

CARDIO H

REVUE D'EXPRESSION DU COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

De la guilde des coquins... au bal des cocus !

Histoire de la Rythmologie Interventionnelle

Une nouvelle équipe pour CARDIO H

Connaissez-vous votre Centre National de Gestion ?

AOD : la gestion des complications hémorragiques

**Angioplastie et dénervation rénale :
que faut-il faire en 2015 ?**

Étude criminal

**Opposabilité des recommandations des sociétés
savantes, hiérarchie et valeur respective des échelons
européen, nord-américain et national**

L'endettement excessif des CHR et CHU

Compte rendu ESC 2015 Escale à Londres

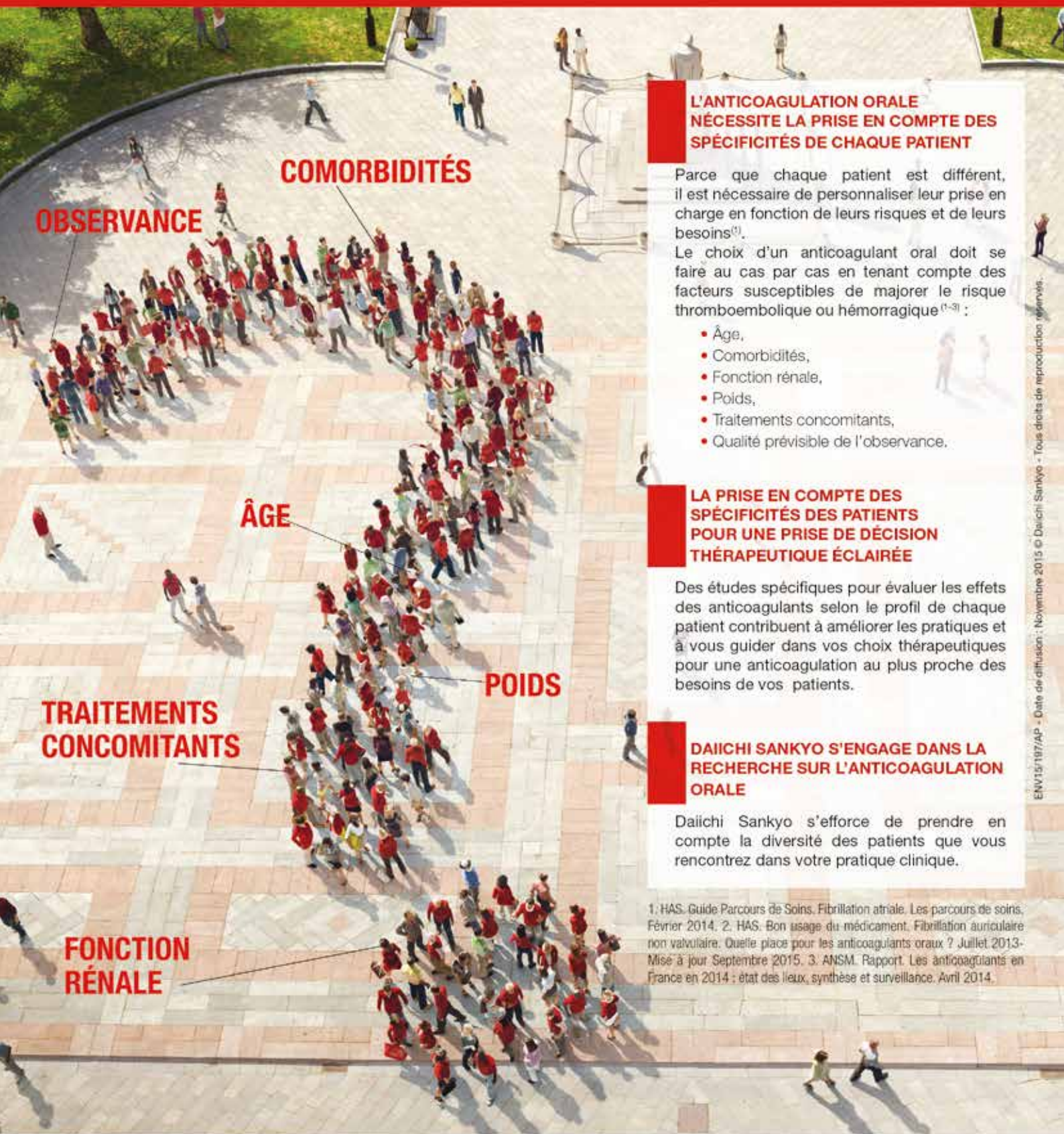


Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux

n°34

Novembre 2015

CHAQUE PATIENT EST DIFFÉRENT, LES ANTICOAGULANTS ORAUX FONT-ILS LA DIFFÉRENCE ?



L'ANTICOAGULATION ORALE NÉCESSITE LA PRISE EN COMPTE DES SPÉCIFICITÉS DE CHAQUE PATIENT

Parce que chaque patient est différent, il est nécessaire de personnaliser leur prise en charge en fonction de leurs risques et de leurs besoins⁽¹⁾.

Le choix d'un anticoagulant oral doit se faire au cas par cas en tenant compte des facteurs susceptibles de majorer le risque thromboembolique ou hémorragique⁽¹⁻³⁾ :

- Âge,
- Comorbidités,
- Fonction rénale,
- Poids,
- Traitements concomitants,
- Qualité prévisible de l'observance.

LA PRISE EN COMPTE DES SPÉCIFICITÉS DES PATIENTS POUR UNE PRISE DE DÉCISION THÉRAPEUTIQUE ÉCLAIRÉE

Des études spécifiques pour évaluer les effets des anticoagulants selon le profil de chaque patient contribuent à améliorer les pratiques et à vous guider dans vos choix thérapeutiques pour une anticoagulation au plus proche des besoins de vos patients.

DAIICHI SANKYO S'ENGAGE DANS LA RECHERCHE SUR L'ANTICOAGULATION ORALE

Daiichi Sankyo s'efforce de prendre en compte la diversité des patients que vous rencontrez dans votre pratique clinique.

1: HAS. Guide Parcours de Soins. Fibrillation atriale. Les parcours de soins. Février 2014. 2: HAS. Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Juillet 2013- Mise à jour Septembre 2015. 3: ANSM. Rapport. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.

5

ÉDITORIAL

- S. CATTAN (Montfermeil)

9

BRÈVES DE COMPTOIR

- De la guilde des coquins... au bal des cocus ! M. HANSEN (Haguenau)

11

HISTOIRE DE LA RYTHMOLOGIE INTERVENTIONNELLE

- Histoire de la Rythmologie Interventionnelle.
C. BARNAY, J. TAIEB, J. BOUET, T. VAUGRENARD, R. MORICE (Aix-en-Provence)

18

LA VIE DU COLLÈGE

19

- Une nouvelle équipe pour CARDIO H. J.-J. DUJARDIN (Douai)
- Connaissez-vous votre Centre National de Gestion ? J.-P. ESTERNI

22

PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES

- AOD : la gestion des complications hémorragiques. P. ATTALI (Strasbourg)

25

COMPTE RENDU DU 17ÈME CONGRÈS DE L'APPAC 2015

- Angioplastie et dénervation rénale : que faut-il faire en 2015 ?
P. PONCELET (Hénin-Beaumont)

29

LA RECHERCHE EN CH

- Étude criminal. J.-L. GEORGES (Versailles)

30

LA CHRONIQUE JURIDIQUE

- Opposabilité des recommandations des sociétés savantes, hiérarchie et valeur respective des échelons européen, nord-américain et national.
J.-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

31

- L'endettement excessif des CHR et CHU. J.-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

32

COMPTE RENDU DE CONGRÈS

- Compte rendu ESC 2015. Escala à Londres.
A. MARQUAND (Fréjus)

Bureau du CNCH

Président

Dr Simon CATTAN (Montfermeil)

Tél : 01 41 70 87 38 - scattan@ch-montfermeil.fr

Président élu

Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Patrick.jourdain-mantel@wanadoo.fr

Vice-Présidents

Dr Jean-Lou HIRSCH (Avignon)

Dr Khalifé KHALIFE (Metz),

Dr Alain DIBIE (Paris)

Représentant les cardiologues des ESPIC

Pr Franck BARBOU (Val-de-Grace, Paris)

Représentant les cardiologues des hôpitaux Militaires

Président sortant

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Chargé des relations avec les délégués régionaux

Présidents Honoraires

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

Dr Guy HANANIA (Aulnay-sous-Bois)

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Jean-Pierre MONASSIER (Colmar)

Dr Claude BARNAY (Aix-en-Provence)

Trésorier

Dr Loïc BELLE (Annecy)

Trésorier adjoint

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Organisation du Congrès

Dr Bernard LIVAREK (Versailles)

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Dr Jean-Lou HIRSCH (Avignon)

Dr Simon CATTAN (Montfermeil)

Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Responsables DPC

Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

Responsables du site internet

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

Dr Philippe GARÇON (St Joseph, Paris)

Recherche clinique

Dr Loïc BELLE (Annecy)

Dr Jean-Louis GEORGES (Versailles)

Conseiller permanent

Dr Francis FELLINGER (Paris)

Représentant les CH de proximité

Dr Hubert MANN (Voiron)

Responsables des groupes de réflexion

*Cardiologie interventionnelle

Dr Franck ALBERT (Chartres)

Dr Michel PANSIERI (Avignon)

Dr Jacques MONSEGU (Grenoble)

*Rythmologie

Dr Walid AMARA (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)

Représentant au groupe de rythmologie de la SFC

*Réadaptation

Dr Sonia CORONE (Bligny)

Dr Bruno PAVY (Machecoul)

Président du GERS de la SFC

Dr Michel ROSS (Abreschviller)

*Insuffisance cardiaque

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Dr Jean-François AUPETIT (St Joseph, Lyon)

*USIC

Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)

Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

Dr Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)

*Imagerie non invasive

Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

Dr Bruno GALLET (Argenteuil)

Dr Philippe GARÇON (St Joseph, Paris)



Collège National
Cardiologues
des Hôpitaux

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

#18^e
édition

PALAIS
DES CONGRES
BIARRITZ
8/9/10
JUN 2016

www.appac.fr

APPAC

ACTUALISATIONS
ET PERSPECTIVES
EN PATHOLOGIE
CARDIOVASCULAIRE



Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux

Directeur de la publication
Simon CATTAN

Directeur de la rédaction
Jean-Jacques DUJARDIN

Rédacteur adjoint
Pierre LEDDET

Congrès Internationaux
André MARQUAND

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

Comité scientifique
Jean-François AUPETIT
Franck BARBOU
Claude BARNAY
Nicolas DANCHIN
Alain DIBIE
Francis FELLINGER
Albert HAGEGE
Robert HAÏAT
Guy HANANIA
Yves JUILLIERE
Salem KACET
Khalifé KHALIFE
Jean-Pierre MONASSIER
Jacques MONSEGU
Patrick SCHIANO



Édité par :
L'Européenne d'éditions®

Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.



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

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

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

Trois ans déjà ! Mon mandat s'achève. Il m'a apporté beaucoup de bonheur et de satisfaction.

Ce travail a été celui d'une équipe conviviale où l'amitié a été le premier ressort qui nous a permis de faire avancer le CNCH.



Dr Simon CATTAN

Nous avons depuis peu, intégré la Société Française de Cardiologie.

Certains d'entre nous se sont inquiétés à juste titre de notre avenir. Nous croyons au contraire que cette intégration nous permettra d'avoir plus de visibilité, de représentativité au sein de la SFC et de support logistique. Je tiens à remercier en particulier le Pr Yves JUILLIERE pour son action dans ce rapprochement entre nos deux structures.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du bureau, et des groupes de travail qui m'ont accompagné pendant ce mandat.

Le monde hospitalier et en particulier les CH traversent de nombreuses difficultés.

Quel sera l'avenir des services de Cardiologie du CNCH dans le cadre des GHT ?

Plus nous serons forts, unis, efficaces et plus notre offre de soins sera indispensable dans le maillage territorial national.

Nous avons un double rôle de proximité et de spécialité avec des soins de qualité en toute sécurité.

Toutefois, l'avenir sera difficile : démographie médicale au nadir, baisse de l'ONDAM (1.75% en 2016, ce qui est intenable !), baisse des tarifs, hausse des charges, différentiel de rémunération très important avec le secteur privé, pénibilité de la PDS.

De nombreux PH sont en « burn out » et en mal d'identité face aux valeurs actuelles du secteur hospitalier public, notamment, depuis la loi HPST et de la T2A.

Le CNCH sera toujours présent pour défendre les Cardiologues et la Cardiologie dans nos établissements.

Le Professeur Patrick JOURDAIN (Pontoise) me succède. Je sais qu'avec lui et tout le bureau, il sera vigilant pour poursuivre l'action du CNCH dans la défense de notre outil de travail.

Vive le nouveau CNCH.

Très bon congrès à tous.

Salutations collégiales,

Simon CATTAN
Président du CNCH
Directeur de la Publication

21^e Congrès CNCH

COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

PROGRAMME PRÉLIMINAIRE

jeudi 19 et vendredi 20
novembre 2015

Hôtel Pullman
Paris Montparnasse
PARIS



Société
Française
de Cardiologie



Collège
National des
Cardiologues des
Hôpitaux

www.cnch.fr

Vendredi 20 novembre 2015

8h30-10h00 GROUPE ESC

Salle MOUHLIAR



Prise en charge des douleurs thoraciques

Modérateurs : X. MARCAGG - Vichy ; S. ANDREU - Angers

- 8h30 - Expérience « Chest pain unit » au CHU de Marseille J.-L. BONNET - Marseille
- 8h50 - Filières urgences LMCO S. DRAPPIER - Toulouse
- 9h15 - Triponine extra cardiaque O. BALLEY - Montpellier
- 9h30 - Triponine cardiaque X. MARCAGG - Vichy

8h30-10h00 GROUPE RÉADAPTATION

Salle VAN DONGEN



Vivre sa vie après le SCA

Modérateur : S. CORONÉ - Bagny

- 8h30 - Prise en charge psychologique post SCA J.-P. HOUPE - Toulouse
- 9h00 - Conseils nutritionnels pour le patient coronarien
- 9h30 - Prescription de l'activité physique chez le coronarien B. RIVY - Mâconcof

8h30-10h00 INSUFFISANCE CARDIAQUE

Salle CHAGALL



La prise en charge moderne de l'IC

Modérateurs : P. GOUBE - Corbeil-Essaries ; P. JOURDAN - Pontaise

- 8h30 - L'IC aigue J.-F. ALPERT - Lyon
- 9h15 - L'IC chronique P. JOURDAN - Pontaise

10h00-11h00 ATELIER BIOTRONIK

Salle VAN DONGEN



Stent de dernière génération

- Quelle épaisseur de maille et quel polymère pour un meilleur résultat ? A. BELLEMAN - Antibes
- Revue de l'étude Biorescue A. BELLEMAN - Antibes

10h00-11h00 ATELIER ABBOTT

Salle CHAGALL



Traitement percutané de la régurgitation Mitrale : pourquoi adresser vos patients ?

Modérateur : L. BELLE - Nancy

- Evaluation échographique : quantification de la régurgitation mitrale, critères d'éligibilité E. DOWAL - Rennes
- Traitement Percutané de la régurgitation Mitrale Primitive et Secondaire par MitraClip : cas cliniques P. GUERIN - Nantes

11h00-11h30 - PAUSE CAFÉ SUR L'EXPOSITION

11h30-12h00 SYMPOSIUM MSD

Salle MOUHLIAR



12h30-12h45 - INTERSESSION

12h45-12h45 DÉJEUNER-DÉBAT ASTRAZENECA

Salle VAN DONGEN



Patient SCA à Haut Risque

- Durée de la double anti-agrégation plaquettaire chez le patient SCA à Haut Risque
- Le patient SCA à Haut Risque en France
- Scores et évaluation des risques

Vendredi 20 novembre 2015

12h45-13h45 DÉJEUNER-DÉBAT BARCHI SANKYO

Salle CHAGALL

Anticoagulants oraux directs : en pratique où en est-on ?

Modérateurs : P. JOURDAN - Pontaise ; J. SCHMIDT - Clermont-Ferrand

- Dans le traitement de l'embolie artérielle dans la FAV. W. AMARA - Montpellier
- Dans le traitement et la prévention de l'embolie pulmonaire J. SCHMIDT - Clermont-Ferrand

12h45-14h00 - PAUSE CAFÉ SUR L'EXPOSITION

14h00-16h00 VE DES SERVICES 2

Salle MOUHLIAR

Modérateurs : M. HANSEN - Rignacourt ; A. DIBE - Paris

- 14h00 - Place du DIM dans l'hôpital C. SEGOUIN - Président du SDIM de France
- 14h30 - Délégation de tâche en cardiologie :
 - Echographie J.-L. BONNET - Le Havre
 - Vasculaire T. BERREMLI - Nancy
- 15h30 - Délégation de tâche en rythmologie L. GLEDON - Lille

14h00-16h00 GROUPE RYTHMOLOGIE

Salle VAN DONGEN



Urgences rythmiques pour le cardiologue : cas cliniques

Modérateurs : E. CHEGUEYAT - Angers ; F. GEORGER - Buzan

- 14h00 - A propos d'un orage rythmique J. TAEB - Aix-en-Provence
- 15h00 - A propos d'une tachycardie complexe W. AMARA - Montpellier

INFORMATIONS GÉNÉRALES

LIEU

Hôtel Pullman Paris Montparnasse
19 rue Commandant René Mouchotte - 75014 PARIS
Tél : 01 44 36 44 36 - Fax : 01 44 36 47 00

DATES

19 et 20 novembre 2015

LIEU DE L'EXPOSITION

Grand Foyer

SITE INTERNET

www.cnch.fr



INSCRIPTION ET HEBERGEMENT

19 allées Jean Jaurès - BP 61508 - 31015 TOULOUSE CEDEX 6

Tél : 05 34 45 26 45 - Fax : 05 61 42 00 09

insc-cnch@europa-organisation.com

300€ TTC jusqu'au 16 octobre 2015 - 350€ TTC à partir du 17 octobre 2015
Bulletin d'inscription à télécharger sur le site internet du CNCH : www.cnch.fr

REALISEZ VOTRE DPC 2015 AU COURS DU 21^e CONGRES DU CNCH

Nous sommes heureux de vous proposer lors du congrès, 5 programmes de DPC diversifiés, faisant une large place aux nouvelles technologies et aux thérapeutiques innovantes, thèmes incontournables pour une pratique cardiologique basée sur des données récentes et des recommandations validées.

Bulletin d'inscription à télécharger sur le site internet du CNCH : www.cnch.fr

TRANSPORTEURS OFFICIELS

Air France : AIRFRANCE KLM

Code identifiant : 25882AF

Valable du 14/11/15 au 25/11/15

Air France et KLM Global Meetings proposent aux participants, des réductions jusqu'à -47%* sur une large gamme tarifaire.* Pour bénéficier de ce tarif vous devez réserver votre billet en passant obligatoirement par le lien spécialement dédié :

<http://www.airfrance.fr/FR/fr/local/www.airfranceklm-globaimeetings.com.htm?eid=25882AF>

SNCF :

Pour bénéficier des réductions SNCF, vous devez vous munir d'un fichet de réduction SNCF. Ce fichet est disponible sur simple demande en cochant la case correspondante sur le bulletin d'inscription ou au cours du processus d'inscription en ligne. Pour effectuer une réservation SNCF et bénéficier de la réduction congrès, vous devez effectuer cette réservation en gare (au guichet) ou bien dans l'une des agences SNCF. Lors de vos trajets vous devez conserver avec vos billets le fichet de réduction SNCF qui vous sera demandé en cas de contrôle.

Vous devez vous munir du programme du congrès et/ou de votre lettre de confirmation de participation pendant toute la durée de votre voyage.

De la guilde des coquins... au bal des cocus !



Michel HANSEN

Michel HANSEN (Haguenau)

Ce titre sera celui de ma présentation qui portera sur l'attractivité médicale et la circulaire urgentistes lors de la session « Vie des services » de notre prochain Congrès du CNCH. Celle-ci sera intégrée aux présentations portant sur la nouvelle loi nationale de santé, les Groupements Hospitaliers de Territoires et la circulaire permanence des soins qui seront présentés par des collègues initiés dans ces domaines.

La Fédération Hospitalière de France (FHF) s'est préoccupée il y a déjà plusieurs mois de l'amélioration de l'attractivité et de la fidélisation des médecins à l'hôpital public (1) via une commission permanente ce qui est tout à son honneur. On peut néanmoins fortement regretter l'indigence des propositions qui en est ressortie (et je vous laisse juge de cette assertion) à telle enseigne que notre collègue B. MAS, animateur de la commission, s'en est retiré.

Plus récemment, Madame la Ministre, a mandaté Monsieur J. LE MENN, dans le cadre de la loi de santé afin de lui faire des propositions sur ce sujet. A l'heure où je dicte ces « brèves » le rapport officiel n'a pas encore été divulgué. Mais comme les fuites, volontaires ou non, sont choses communes dans ces domaines, on sait que ce rapport comporte 57 propositions. Dans le même contexte, on sait que les fiches actions « du cabinet » comportent quelques « mesurette » où l'on se demande s'il faut « en rire ou en pleurer » !!! La « montagne » va sans doute « accoucher d'une souris » bien que J. LE MENN ait réalisé un travail de fond sur plusieurs mois avec une concertation concernant toutes les obédiences du système de santé. Il est vrai que nos tutelles ministérielles sont passées maîtres dans l'art « d'anesthésier le bon peuple » avec de nombreux subterfuges dont celui des « rapports »... Et notre Premier Ministre a déjà préinjecté la dose sui-

vante de curare par le pré-lancement de la conférence prévue pour le premier semestre 2016...

Espérons, bien sûr, que ces informations pessimistes ne se vérifient pas. Ceci d'autant, qu'en regard de la circulaire urgentistes et le « jackpot » de début 2015, la fracture de la cohésion médicale à l'intérieur de nos établissements ne risque que d'en être encore plus aiguë. Que vont penser, entre autres, tous les collègues de spécialités assurant une garde sur place auxquels il faudra expliquer que leur pénibilité est une chimère. Il est vrai que nombre de dirigeants de notre système de santé semblent tétanisés par la faconde sans borne de quelques leaders syndicaux urgentistes (sans faire d'amalgames avec l'ensemble de nos collègues de cette spécialité).

Un autre rapport, celui-ci présenté en juillet 2015, a été demandé à notre collègue J.Y. GRALL (2) sur la territorialisation des activités d'urgences par Madame la Ministre. Ce rapport, et cela n'engage que moi, comporte nombre de propositions pertinentes dont la réimplication de la médecine libérale dans la permanence des soins, une stratification des niveaux de structure d'accueil des urgences et la fermeture des urgences à faible activité.

Je siégeais, comme représentant de la Conférence Nationale des Présidents de CME de Centres Hospitaliers, dans la commission de « négociation » (on se marre !) sur cette circulaire urgentistes. J'ai clairement à l'esprit que ceux-ci s'étaient engagés, en compensation du surcoût (90 millions d'euros) à réaliser une territorialisation des services d'urgences et à la fermeture de ceux à faible activité. Les nombreuses déclarations récentes du Dr P. PELLOUX (AMUF) rejette totalement ses promesses d'engage-

ment avec notamment un titre dans le Quotidien du Médecin (N°9430) qui indique « *La modernité des urgences, c'est d'accueillir tout le monde !* ». Traduction : la réimplication de la médecine libérale dans le système de permanence des soins avec notamment la création de structures médicales dédiées à cet effet n'a aucun intérêt ; dans un établissement ce sont les collègues qui gèrent les lits d'aval qui sont le problème ! C'est d'ailleurs ce qu'à exprimé l'un des protagonistes siégeant dans la commission de négociation circulaire urgentistes : « Ce sont tous des faiblesses sauf... ».

Mais que pouvons nous encore faire face à la nouvelle diva du saint des saints de la république qui occupe à longueur de semaine le champ médiatique de notre profession ?

Vous avez dit attractivité ?

Dans le contexte économique actuel il paraît toujours politiquement incorrect d'évoquer les aspects de rémunération. Il est vrai que la profession médicale (salarié ou non) n'est pas la plus en souffrance. En contrepartie, il paraît juste de remettre « certaines pendules à l'heure ». Le praticien en Centre Hospitalier Non Universitaire est, et de façon très significative, un des moins bien rémunéré en regard des allemands, des anglais, etc. Au Québec, dont l'exercice est essentiellement public, un médecin a un revenu (toute chose égale par ailleurs) supérieur à 94% de celui d'un français ; malgré cela il est constaté une fuite médicale vers les autres provinces canadiennes et vers les Etats-Unis en raison d'une rémunération encore plus importante ! (3) En 2014, le revenu moyen d'un cardiologue libéral avant impôt est de 123 500 € (Quotidien du Médecin – Septembre 2015 – N°5430) en augmentation de 3,2 % alors que l'on peut rappeler (comme évoqué dans une brève de comptoir précédente) que le revenu

salarial du PH a lui significativement diminué depuis 10 ans. Cela est à noter et il faut rendre justice à la Fédération des Médecins de France (FMF) qui réclame une remise à niveau des honoraires des médecins libéraux afin d'atteindre la moyenne des rémunérations observées en Europe ; il faut donc en conclure qu'il y a, quoi qu'il en soit, un vrai problème et une véritable « intoxication » sur notre richesse. Quoi qu'il en soit, nous avons conscience que Bercy ne verra pas tout cela d'un œil favorable en regard de ceux qu'il considère déjà comme des privilégiés. Ils ne feront pas preuve, comme pour eux-même, du génie d'inventivité permettant la création d'une prime de productivité pendant leur propre semaine de formation.

Une question :

Dans nos établissements (hors CHU) qui sont les médecins salariés qui sont les mieux payés ? Faisant abstraction du faible pourcentage de collègues pouvant exercer une activité libérale engendrant une compensation financière significative (et dans la majorité des cas en secteur I sans dépassement).

Un conseil :

Je me permets de vous suggérer le livre d'un ami et collègue, le Dr M. LAGRANGE : « Médecine : de la dérive au chaos » (Editions Mélibée).

- 1- FHF – L'amélioration de l'attractivité et de la fidélisation des médecins à l'hôpital public – Rapport de la Commission permanente de l'attractivité médicale – Rapport final (02/04/2014) – www.fhf.fr
- 2- http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2015-07-06_Rapport-Territorialisation_des_Urgences.pdf
- 3- <https://medecinquebec.wordpress.com/2012/09/23/combien-gagne-un-medecin-au-quebec/>

Histoire de la Rythmologie Interventionnelle



C. BARNAY

C. BARNAY, J. TAIEB, J. BOUET, T. VAUGRENARD, R. MORICE
Service de Cardiologie, Centre Hospitalier d'Aix-en-Provence

Il y a bien des années, un ami universitaire, comme il était reçu à 7h du matin par le directeur du CHU à qui il avait demandé rendez vous pour d'importantes questions relatives à son Service, s'entendit poser cette question « Mais Docteur, vous êtes cardiologue ou rythmologue ? », sans doute destinée à le déstabiliser pour répondre plus facilement à ses demandes par la négative, mais qui témoignait, en tous cas en apparence, d'une méconnaissance désolante de la spécialité. Pourtant, de nos jours, cette question paraîtrait moins surprenante, car si les « cardiologues interventionnels » (dont le fils de l'un d'entre nous fait partie) ont manifestement l'ambition d'être les seuls de leur espèce (c'est à dire d'englober toute la pathologie), les rythmologues ne sont pas fâchés de s'en distinguer...

Définition et délimitation du propos

Comment définir la rythmologie interventionnelle ? Au sens large, on pourrait dire qu'il s'agit de l'ensemble des méthodes thérapeutiques non chirurgicales et non pharmacologiques en rythmologie (ce qui incluerait le choc électrique et les prothèses électriques implantables) mais en réalité, dans le langage courant, on désigne plutôt ainsi l'ensemble des techniques ablatives, c'est à dire la destruction par méthodes physiques d'un substrat cardiaque arythmogène, le terme de rythmologie interventionnelle étant d'ailleurs apparu à la même époque que ces techniques.

Contexte

Les techniques ablatives se sont développées comme une conséquence des progrès accomplis dans la connaissance des arythmies cardiaques. Dès les années 40 et 50, on commença à enregistrer des électrogrammes intracardiaques et à déterminer le mécanisme de l'excitation du coeur au cours des arythmies (1, 2). La mise au point de la stimulation programmée, dans les années 60 (3,4) permit

de déclencher et d'interrompre à volonté différents types de tachycardie.

L'enregistrement en pratique clinique du potentiel du faisceau de His (5,6) permit une meilleure connaissance de l'activation cardiaque au cours des troubles conductifs et de différents types de tachycardies et leur identification sur l'ECG de surface. Parallèlement, des travaux anatomiques (7) étaient réalisés et par une meilleure connaissance des structures tissulaires impliquées dans le rythme cardiaque normal et pathologique, conduisaient à s'attaquer directement au substrat tissulaire responsable du trouble.

La chirurgie des troubles du rythme

A la fin des années 60, la chirurgie des troubles du rythme était apparue dans le traitement du syndrome de Wolff-Parkinson White (8,9) au début par déconnection auriculo-ventriculaire complète puis, avec les progrès de la cartographie, par des incisions plus localisées dans le sillon auriculo-ventriculaire. Les chirurgiens, peu habitués à couper des structures qu'ils ne voyaient pas, avaient l'impression de « sectionner un faisceau d'électrons ». Certains foyers à l'origine de tachycardies ventriculaires post infarctus réfractaires pouvaient être isolées par « ventriculotomie endocardique encerclante » (10). Un peu plus tard, la chirurgie allait s'attaquer à la fibrillation auriculaire (11).

A la même époque les antiarythmiques, qui avaient suscité de grands espoirs, commençaient à montrer leur efficacité incomplète et se révéler même parfois dangereux par leurs effets secondaires arythmogènes (12).

Première époque : la fulguration (« intracardiac DC shock »)

La première ère des techniques ablatives fut celle de la fulguration, qui consistait à délivrer par l'intermédiaire d'un cathéter électrode endocavitaire un choc électrique intracardiaque à proximité de la structure cible.

Déjà expérimentalement en 1977, JW Beazell et coll (13) avaient réalisé une interruption de la conduction AV en implantant des électrodes dans la région du faisceau de His et en y faisant passer une énergie de 50 joules. En clinique, c'est de façon fortuite qu'en 1979, Jacques Vedel (14) au cours d'un cathétérisme droit, après un choc électrique délivré au cours d'une tachycardie ventriculaire alors qu'une électrode endocavitaire était positionnée au niveau du faisceau de His, eut la surprise de constater la survenue d'un bloc AV qui sera définitif. A la suite de cette découverte, les auteurs américains Gonzales et Scheinman en 1981(15) chez le Chien et John Gallagher en 1982 (16) dans une courte série clinique de neuf cas eurent l'idée d'appliquer ce procédé pour créer un bloc AV suivi de mise en place d'un pace maker afin de traiter des tachycardies supra ventriculaires réfractaires : (« ablate and pace »), méthode encore utilisée parfois aujourd'hui dans la fibrillation auriculaire.

Bien que le flutter auriculaire réfractaire ait pu initialement être traité par ablation de la jonction AV, la connaissance de son mécanisme électrophysiologique (macro-réentrée dans l'oreillette droite avec zone de conduction lente à la partie postérieure de l'isthme cavo-tricuspidien) conduit Nadir Saoudi (17) à proposer de délivrer à ce niveau un choc de fulguration de façon à réaliser une destruction spécifique du substrat arythmogène lui même, alors que l'ablation hisienne était un procédé palliatif créant une nouvelle maladie, le bloc AV complet et la stimulo-dépendance définitive consécutive. D'autres s'attaquent aux tachycardies ventriculaires (18,19) ou aux rythmes réciproques intranodaux, (20) ces derniers avec l'inconvénient d'un taux élevé de blocs auriculo-ventriculaires. Les voies accessoires responsables du syndrome de Wolff Parkinson White sont une cible de choix pour l'ablation : ici pas de risque de bloc A-V car elles sont pour la plupart situées à distance du faisceau de His (Figure 1). Certains comme John Fisher (21) proposent de délivrer dans le sinus coronaire lui même des chocs répétés de faible intensité, mais c'est la voie aortique rétrograde, simple et moins risquée, qui va l'emporter (22, 23). Pratiquement toutes les localisations des voies accessoires sont abordées; les méthodes de localisation sont affinées, tant sur l'ECG de surface qu'en endocavitaire. On s'attache à améliorer le matériel et à caractériser techniquement le procédé (24)

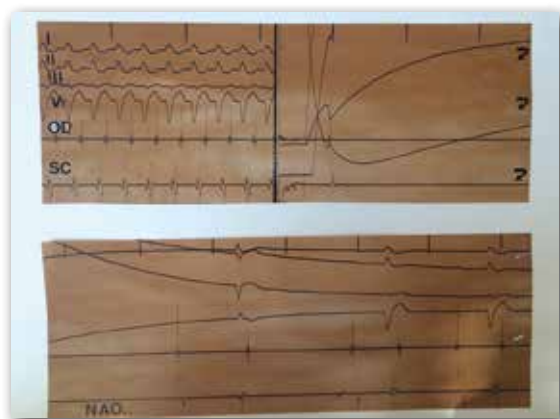


Figure 1 : Ablation d'une voie accessoire latérale gauche par fulguration (choc délivré au niveau de l'anneau mitral, accès par voie aortique rétrograde)

Cependant, la fulguration pouvait entraîner des complications, parfois léthales (25), ce qui était inacceptable pour le traitement d'une maladie non mortelle. A cette époque, l'ablation du flutter, après l'enthousiasme initial, marque le pas. Pour la préexcitation, on discute beaucoup autour des paramètres prédictifs de gravité pronostique, de l'incidence réelle de la mort subite dans le WPW; quels sont les patients chez qui le risque justifie l'intervention ? L'arrivée de la radio-fréquence va amener une redistribution complète des cartes.

La radio-fréquence

Les courants de radio fréquence étaient utilisés de longue date en chirurgie. Leur application intracardiaque à thorax fermé par l'intermédiaire d'un cathéter (26,27) est proposée à partir de 1986. Le procédé permet par échauffement de générer des lésions tissulaires allant de la nécrose à la vaporisation en fonction des caractéristiques du courant, de la morphologie de l'électrode et de son éloignement de la structure cible. Ses avantages par rapport à la fulguration sont de créer une lésion limitée, voire quantifiable, sans le barotraumatisme lié à la fulguration et responsable de ses complications. En revanche, l'application du courant doit être réalisée à proximité immédiate voire si possible au contact de la structure à modifier, car le courant sanguin dissipe la chaleur produite. En outre, un coagulum peut se former au contact de l'électrode, source d'embol possible et d'inefficacité par obstacle à la propagation du courant (élévation d'impédance et baisse de l'énergie délivrée).

Après des difficultés initiales liées à la nécessité d'un contact étroit entre l'électrode et sa cible, l'amélioration des générateurs, la mise au point de cathéters orientables, des élec-

Histoire de la Rythmologie Interventionnelle

trodes de plus large surface et l'apprentissage par les opérateurs de la navigation intra cardiaque et des sites à atteindre amenèrent la disparition rapide de la fulguration au profit de la radio-fréquence. Les voies accessoires (28,29), de mieux en mieux connues en termes de localisation et de physiologie pouvaient être ablatées en première intention dès lors qu'elles étaient symptomatiques. Les tachycardies intranodales (30) pouvaient être traitées par ablation sélective de la voie lente, avec un risque faible de bloc AV, alors que cette complication était fréquente avec l'ablation de la voie rapide, le plus souvent réalisée avec la fulguration. Les tachycardies ventriculaires idiopathiques ou liées à la dysplasie arythmogène du ventricule droit pouvaient être accessibles à l'ablation par radio-fréquence. En revanche, les tachycardies ventriculaires des cardiopathies ischémiques étaient plus difficiles à traiter. Leur caractère souvent très rapide ou instable rendait difficile leur étude électrophysiologique, elle même complexe avec les méthodes classiques de par leur mécanismes (circuits de réentrée parfois multiples, « figure de huit », identification de la zone de conduction lente, du point d'entrée et du point de sortie de cette zone, cible de l'application). Le pace mapping permet de reproduire la morphologie de la tachycardie clinique par stimulation au point de sortie présumé du circuit; le recueil de potentiels préventriculaires permet de repérer la zone de conduction lente (31). Le flutter atrial est alors bien compris dans son mécanisme de réentrée intra auriculaire droite empruntant l'isthme cavo-tricuspidien. L'interruption de cette zone peut être réalisée et on peut vérifier électrophysiologiquement la création d'un « bloc isthmique », idéalement bi-directionnel, gage de l'absence de récurrence du flutter. (32) (Figures 2 et 3) D'autres circuits de macro-rentree atriale sont identifiés parfois, notamment péri-cicatriciels, qui peuvent être plus difficiles à interrompre avec les méthodes cartographiques de l'époque. Les tachycardies atriales focales sont également localisables et curables. (33)

La fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire restait une terre inaccessible. Ses mécanismes électrophysiologiques sont difficiles à comprendre et à étudier et sont aujourd'hui encore incomplètement élucidés. En 1959, Moe (34,35) émet l'hypothèse, confirmée sur un modèle numérisé, de multiples vaguelettes d'excitation se



Figure 2 : Positionnement des catheters pour ablation d'un flutter atrial droit. catheter multi electrodes pour mise en évidence du bloc isthmique. Ablateur sur l'isthme cavo tricuspидien.



Figure 3 : Ablation par radio-fréquence d'un flutter auriculaire de type I

propageant de façon aléatoire en fonction de l'hétérogénéité des périodes réfractaires du tissu environnant. Allesie en 1973 montre sur l'oreillette de lapin qu'un circuit de réentrée peut être fonctionnel et pas forcément anatomique (36) puis confirme l'hypothèse de Moe chez le chien (37). D'autres concepts s'y ajoutent : celui de « trigger » foyer ectopique initiateur de l'arythmie et celui de « driver », mécanisme responsable de la perpétuation de l'arythmie ; celui-ci pourrait être un rotor (38,39) constitué d'un centre inexcitable autour duquel tournent des ondes en spirale, le centre pouvant être stationnaire ou mobile, en fonction d'obstacles anatomiques ou fonctionnels dans l'oreillette.

Le rôle du système nerveux autonome est aussi invoqué, peut-être par l'intermédiaire de plexus ganglionnaires situés à proximité des veines pulmonaires et du ligament de Marshall (40) Des formes de FA « vagale »(41) en fin de nuit ou post prandiale ou adrénergique lors d'exercice (42) sont décrites.

En clinique, on distingue la FA paroxystique (arrêt spontané ou sous l'effet d'un traitement en moins de 7 jours) la FA persistante (durée supérieure à 7 jours) ; FA longue per-

sistante (ancienneté de plus de 12 mois) ; la FA permanente étant celle que l'on a renoncé à traiter (43). Cette distinction clinique recoupe la notion de remodelage électrophysiologique - les propriétés électrophysiologiques de l'oreillette se modifient avec la durée de la fibrillation (44) et la fibrillation entretient la fibrillation (45) - et anatomiques - modifications structurelles du tissu auriculaire (fibrose...).

Les tentatives d'interventions, d'abord chirurgicales, reposent largement sur ces données. L'intervention de Maze (intervention du labyrinthe) proposée par Cox (11) en 1989 est basée sur le principe suivant : la fibrillation auriculaire est le résultat de multiples circuits de macro réentrée continuellement mobiles mais de taille importante (plusieurs cm); une certaine surface de tissu en continuité est nécessaire pour que l'arythmie se maintienne. Si on divise le tissu auriculaire en zones distinctes suffisamment petites, la fibrillation s'arrête. Cox divise l'oreillette par plusieurs incisions en un labyrinthe avec des couloirs sans issue et de cette façon obtient le résultat escompté. D'autres avaient proposé l'intervention du corridor (1992 : Deffauw et Guiraudon) (46) : une étroite bande de tissu reliant le noeud sinusal au noeud auriculo-ventriculaire est isolée du reste de l'oreillette, qui continue à fibriller mais est exclue du circuit de conduction cardiaque.

Les cathétériseurs cherchèrent à reproduire le Maze en créant des lignes d'ablation intra auriculaires (ablation linéaire) au niveau de l'oreillette droite, du septum, du toit de l'oreillette gauche, de « l'isthme mitral ». (47-49). Haissaguerre en 1994 découvre que la FA paroxystique prend souvent naissance au niveau des veines pulmonaires par des foyers « triggers » (FA « focale ») qu'il ablate de façon élective à l'aide de cathéters multi électrodes (50,51) (Figure 4). D'autres comme Pappone (52) préfèrent une ablation linéaire encerclant les veines pulmonaires de façon à les isoler électriquement.

Nademanee (53) décrit en 2004 des potentiels fractionnés (CFAE pour complex fractionated atrial electrograms) au sein même du tissu auriculaire qu'il ablate directement. Des drivers peuvent être identifiés dans la FA persistante (54). Ces différentes approches (veines pulmonaires, lignes, CFAE) peuvent être associées dans les FA persistantes (55)

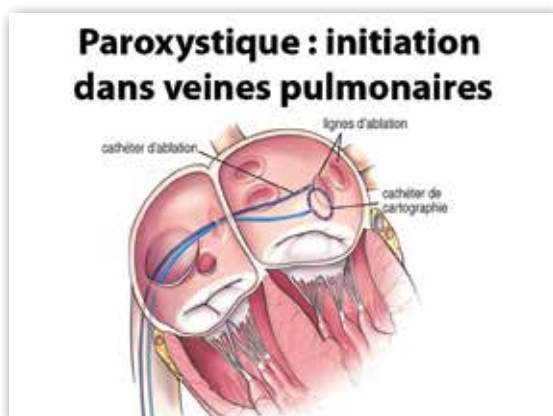


Figure 4 : Schéma du dispositif d'ablation des veines pulmonaires. Deux cathéters sont positionnés par voie trans septale l'un pour le recul des potentiels focaux « triggers » le second pour ablation point par point.

permettant de meilleurs résultats, bien que trop de destruction du tissu auriculaire finisse par grever le résultat à long terme.

Cryoablation

La cryoablation, initialement utilisée dans la chirurgie des voies accessoires et des tachycardies ventriculaires (56,57) est aussi utilisable par cathéter. Elle a été appliquée au flutter (58) à la tachycardie ventriculaire (59), ainsi qu'aux tachycardies par rentrée intranodale ou par voies accessoires para hisiennes. Dans ces derniers cas, l'avantage est de pouvoir réaliser une première application à une température intermédiaire qui entraîne une lésion réversible et permet de s'assurer d'un positionnement correct de la sonde prévenant tout bloc AV (« cryo mapping ») (60) puis dans un second temps un refroidissement maximum qui crée une lésion définitive. L'inconvénient de la méthode comparée à la radio-fréquence est le coût plus élevé du matériel et la durée plus longue de la procédure. Le cryo ballon permet une isolation des veines pulmonaires simple et efficace dans les FA paroxystiques (61).

Cartographie

Les évolutions techniques de la cartographie (« mapping ») en clinique sont à la base des progrès réalisés en électrophysiologie interventionnelle. Après les premiers enregistrements endocavitaires, on a commencé à utiliser plusieurs cathéters multi électrodes positionnés en divers points des cavités cardiaques, ce qui a permis de réaliser l'enregistrement simultané de potentiels électriques intracardiaques en de multiples points et de retracer ainsi la séquence de l'activation endocardique en rythme sinusal et lors de diverses arythmies. On a pu aussi lors d'interventions chirurgicales recueillir de tels poten-

Histoire de la Rythmologie Interventionnelle

tiels à la surface de l'épicaarde. On a pu ainsi reconstituer le front d'onde d'activation que l'on a pu représenter en imagerie par numérisation lors de diverses arythmies.

L'arrivée des systèmes de navigation tridimensionnels (62) a été un progrès considérable. Dès lors, il est devenu possible de visualiser dans l'espace le déroulement de la dépolarisation, les zones de conduction lente, des zones cicatricielles silencieuses, ainsi que la position des cathéters d'ablation et de représenter sur la carte chaque point d'application du courant (Figure 5). Ces données peuvent être reportées sur une image scanographique des cavités cardiaques (Figure 6). Ainsi, le temps de fluoroscopie est minimisé, ce qui permet de réduire considérablement l'exposition aux rayons X. Des systèmes robotiques sont aussi proposés, permettant de guider à distance par commande magnétique l'extrémité du cathéter d'ablation. On s'oriente aussi vers des systèmes permettant de réaliser des cartographies à la surface du thorax (63).

Progrès récents

La fibrillation auriculaire représente un marché potentiel considérable. Dès que son ablation par cathéter est devenue généralisable, la recherche et l'industrie se sont attachés à améliorer le matériel, avec pour objectifs plus d'efficacité à moindre risque pour le patient. La concurrence aidant, les innovations se succèdent. On peut citer parmi les plus récentes les systèmes de mesure de la force de contact du cathéter (64) qui améliore l'efficacité avec moins de risque de complications, les cathéters « basket » (65) qui se déploient dans la cavité cardiaque, permettant sur un seul battement d'enregistrer l'ensemble du processus d'excitation, les dispositifs d'exclusion de l'auricule gauche qui pourraient concurrencer les anticoagulants dans la prévention des accidents thrombo-emboliques de la FA (66)...

De nouvelles procédures apparaissent : ablation par cathéter par voie épicaardique (67); ablation des TV récidivantes ou instables (orages rythmiques ou TV récidivantes chez les porteurs de défibrillateur notamment) par recherche et ablation de potentiels locaux lents (LAVA) en rythme sinusal (68).

Pour conclure

Les techniques ablatives ont acquis une place très importante dans l'arsenal thérapeutique en rythmologie. Elles sont inscrites dans les

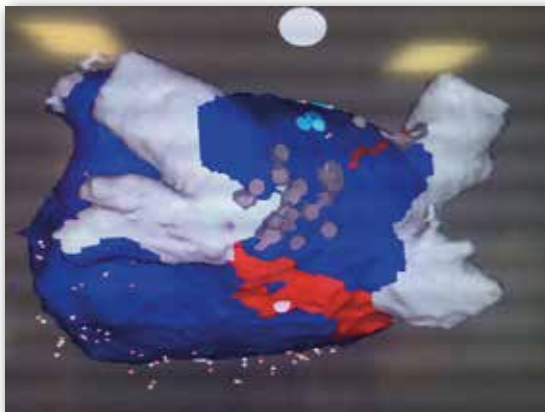


Figure 5 : Cartographie tridimensionnelle dans l'oreillette gauche d'un flutter avec ablation linéaire sur le toit de l'oreillette.



Figure 6 : Système « merge » de fusion de l'image scanographique des oreillettes (en haut) avec l'image tri-dimensionnelle construite par recueil de points de contact oreillette-cathéter (en bas).

recommandations relatives à la fibrillation auriculaire (43), au flutter, aux tachycardies atriales, aux syndromes de préexcitation (69) et aux arythmies ventriculaires (70), souvent comme traitement de première intention.

Enfin, il faut rappeler pour terminer que l'École française s'est trouvée depuis les origines et est encore aujourd'hui en première ligne de la recherche et de la pratique de ces techniques.

Références

- 1 - Hecht HH. Potential variations of the auricular and right ventricular cavities in man. *Am Heart J.* 1946; 32: 39-52.
- 2 - Latour H, Puech P. *Electrocardiographie Endocavitaire.* Paris, France: Masson; 1957.
- 3 - Durrer D, Schoo L, Schuilenburg RM, Wellens HJJ. The role of premature beats in the initiation and the termination of supraventricular tachycardias in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 1967; 36: 644-662.
- 4 - Coumel Ph, Cabrol C, Fabiato A, Gourgon R, Slama R. Tachycardie permanente par rythme réciproque. *Arch Mal Coeur.* 1967; 60: 1830-1845.
- 5 - Giraud G, Puech P, Latour H., Hertault J. Variations de potentiel liées à l'activité du système de conduction auricule-ventriculaire chez l'homme (enregistrement électrocardiographique endocavitaire). *Arch. Mal. Coeur,* 1960; 53 : 757
- 6 - Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein

- E, Damato AN. Catheter technique for recording His bundle activity in men. *Circulation*. 1969; 39: 13–18.
- 7 - Becker AE, Anderson RH. Morphology of the human atrioventricular junctional area. In: Wellens H, Lie KI, Janse MJ, eds. *The Conduction System of the Heart*. Leiden, Netherlands: Stenfert Kroese; 1976: 263–286.
- 8 - Cobb FR, Blumenschein SD, Sealy WC, Boineau JP, Wagner GS, Wallace AG. Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1968; 38: 1018–1029.
- 9 - Nicolai P, Medvedowsky JL, Delaage M, Barnay C, Blache E, Guiraudon G, Frank R, Fontaine G. Auricular fibrillation with ventricular tachycardia. Surgical section of a left lateral bundle of Kent. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1977; 70(11):1173–82.
- 10 - Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Escande G, Etievent P, Cabrol C. Encircling endocardial ventriculotomy: a new surgical treatment for life threatening ventricular tachycardias resistant to treatment following myocardial infarction. *Ann Thorac Surg*. 1978; 26: 438–444.
- 11 - Cox JL, Schuessler RB, Cain ME, Corr PB, Stone CM, D'Agostino HJ Jr, Harada A, Chang BC, Smith PK, Boineau JP. Surgery for atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 1 : 67 - 93
- 12 - Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST Investigators). Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989; 321: 406–412.
- 13 - Beazell J.W., Tan K.S., Fewkes J.L. : Technique for the production of permanent lesions the intracardiac conduction system. *Clin. Res.*, 1977; 25: 1414
- 14 - Vedel J., Frank R., Fontaine G., Fournial J.-F., Grosogeat Y. Bloc auriculo-ventriculaire intra hisien définitif induit au cours d'une exploration endocavitaire droite. *Arch. Mal Coeur* 1979; 72: 107-112
- 15 - Gonzales R., Scheinman M., Margaretten W., Rubinstein M. Closed chest electrode catheter technique for His bundle ablation in dogs. *Am. J. Physiol*. 1981; 241 : H283-H287
- 16 - Gallagher J.J., Svenson R.H., Kassel J.H., German L.D., Bardy G.H., Broughton A., Gutelli G. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrio-ventricular conduction system. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 306: 194-200
- 17 - Saoudi N, Mouton-Schleiffer D, Letac B. Direct catheter fulguration of atrial flutter. *Lancet*. 1987; 2: 568–569.
- 18 - Puech P, Gallay P, Grolleau R, Koliopoulos N. Traitement par electrofulguration endocavitaire d'une tachycardie ventriculaire récidivante par dysplasie ventriculaire droite. *Arch Mal Cour*. 1984; 77: 826–835.
- 19 - Fontaine G, Tonet JL, Frank R, Lacroix H, Farenq G, Gallais Y, Drobinski G, Grosogeat Y. Traitement d'urgence de la tachycardie ventriculaire chronique après infarctus du myocarde par la fulguration intracavitaire. *Arch Mal Cour*. 1985; 78: 1037–1043.
- 20 - Haissaguerre M., Warin J.-F., Le Métayer P., Saoudi N., Guillem J.P., Blanchot P. Closed-chest ablation of retrograde conduction in patients with atrio-ventricular nodal reentrant tachycardia. *N. Engl. J. Med*. 1989; 320 : 426
- 21 - Fisher J.D., Brosman R., Kim S.G., Matos J.A., Brosman L.E., Wallerson D., Waspe L.E. Attempted non surgical electrical ablation of accessory pathway via the coronary sinus in the Wolff Parkinson White syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1984; 4 : 685.
- 22 - Warin J.-F., Haissaguerre M., Le Métayer P., Guillem J.P., Blanchot P. Catheter ablation of accessory pathways with a direct approach : results in 35 pts. *Circulation*, 1988; 78: 800
- 23 - Warin J.-F., Haissaguerre M. Fulguration of accessory pathways in any location. Report of 70 cases. *PACE*, 1989; 12: 215
- 24 - Fontaine G, Cansell A, Tonet JL, Frank R, Gallais Y, Rougier I, Grosogeat Y. Techniques and methods for catheter endocardial fulguration. *PACE* 1988 ;11(5) : 592-602.
- 25 - Sebag C., Lavergne T.H., Millat B., Belhassen B., Davy J.M., Bedossa P., Motte G. Rupture of the stomach and the esophagus after attempted transcatheter ablation of an accessory pathway by direct current shock. *Am. J. Cardiol.*, 1989; 63: 890
- 26 - Lavergne Th., Guize L., Le Heuzey J.-Y., Carcone P., Geslin J., Cousin M.-Th. Closed-chest atrio-ventricular junction ablation by high frequency energy transcatheter desiccation. *Lancet*, 1986; 2 : 858
- 27 - Huang S.K., Bharati S., Graham A.R., Closed-chest catheter desiccation of the atrio-ventricular junction using radiofrequency energy. A new method of catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1987; 9: 349
- 28 - Borggreffe M, Budde T, Podczeck A, Breithardt G. High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 10: 576–582.
- 29 - Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Beckman KJ, McClelland JH, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1605–1611.
- 30 - Lee MA, Morady F, Kadish A, Schamp DJ, Chin MC, Scheinman MM, Griffin JC, Lesh MD, Pederson D, Goldberger J. Catheter modification of the atrioventricular junction with radiofrequency energy for control of atrioventricular nodal re-entry tachycardia. *Circulation*. 1991; 83: 827–835.
- 31 - Almendral JM, Gottlieb CD, Rosenthal ME, Stamato NJ, Buxton AE, Marchlinski FE, Miller JM, Josephson ME. Entrapment of ventricular tachycardia: explanation for surface electrocardiographic phenomena by analysis of electrograms recorded within the tachycardia circuit. *Circulation*. 1988; 77: 569–580.
- 32 - Anselme F, Savouré A, Cribier A, Saoudi N. Catheter ablation of typical atrial flutter: a randomized comparison of 2 methods for determining complete bidirectional isthmus block. *Circulation*. 2001 13;103(10):1434-9.
- 33 - Saoudi N, Cosio F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M, Saksena S, Salerno J, Schoels W; Working Group of Arrhythmias of the European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2001; 22(14):1162-82.
- 34 - Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59– 70.
- 35 - Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200–220.
- 36 - Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circ Res*. 1973 Jul;33(1):54-62.
- 37 - Allesie MA, Lammers W.E.J.E.P. Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, editors, *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*, Orlando, Grune and Stratton, 1985, pp. 265 – 275.
- 38 - Jalife J, Berenfeld O, Skanes AC, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:S2 – S12.
- 39 - Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrilla-

- tion. Cardiovascular Research 2002; 54: 204–216
- 40 - Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327-34.
- 41 - Coumel P, Attuel P, Lavallee J, et al. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1978;71:64
- 42 - Patton KK, Zacks ES, Chang JY, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:630-56.
- 43 - 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129:000–000.)
- 44 - Piot O, Paziand O, Digeos S, Copie X, Lavergne T, Guize L, Le Heuzey JY. Electrophysiological remodeling induced by atrial fibrillation. An experimental curiosity or major factor in atrial fibrillation in man? *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000; 937 : 841-8.
- 45 - Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-68.
- 46 - Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM, Vermeulen FE, Kingma JH, de Bakker JM. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the "corridor" operation. *Ann Thorac Surg*. 1992; 53(4):564-70
- 47 - Jaïs P, Shah DC, Haïssaguerre M, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Garrigue S, Barold SS, Le Métayer P, Clémenty J. Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999 Nov 4;84(9A):139R-146R.
- 48 - Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004;110:2996–3002.
- 49 - Hocini M, Jais P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* 2005;112: 3688 –96
- 50 - Haïssaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clémenty J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation : report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:743-51.
- 51 - Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D.C., Takahashi A, Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-666
- 52 - Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006; 354(9):934-41.
- 53 - Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarumkos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2044–2053
- 54 - Haïssaguerre M, Hocini M, Denis A , Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, ; Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter Ph P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* 2014; 130 : 530-538
- 55 - Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Reant P, Jonsson A, Jaïs P, Sanders P, Rostock Th, Rotter M, Sacher F, Lafite S, Roudaut R, Jacques Clémenty J, Michel Haïssaguerre M. Effects of Stepwise Ablation of Chronic Atrial Fibrillation on Atrial Electrical and Mechanical Properties . *J. Am Coll. Cardiol*. 2007; 49:1306–14
- 56 - Guiraudon GM, Klein GJ, Gulamhusein S, Jones DL, Yee R, Perkins DG, Jarvis E. Surgical section of the bundle of Kent in the closed heart. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1984 Jun;77(6):600-5.
- 57 - Lacroix D. An update of surgery for ventricular tachycardia. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997; Spec No 1:19-26.
- 58 - Manusama R1, Timmermans C, Limon F, Philippens S, Crijns HJ, Rodriguez LM. Catheter-based cryoablation permanently cures patients with common atrial flutter. *Circulation*. 2004 109(13):1636-9.
- 59 - Timmermans C, Manusama R, Alzand B, Rodriguez LM. Catheter-based cryoablation of postinfarction and idiopathic ventricular tachycardia: initial experience in a selected population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21(3):255-61.
- 60 - Wong T1, Markides V, Peters NS, Davies DW. Clinical usefulness of cryomapping for ablation of tachycardias involving perinodal tissue. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004 Apr;10(2):153-8.
- 61 - Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation: First Results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713-23.
- 62 - Advanced Electrophysiologic Mapping Systems. An Evidence-Based Analysis *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006; 6(8): 1–101.
- 63 - Dubois R, Shah AJ, Hocini M, Denis A, Derval N, Cochet H, Sacher F, Bear L, Duchateau J, Jais P, Haïssaguerre M Non-invasive cardiac mapping in clinical practice: Application to the ablation of cardiac arrhythmias. *J Electrocardiol*. 2015 Aug 15. [Epub ahead of print]
- 64 - Shurrab M, Di Biase L, Briceno DF, Kaoutskaia A, Haj-Yahia S, Newman D, Lashevsky I, Nakagawa H, Crystal E Impact of Contact Force Technology on Atrial Fibrillation Ablation: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Sep 21;4(9). pii: e002476. doi: 10.1161/JAHA.115.002476.
- 65 - Anter E, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM, Li J, Josephson ME. Pulmonary vein isolation using the Rhythmia mapping system: Verification of intracardiac signals using the Orion mini-basket catheter. *Heart Rhythm*. 2015 Sep;12(9):1927-34.
- 66 - Ostermayer SH1, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, Omeran H, Bartorelli AL, Della Bella P, Di Mario C, Pappone C, Casale PN, Moses JW, Poppas A, Williams DO, Meier B, Skanes A, Teirstein PS, Lesh MD, Nakai T, Bayard Y, Billinger K, Trepels T, Krumsdorf U, Sievert H. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *JACC* 2005; 46 : 9–14
- 67 - Maury P, Leobon B, Duparc A, Delay M, Galinier M. Epicardial catheter ablation of ventricular tachycardia using surgical subxyphoid approach. *Europace* 2007; 9(4):212-5.
- 68 - Jaïs P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, Hocini M, Forclaz A, Jadidi AS, Weerasooryia R, Shah A, Derval N, Cochet H, Knecht S, Miyazaki S, Linton N, Rivard L, Wright M, Wilton SB, Scherr D, Pascale P, Roten L, Pederson M, Bordachar P, Laurent F, Kim SJ, Ritter P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012;125(18):2184-96.
- 69 - Svendsen JH, Dagres N, Dobreanu D, Bongiorni MG, Marinskis G, Blomström-Lundqvist C; Scientific Initiatives Committee, European Heart Rhythm Association. Current strategy for treatment of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and asymptomatic preexcitation in Europe: European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013 May;15(5):750-3
- 70 - 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death *Eur Heart J*. 2015 Aug 29

Une nouvelle équipe pour *CARDIO H*



Jean-Jacques DUJARDIN (Douai) *J.-J. DUJARDIN*

Après 3 ans et 11 numéros de *CARDIO H* publiés, je passe le relai de Directeur de la Rédaction de notre revue à C Barnay qui a accepté cette nouvelle fonction et que je remercie sincèrement au nom du CNCH.

Ce travail m'a passionné et a été pour moi une expérience très enrichissante.

L'occasion m'est aujourd'hui donnée de remercier P Leddet, Directeur adjoint de la Rédaction pour son aide précieuse et d'accepter de poursuivre sa mission, S Cattan, Directeur de la Publication, pour sa confiance et son soutien, tous les auteurs qui ont contribué à enrichir *CARDIO H* d'articles toujours de très grande qualité et en particulier ceux qui avaient la responsabilité de rubriques régulières : S Cattan, M Hanssen, JM Clément,

P Attali, A Marquand. Merci aussi à toutes celles et ceux qui ont travaillé à l'impression ou à la mise en ligne de *CARDIO H* : A Lamy, L Caudron, S Roudière. Merci enfin à P Leddet et Ph Garçon pour leur sélection et la mise en ligne sur le site cnch.fr des articles extraits de *CARDIO H*.

Je ne saurais terminer sans avoir une pensée amicale et une reconnaissance sincère envers G Hanania qui a été l'inventeur de *CARDIO H* et qui a défriché le terrain avant mon arrivée.

Je souhaite à la nouvelle équipe de *CARDIO H* : P Jourdain, Directeur de la Publication, C Barnay, Directeur de la Rédaction et P Leddet, Directeur adjoint de la Rédaction une pleine et parfaite réussite pour le N° 35 et les nombreux suivants, ce dont je ne doute à aucun moment.

Connaissez-vous votre Centre National de Gestion ?



Jean-Pierre ESTERNI

Jean-Pierre ESTERNI,
Médecin des Hôpitaux Honoraire
Membre du Conseil d'Administration du CNG
Représentant des Praticiens Hospitaliers (SNAM-HP)

Le concours, la recherche de poste, la nomination dans la carrière, la disponibilité, le détachement, les commissions nationales, les élections professionnelles statutaires, tout médecin des Hôpitaux est obligatoirement concerné par le CNG.

Pour autant, cette structure, créée en 2007, reste encore souvent méconnue, alors que l'évolution de ses missions est permanente et innovante, au coeur même de notre parcours professionnel.

Créé par le Décret n°2007-704 du 4 mai 2007 relatif à l'organisation et au fonctionnement du Centre National de Gestion des praticiens hospitaliers et des personnels de direction de la fonction publique hospitalière, il s'agit d'un établissement public national, qui assure de façon originale et unique à la fois la gestion et l'administration nationale de ressources humaines hospitalières (Médecins, Directeurs, Directeurs des soins), mais aussi une interface originale et permanente, entre les divers niveaux d'autorité de l'Etat (Nationaux, Régionaux, Locaux) et les organisations représentatives des acteurs de terrain.

Analysant la somme des parcours individuels, qui alimentent d'importantes analyses démographiques et statistiques, le CNG nourrit constamment la réflexion portant sur l'adaptation des conditions de l'exercice médical à l'Hôpital, et de ses nombreux aspect techniques, administratifs, ou psycho-sociaux.

En partenariat régulier avec les organisations représentatives, la structure alimente un nécessaire et parfois délicat dialogue avec les tutelles nationales (Ministère, Direction Générale de l'Offre de soins) et les Agences Régionales de Santé.

Ses missions se complètent au fil des années, dans un contexte de changement environne-

116 ETP	Budget 55,7M euros		
46999 Praticiens Hospitaliers	6619 Hospitalo-Universitaires	3052 Directeurs	773 Etudiants en Contrat d'engagement de service Public
20 concours nationaux	1504 membres de jurys	22214 candidats inscrits	1562 dossiers d'autorisation d'exercice

Tableau 1

STATUT	Année 2005	Année 2015	Evolution 2005-2015		Evolution moyenne annuelle (en %)
			En effectif	En %	
PH temps plein	28 935	38 255	9 320	32,2	2,8
PH temps partiel	5 662	4 717	-945	-16,7	-1,8
Ensemble des PH	34 597	42 972	8 375	24,2	2,2

Tableau 2 : Effectifs statutaires rémunérés

mental profond pour l'Hôpital Public, entrainant sur le terrain des évolutions structurelles à fort impact sur la mobilisation des ressources humaines.

Dans cette présentation générale, nous souhaitons ainsi insister sur la diversité de actions, sur la mise à disposition des personnels gérés (site internet www.cg.sante.fr), d'un calendrier administratif, d'outils de connaissances règlementaires, mais aussi de possibles conseils personnalisés.

Le CNG en quelques chiffres (Tableau 1)

Les effectifs de praticiens hospitaliers (Tableau 2)

En 2014, 2843 praticiens sont entrés dans la carrière en 2014, tandis que 1572 la quittaient.

Ainsi, au premier janvier 2015, en cardiologie et maladies vasculaires, on comptait 1129 praticiens temps plein (4,8% des PHTP), et 237 praticiens temps partiel (9,1% des PHTp).

Au total les 1366 cardiologues représentent 5,3% des médecins hospitaliers statutaires.

La moitié des PH temps plein en CH est âgée de plus de 50,8 ans (47,9 ans dans les CHU-CHR). (Tableaux 3 et 4)

	Anesthésie-réanimation	Biologie	Chirurgie	Médecine	Pharmacie	Psychiatrie	Radiologie et imagerie médicale	Ensemble
Entrées (Lauréats nommés)	13	11	37	173	13	16	20	283
Sorties	7	5	66	136	7	59	25	305
Solde entrées-sorties	6	6	-29	37	6	-43	-5	-22

Tableau 3 : Flux des Temps plein en exercice

	Anesthésie-réanimation	Biologie	Chirurgie	Médecine	Pharmacie	Psychiatrie	Radiologie et imagerie médicale	Ensemble
Entrées (Lauréats nommés)	203	80	321	1 268	105	314	79	2 370
Sorties	272	67	204	466	47	205	69	1 330
Solde entrées-sorties	-69	13	117	802	58	109	10	1040

Tableau 4 : Flux des Temps partiel en exercice

Motifs de sortie	Anesthésie-réanimation	Biologie	Chirurgie	Médecine	Pharmacie	Psychiatrie	Radiologie et imagerie médicale	Ensemble	%
Décès	7	1	6	22	0	5	1	42	3,2
Démissions	23	4	32	80	3	17	27	186	14,0
Licenciements	0	1	2	0	0	2	0	5	0,4
Mises à la retraite	232	37	147	318	42	179	37	1012	76,1
Radiations	10	4	17	45	2	2	4	84	6,3
Révocations-Suspensions	0	0	0	1	0	0	0	1	0,1
Ensemble	272	47	204	446	47	208	49	1330	100
%	20,5	3,6	15,3	33,6	3,5	15,6	3,7	100	
Effectifs au 01/01/14	4 099	1 812	4 819	18 847	2 082	4 810	1 340	37 809	
Taux de sorties (en %)	6,6	2,2	4,2	2,3	2,3	4,3	2,7	3,5	
Taux de départ à la retraite (en %)	5,7	2,1	3,1	1,7	2,6	3,2	2,6	2,7	
Âge moyen de départ à la retraite	64,6 ans	64,7 ans	65,3 ans	64,8 ans	64,0 ans	65,2 ans	64,5 ans	64,9 ans	

Tableau 5 : Motifs de sortie définitive

Modes de sortie	Anesthésie-réanimation	Biologie	Chirurgie	Médecine	Pharmacie	Psychiatrie	Radiologie et imagerie médicale	Ensemble
CET	3	4	2	5	1	1	0	16
Conqés**	13	8	16	57	8	31	10	143
Détachement	81	30	91	381	15	292	21	911
Disponibilité	251	34	296	917	32	231	85	1 846
MAD	2	5	0	22	10	7	2	48
Ensemble	350	81	405	1 382	66	562	118	2 964
%	11,8	2,7	13,7	46,6	2,2	19,0	4,0	100

Tableau 6 : Motifs de sortie temporaire (à noter +7,6% de disponibilités en 2014)

(Tableaux 5 et 6)

Le concours de praticien hospitalier

Avec plus de 3600 candidats au concours en 2014, pour 50 spécialités ouvertes, 3223 ont été admis en liste d'aptitude.

A noter le cout par candidat inscrit à ce concours qui s'élève à 323,32 euros. (Tableau 7)

Concernant les épreuves de vérifications de connaissances, la cardiologie a concerné 225 candidats en 2014, mais seuls 70 candidats ont été présents, avec 5 reçus.

La commission nationale d'autorisation d'exercice, en 2014 a examiné 59 dossiers et donné 43 avis favorables en cardiologie.

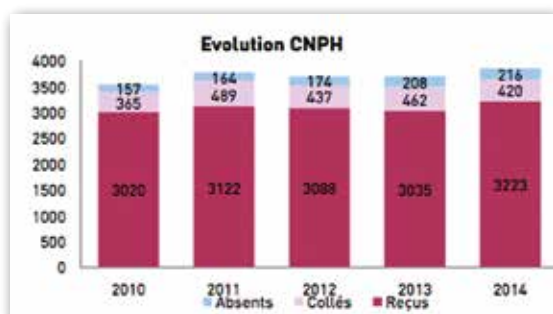


Tableau 7 : Taux de réussite en cardiologie : 95,45% en type 1 87,50% en type 2

Les instances nationales des praticiens

Les 20 commissions nationales consultatives bi ou tri parties réunies en 2014 ont émis 52 avis relatifs à des praticiens en fin de période probatoire, ou à des demandes de mise en recherche d'affectation. Celle-ci a concerné 8 nouveaux praticiens, (faite à leur demande), 8 prolongations de situation pour six mois supplémentaires, et 17 collègues sont sortis de cette position statutaire.

La commission de discipline a examiné 4 situations sur 83 dossiers en cours, et les dossiers d'insuffisance professionnelle ont été au nombre de 19.

12 suspensions ont été prononcées en 2014 par des Directeurs, contre 6 en 2013. Cette augmentation, ses causes, et ses modalités sont en cours de suivi attentif. Il faut noter cependant que ce processus, dont l'activation peut relever unilatéralement d'une certaine urgence, déclenche encore trop souvent un processus dont la sortie est longue et parfois sinueuse.

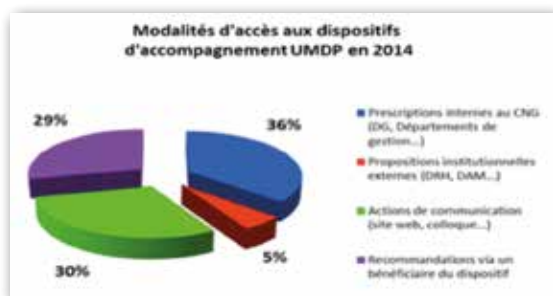


Tableau 8

de l'unité dédiée d'une possibilité d'appui selon des modalités assez diversifiées.

Ces temps de transition professionnelle souvent difficile peuvent y trouver un accompagnement, dans l'esprit d'un développement professionnel, pour lequel la demande semble en forte croissance.

Ainsi 63 praticiens sont entrés dans le dispositif en 2014, (augmentation sensible de +28% par rapport à l'année précédente), utilisant les différentes options, (plutôt coaching pour les professionnels hors recherche d'affectation, mission et formation pour ceux en recherche d'affectation statutaire).

Le coaching professionnel (optimisation de compétences, prise de recul, relations interpersonnelles, prévention de la souffrance au travail, choix professionnels) ou les ateliers collectifs permettent si besoin un réajustement professionnel à des moments clés de la carrière. (Tableau 8)

La vie du Collège

Les difficultés relationnelles au sein d'un service ou les situations de conflits peuvent également constituer des points d'entrée dans une démarche d'accompagnement et contribuer (en partie tout au moins) à la prévention des risques psycho-sociaux, si possible dans une logique d'anticipation et de prévention plus que dans une logique de résolution.

Il faut souligner ici le rôle important de détection que jouent les Présidents de CME mais aussi les représentants des différentes Organisations Syndicales représentatives de praticiens en Commissions Régionales Paritaires d'ARS.

La bourse de l'emploi du CNG, relais des publications de postes

Prévue par le décret constitutif du CNG du 4 mai 2007 modifié, elle a été initialisée en avril 2010. Elle assure la publication des vacances de postes de praticiens hospitaliers à temps plein et à temps partiel, (en lieu et place de la publication au Journal Officiel) et relayer diverses publications de vacances de postes. Un module de recherche a été réalisé pour la partie PH, permettant aux intéressés de mieux se repérer lors des tours de recrutement, compte tenu du volume important de postes publiés désormais sur le seul site du CNG (3000 à 4000 par tour de recrutement). La recherche peut ainsi être faite par région, ville, discipline, spécialité, statut et établissement.

Le CNG c'est aussi :

- la gestion des 6619 médecins hospitaliers enseignants, 5729 directeurs hospitaliers, et 810 directeurs des soins.
- les commissions relatives aux 1662 dossiers d'autorisation d'exercice aux professions de médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme et pharmacien.
- la gestion du dispositif national des 773 contrats d'engagement de service public (CESP)
- l'organisation des épreuves classantes nationales en médecine (ECN) et leur prochaine com-

plète informatisation.

Au total, nous avons ici souhaité apporter un éclairage sur les diverses missions du Centre National de Gestion, et sur quelques modalités de réalisation de celles-ci.

Il va de soi que les trains qui n'arrivent pas à l'heure ou les situations individuelles les plus délicates, parfois traitées sous les feux simplificateurs de l'instant médiatique ou dans la lenteur des contentieux, ne manquent pas de rappeler aussi à chacun les aspects les plus contraignants de la structure.

Dans un contexte hospitalier de tensions, parfois exacerbées au sein de nos équipes, de pressions économiques, morales, et souvent contradictoires exercées sur notre profession, d'inquiétude liée à l'attente de probables changements territoriaux importants, la nécessité d'un dialogue social organisé et responsable devient d'autant plus exigeante.

C'est ainsi un rôle essentiel qui est joué par la représentation des organisations de Praticiens Hospitaliers, au sein des instances du CNG, mais aussi par une constante relation de partenariat et de dialogue nouée auprès de cet Etablissement.

Les repérages précoces des situations difficiles, l'écoute attentive des départements concernés au CNG, sont les meilleurs garants de respect, de confiance, et surtout d'efficacité collective et individuelle.

Nous formulons enfin en conclusion le souhait que mémoire, vigilance, respect des identités professionnelles, mais aussi souci d'échapper à une forme de normalisation progressive, resteront le plus longtemps possible partagés au plus haut niveau, et pourquoi pas, valorisés dans la recherche constante de performance de toutes nos institutions.

AOD : la gestion des complications hémorragiques



Pierre ATTALI

Pierre ATTALI (Strasbourg)

A partir du guide pratique actualisé en 2015 proposé par Heidebuchel et al.[1]

Avant de préciser la conduite à tenir en cas de saignements sous AOD, il convient de rappeler quelques données clés concernant les hémorragies sous AVK : 1^{ère} cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux avec 17000 hospitalisations et cause importante de décès avec 5000 à 8000 décès par hémorragie (dont 40 % évitables). La majorité des saignements sous AVK survient chez des patients avec un INR dans la zone cible, entre 2 et 3.

Les tests d'hémostase réalisables en routine chez des patients sous AOD sont encore manquants

Les différents AOD partagent le fait que des mesures quantitatives précises et rapides (de routine) de leurs effets anticoagulants sont manquantes, à l'exception du test de thrombine diluée (Hemoclott[®]) réalisable en cas d'urgence pour le dabigatran. Les dosages chromogènes pour le FXa sont actuellement difficilement disponibles sur une base 24/7. Cependant, à la fois le temps de coagulation écarine et les dosages chromogènes pourront être réalisables en routine dans un proche avenir.

Le test d'hémostase standard tels que les tests « qualitatifs » TP (temps de prothrombine) et TCA (temps de céphaline activée) peuvent être utilisés pour les situations d'urgence (acte invasif urgent, hémorragie grave...). Ce sont des tests d'hémostase usuels simples, disponibles à tout moment, dans tous les centres d'urgence. Un résultat normal de TP et TCA indique, avec une probabilité suffisante pour la majorité des situations, que le médicament est présent à un taux résiduel très faible (GIHP). La prise d'AOD perturbe les résultats de certains tests et notamment de l'INR. Il est recommandé pour toute prescription de tests d'hémostase de mentionner les informations relatives au traitement anticoagulant du patient telles que le nom du médicament, la posologie et les horaires de prises (ANSM).

Le profil des saignements sous AOD est plus favorable que celui sous warfarine

Concernant les saignements majeurs, les hémorragies intracrâniennes peuvent survenir sous tous les anticoagulants : elles sont rares (0,2 à 1,0 % par an) mais graves, avec une mortalité élevée (> 40%). Les AOD diminuent de 20 à 50 % les hémorragies intracrâniennes par rapport aux AVK. Les études de phase III avec les AOD ont montré que le profil des saignements sous AOD est plus favorable que

celui sous warfarine, en particulier concernant les saignements intracrâniens et d'autres menaçant la vie. Non seulement, il y avait une non-infériorité voire même une supériorité sur l'incidence des saignements, mais le pronostic des saignements sous AOD a également été montré comme étant plus favorable que celui des saignements sous AVK.[2, 3] En outre, la réduction des saignements (sous AOD) conduira à moins de changements intempestifs dans le traitement anticoagulant, et ceci devrait contribuer à réduire la mortalité précoce et tardive. Néanmoins, comme plus de patients vont commencer à utiliser l'un des AOD, le nombre d'événements liés à des saignements est prévu en augmentation.

Les médicaments disponibles pour diminuer les saignements

Chez les patients sous AVK, la réversion l'effet anticoagulant par administration de la vitamine K débute lentement (délai d'au moins 24 h). La perfusion de plasma frais congelé restaure certes plus rapidement la coagulation, mais elle est tout de même moins efficace qu'une perfusion de complexes de concentrés prothrombiniques (CCP), comme cela peut être évalué à la fois par les valeurs de l'INR et les dosages de facteurs de coagulation vitamine K-dépendants.[4]

Qu'en est-il pour les AOD ?

Le plasma frais congelé ne peut pas être considéré comme un moyen de réversion de l'hypercoagulabilité sous AOD

Dans le cas des AOD, l'abondance de l'AOD dans le plasma peut bloquer les facteurs de coagulation nouvellement administrés. Par conséquent, le plasma frais congelé ne peut pas être considéré comme une stratégie de réversion.

Avec les CCP, les données prospectives randomisées sont manquantes

Les concentrés de facteur de coagulation, les CCP, peuvent être utilisés pour la réversion. Bien qu'il y ait un nombre croissant de publications relatant des expériences anecdotiques à propos de saignements survenus chez des patients traités par AOD, et en particulier de plus en plus d'informations sur les effets des CCP, les données prospectives randomisées sont manquantes.[5]

Les antidotes pour corriger l'hypercoagulabilité des patients sous AOD sont disponibles ou très bientôt disponibles

Un antidote spécifique du dabigatran (idarucizu-

mab, un fragment d'anticorps humanisé qui se lie spécifiquement au dabigatran)[6] a eu une approbation accélérée après que l'étude REVERSE-AD a montré une réversion presque complète de l'effet anticoagulant du dabigatran dans les minutes qui ont suivi son administration.[7] Des antidotes pour les anti-Xa sont aussi en cours de développement, tels que l'andexanet alfa (un analogue recombiné du Facteur Xa humain qui entre en compétition avec les anti-Xa sur les récepteurs du Facteur Xa) et l'aripazine, une petite molécule synthétique qui semble avoir des effets antagonistes plus généraux.[8, 9]

Chez des volontaires sains, l'idarucizumab a favorisé une réversion immédiate et complète de l'effet anticoagulant du dabigatran, sans aucune augmentation des concentrations des biomarqueurs procoagulants. En outre, il a permis la reprise du dabigatran 24h après l'administration de cet antidote, avec restauration des concentrations plasmatiques normales, au pic et au nadir. Si l'idarucizumab devait ne pas être facilement disponible en cas de saignement grave sous dabigatran, ou en cas de saignement chez un patient traité avec l'un quelconque des anti-Xa, on pourra recourir à des stratégies de réversion non spécifiques.

En pratique : la prise en charge des saignements des patients sous AOD diffère selon que la vie est immédiatement menacée ou pas

Saignements ne menaçant pas la vie

En plus des mesures de soutien standard (telles que la compression mécanique, l'hémostase chirurgicale, les perfusions de liquides de remplissage, et d'autres mesures de soutien hémodynamique), du fait des demi-vies d'élimination relativement courtes, le temps est l'antidote le plus important des AOD.

Après l'arrêt du traitement par AOD, la restauration de l'hémostase est à prévoir dans les 12-24 h après la dernière dose prise, étant donnée la courte demi-vie plasmatique des AOD, de l'ordre de 12 h. Cela souligne l'importance de se renseigner sur le schéma posologique prescrit, l'heure exacte de la dernière prise, les facteurs qui influencent les concentrations plasmatiques (comme les médicaments qui sont des substrats de la P-gp ou la présence d'une maladie rénale chronique) et d'autres facteurs qui influent sur l'hémostase, comme l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquetaires. La correction de la volémie et la restauration d'une numération plaquettaire normale (en cas de thrombocytopénie $\leq 60 \times 10^9/L$ ou d'une thrombopathie) doivent être envisagées.

Chez les patients prenant du dabigatran, le délai d'élimination du médicament dépend fortement de la fonction rénale. En cas de saignement chez un patient sous dabigatran, une diurèse suffisante doit être maintenue. Bien que le dabigatran puisse être dialysé, il faut savoir que l'expérience clinique est limitée à propos de la dialyse dans cette indication. En outre, les risques de saignement au points de ponction des sites de dialyse doivent être mis en balance avec le risque lié à l'attente. Dans une

EN PRATIQUE, QUE FAIRE EN CAS DE SAIGNEMENT MINEUR ?

Tout saignement même mineur doit être documenté. Il convient de tenir compte de l'âge, de vérifier la dose prise, le poids et la créatininémie, de rechercher les médicaments associés (AINS, aspirine...). En cas de cause locale, cela ne justifie pas habituellement l'arrêt de l'AOD. En fonction du contexte, il faut discuter de sauter une ou deux prises d'AOD, en début de règle, par exemple, pour les ménorragies trop importantes. Parfois, il suffit de diminuer la dose. Il faut garder à l'esprit le danger occasionné par ces saignements mineurs pour l'observance et l'importance, pour éviter ce risque, d'éduquer régulièrement le patient.

étude ouverte dans laquelle une dose unique de 50 mg de dabigatran a été administrée à six patients atteints de néphropathie chronique en phase terminale et en hémodialyse d'entretien, la fraction moyenne du médicament qui a été éliminé par dialyse était de 62% à 2 h et de 68% à 4 h. Récemment, son utilisation dans le cadre d'une intervention d'urgence a été rapportée.[10] Qu'une amélioration de l'élimination du dabigatran à partir du plasma soit possible via une hémoperfusion sur un filtre à charbon est en cours d'évaluation.

Contrairement au dabigatran, la dialyse n'a pas été démontrée comme étant une option chez les patients traités avec l'un quelconque des anti-Xa. Du fait de leur forte liaison au plasma, la dialyse ne devrait pas réduire de manière significative leurs taux plasmatiques. Cela a été confirmé pour l'edoxaban et l'apixaban.

Saignements menaçant la vie

Les experts du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) mettent en garde sur le faible niveau de preuves (avis d'experts) des solutions proposées, car elles s'appuient sur des études précliniques limitées, avec des critères intermédiaires (correction de l'hypocoagulabilité) et des analyses de cas cliniques. En mars 2013, ils proposaient de distinguer deux situations d'hémorragies graves pour les AOD. Les hémorragies intracérébrales ou concernant un organe critique (oculaire par exemple) justifient une tentative de neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant des AOD. Pour les autres hémorragies graves répondant à la définition de l'HAS, trois situations sont à considérer, selon que la concentration du médicament est ≤ 30 ng/ml, où l'hémorragie en cause ne peut être imputée au seul AOD ; si la concentration du médicament est ≥ 30 ng/ml et qu'aucun geste hémostatique n'est adapté, il est proposé de tenter d'inhiber l'effet anticoagulant ; si le dosage de la concentration plasmatique de l'AOD n'est pas possible, le raisonnement et les mesures correctrices peuvent s'appuyer sur le TCA et le TP, mais avec un niveau élevé d'incertitude.[11]

L'idarucizumab, chez les patients traités avec le dabigatran, est l'antidote de choix. Les études pilotes n'ont pas été conçues pour comparer les résultats sur la morbi-mortalité, mais les investigateurs ont

considéré que l'hémostase était restaurée après l'administration de l'idarucizumab chez la plupart des patients présentant une hémorragie grave ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente. Les CCP, dans les études animales, ont montré qu'ils prévenaient les saignements sous dabigatran. Ces CCP étaient des concentrés de facteurs de coagulation II(VII), IX et X, dont les principaux noms de marque sont Cofact[®], Confidex[®], Octaplex[®] et Beriplex[®]. Les CCP normalisent aussi les paramètres d'anticoagulation (TCA et temps de coagulation au thrombo-élastographe) chez des animaux qui ont reçu du rivaroxaban, même s'ils n'ont pas réduit les saignements. Chez des volontaires sains, les CCP, de façon dose-dépendante, ont réversé les effets anticoagulants des anti-Xa, de façon incomplète avec 25 U/kg et complète avec 50 U/kg.[12]

Les CCP activés (CCPa, c'est-à-dire des CCP avec le facteur VIIa activé en plus, Feiba[®]), sur des tests in vitro en utilisant des échantillons de sang de volontaires prenant du rivaroxaban, du dabigatran ou de l'apixaban, ont montré qu'ils corrigeaient les paramètres de la coagulation plus efficacement que les CCP seuls.

L'efficacité des CCP, et aussi celle des CCPa, n'a pas été solidement établie chez les patients qui saignent activement (à savoir la démonstration qu'ils réduisent les pertes de sang et qu'ils améliorent le pronostic) et de ce fait, on doit mettre en balance les effets pro-thrombotiques potentiels contre les bénéfices potentiels de l'anticoagulation. Cependant, l'administration des CCP ou des CCPa peut être envisagée chez un patient avec un saignement mettant sa vie en danger, si un soutien hémostatique immédiat est nécessaire. Toutefois, les essais cliniques avec les AOD, ainsi que des données de registre, ont montré que cela est rarement nécessaire. Le choix entre le CCP et CCPa peut dépendre de leur disponibilité et de l'expérience du centre de traitement. A partir d'études avec les CCP chez des volontaires sains, l'administration pourrait commencer à la dose de 50 U/kg, avec un supplément de 25U/kg si cela est indiqué cliniquement. Des études futures pourraient fournir plus d'informations sur le dosage, et en particulier si le dosage doit être adapté à l'AOD utilisé. Les CCPa (Feiba[®], 50 U/kg, avec un maximum de 200 U/kg/j) pourraient être envisagés s'ils devenaient rapidement disponibles à l'hôpital.

La place du facteur VII activé recombinant (NovoSeven[®], 90 m/kg) a besoin d'une évaluation plus poussée. Il ne semble pas, pour l'instant, qu'il doive être prioritaire sur les CCP ou les CCPa.

L'utilisation d'autres pro-coagulants tels que les antifibrinolytiques (par exemple, l'acide tranexamique ou l'acide aminocaproïque) ou la desmopressine (en particulier dans des situations particulières avec une coagulopathie ou une thrombopathie associée) peut être considérée, bien qu'il y n'ait presque pas de données cliniques

de leur efficacité sur des saignements associés aux AOD, et leur utilisation ne remplace pas les mesures mentionnées ci-dessus. Le plasma frais congelé ne sera pas une aide pour réverser l'anticoagulation, mais peut être indiqué pour augmenter le volume plasmatique chez les patients qui nécessitent une transfusion massive. En l'absence d'une carence en vitamine K ou de traitement par AVK, l'administration de vitamine K ne joue bien entendu aucun rôle dans la gestion d'un saignement sous AOD. De même, la protamine inverse les effets anticoagulants de l'héparine, mais ne joue aucun rôle dans le cas de saignements associés aux AOD.

En conclusion

Selon Heidebuchel et al., pour optimiser la prise en charge d'un accident hémorragique grave sous AOD, une concertation pluridisciplinaire préalable entre cardiologues, hémostasiens et urgentistes est très souhaitable afin de développer une politique à l'échelle de l'hôpital concernant la gestion des saignements sous AOD. Cette politique devra être bien communiquée et facilement accessible par tous les intervenants (par exemple sur un site intranet ou dans une brochure de poche).

Références

1. Heidebuchel, H., et al., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015.
2. Hylek, E.M., et al., Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(20): p. 2141-7.
3. Majeed, A., et al., Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*, 2013. 128(21): p. 2325-32.
4. Hanley, J.P., Warfarin reversal. *J Clin Pathol*, 2004. 57(11): p. 1132-9.
5. Beyer-Westendorf, J., et al., Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*, 2014. 124(6): p. 955-62.
6. Honickel, M., et al., Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost*, 2015. 113(4): p. 728-40.
7. Pollack, C.V., Jr., et al., Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*, 2015. 373(6): p. 511-20.
8. Lauw, M.N., M. Coppens, and J.W. Eikelboom, Recent advances in antidotes for direct oral anticoagulants: their arrival is imminent. *Can J Cardiol*, 2014. 30(4): p. 381-4.
9. Enriquez, A., G.Y. Lip, and A. Baranchuk, Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace*, 2015.
10. Getta, B., et al., Intermittent haemodialysis and continuous veno-venous dialysis are effective in mitigating major bleeding due to dabigatran. *Br J Haematol*, 2015. 169(4): p. 603-4.
11. Pernod, G., et al., [Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2013. 32(10): p. 691-700.
12. Zahir, H., et al., Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation*, 2015. 131(1): p. 82-90.

Angioplastie et dénervation rénale : que faut-il faire en 2015 ?



Pascal PONCELET

Pascal PONCELET,
(Polyclinique de Hénin-Beaumont)

Une artère, deux déconvenues, c'est un véritable drame avec une unité de lieu et d'action. Des échecs apparents mais aussi de grandes leçons, aurons-nous la sagesse d'en tenir compte ?

I. Une longue histoire : la sténose de l'artère rénale

Le modèle physiopathologique du lien entre l'ischémie rénale et l'hypertension est un des plus vieux mythes de l'histoire de l'hypertension (1). En son temps, le Professeur Milliez initiait le premier terrorisme, historique, en stigmatisant les médecins de son époque s'ils ne faisaient pas une urographie intra-veine avec le très fameux wash out au FUROSEMIDE. Rappelons qu'à l'époque nous n'avions aucun traitement approprié à proposer en dehors d'une chirurgie de l'artère rénale bien difficile !

Terrorisme encore, ne pas donner le traitement qui marche : les IEC pour ensuite les indiquer en priorité.

Terrorisme toujours : cette fois-ci terrorisme oculomoteur, on n'était pas un médecin digne de ce nom si nous ne faisons pas une dilatation des artères rénales, si nous ne recherchions pas systématiquement une sténose même en passant au décours d'une coronarographie et nous pouvions observer une multiplication des procédures, alors même qu'il n'y avait aucune preuve formelle et une accumulation d'études toutes négatives (2,3,4,5). Chacun avait son petit logiciel d'indication.

Terrorisme actuel : ne plus rien faire.

Les enjeux sont pourtant importants, la sténose rénale est relativement fréquente (de 1 à 5 % suivant la population dans laquelle elle est recherchée). Malgré cela, les études restent d'une très grande faiblesse méthodologique avec un grand manque de puissance, un manque de rigueur dans la mesure de la pression artérielle et de la fonction rénale, dans la mesure de la ou des sténoses. Là-dessus, arrivent de nombreux cross over, des critères de substitution et finalement aucune étude sérieuse centrée sur de la morbi-mortalité. De plus les différentes ap-

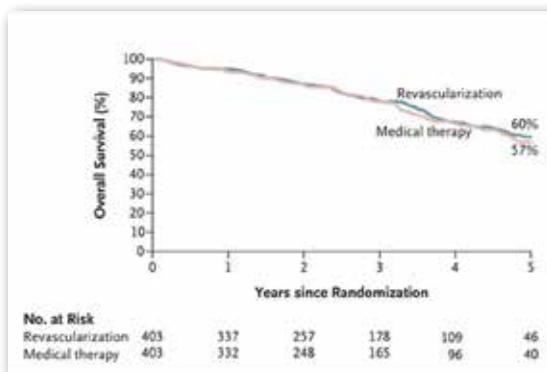


Figure 1 : ASTRAL : courbe de survie type Kaplan-Meier, sur les 806 patients randomisés, 103 dans le groupe revascularisé et 106 dans le groupe medical seul vont décéder, HR 0,69-1,18 p à 0,46. The ASTRAL Investigators. N Engl J Med 2009;361:1953-1962

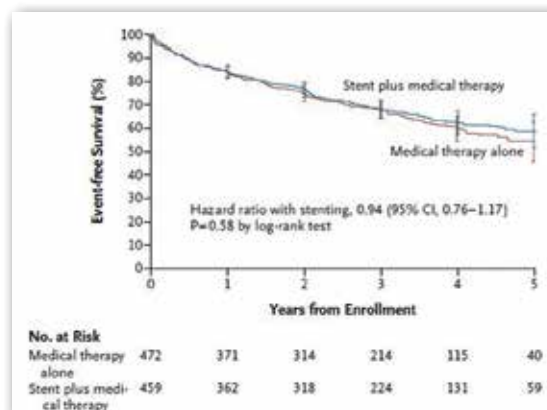


Figure 2 : courbes de Kaplan-Meier pour le critère primaire à 5 ans, HR 0,76-1,17, p à 0,58

proches pour essayer de prédire le succès de la procédure sont mal exploitées.

Cela n'empêche pas les procédures d'être multipliées par 400 entre 1996 et 2000.

En 2009, surtout après la publication d'ASTRAL (Figure 1),(6), grande étude négative, il arrive une décrue significative dans le nombre de procédures.

En 2014 la publication dans le New England Journal d'une nouvelle étude négative, CORAL semble sonner le glas de la dilatation de la sténose rénale (Figure 2),(7). Ce schéma se passe de commentaires, il n'y a strictement aucun bénéfice à 5 ans dans l'étude.

CORAL c'est une étude apparemment sérieuse, 947 patients randomisés en double aveugle. Un jugement sur de la morbi-mortalité, un comité indépendant de validation des événements, une validation des centres de dilatation et enfin une relecture externe, en aveugle, centralisée, des sténoses rénales. Celles-ci devaient être supérieures à 80% avec un gradient de pression supérieure à 20 mmHg. L'hypertension devait être avérée, >155mmHg malgré au moins deux principes actifs.

Au bout de l'étude on retrouve un gain de 2.5 mmHg pour la PAS (significatif) dans le groupe dilatation mais sans bénéfice pour le critère primaire de morbi-mortalité.

La messe est dite !

Pas si simple !

Il y aura de très nombreux amendements pendant l'étude et, même si ils sont apportés avant la levée de l'aveugle, ils vont modifier la signification de cette étude.

Citons :

- PAS > 155 mmHg oubliée, puis toute référence à une hypertension également disparue.

- Une insuffisance rénale bien lâche, FG <60 ml en MDRD.

- Sténoses moins serrées que prévues, même si l'analyse pré-spécifié en sous groupes < ou > 80% n'apportera pas de différence.

Au bout du bout une simple sténose peu serrée, sans insuffisance rénale sérieuse ni hypertension devient éligible.

Nous voilà bien éloignés des standards et l'on peut penser que les centres on rechignés à faire rentrer dans une étude randomisée les patients qu'il jugeait comme étant une bonne indication à la dilatation pour ne pas leur faire courir le risque de rentrer dans le bras médical seul.

Conclusion

CORAL nous confirme qu'une indication approximative de dilatation rénale n'est pas une bonne chose mais nous ne savons toujours pas ce que doit être une bonne indication, chacun garde ses croyances, son propre logiciel. En pratique, en 2015 retenons qu'il ne faut plus réaliser une dilatation seul dans son coin, en passant, comme cela se voit encore. La dilatation sauvage doit être proscrite mais la dilatation raisonnée peut et doit rester dans notre arsenal thérapeutique

II. La dénervation rénale

Arrivée un peu de nulle part, se réappropriant les très anciennes hypothèses neurosympathiques de l'hypertension (8), à contre-pied de la diabolisation des alpha bloqueurs puis des bêtabloqueurs, la dénervation rénale va alterner le pire et le meilleur.

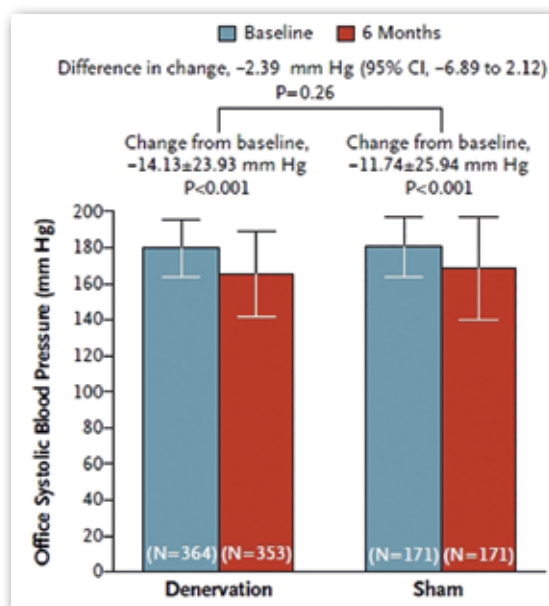


Figure 3 : SYMPLICITY HTN-3. Le critère primaire était la pression de consultation. Il n'y a pas de différence significative. Ce n'est pas une absence d'effet (-14mmHg) mais le bras « sham » fait aussi bien.

Washington, ACC mars 2014 NEJM 2014;370:1393

Le pire : avec une pression médico-médiatique extraordinaire, très bien orchestrée, et avant même que soit publiée la grande étude maîtresse il n'y avait plus un seul centre, ni universitaire, ni privé, qui ne proposât un accès à cette technique malgré l'absence de tout niveau de preuve, le tout accompagné de débats enflammés avec des anathèmes terribles sur les rétrogrades frileux qui retardaient la marche du progrès.

Le meilleur : avec un développement rigoureux, exemplaire, en un seul mot : parfait. Un modèle auquel il ne faudrait jamais déroger, l'avenir nous le dira...

2009 : SYMPLICITY HTA HTN 1 - l'exploration (9)

2010 : SYMPLICITY HTN 2 - la faisabilité et la tolérance à grande échelle (10)

2013 : les suivis à un, deux, et trois ans de HTN 1 et HTN 2, avec des données spectaculaires sur l'abaissement des chiffres de pression artérielle. (11)

Il devait s'en suivre des éditoriaux dithyrambiques, envisageant la dénervation rénale comme un traitement quasiment de première intention pour presque toutes les hypertensions !

2014 : SIMPLICITY HTN 3 (12) : cette étude avait la puissance nécessaire pour la démonstration, la rigueur avec la randomisation en double aveugle, le jugement indépendant des effets secondaires et un critère primaire bien défini avec la mesure de la pression artérielle clinique relative.

vement rigoureuse et une partie de MAPA, enfin et surtout une procédure SHAM qui rend le bras placebo (randomisation 2 pour 1) véritablement aveugle. Cette étude était épaulée par un très grand registre, permettent d'explorer sur une très grande échelle et la tolérance et l'efficacité.

Mars 2014 - ACC WASHINGTON : la chute !

Un coup de tonnerre dans un ciel serein !

La pression de consultation, critère primaire bien défini, baissait de 14 mmHg ce qui n'était pas négligeable, mais la baisse est identique dans le bras placebo (SHAM) $p = 0,26$.

La MAPA ($n = 360$ dans le bras actif et 167 dans le bras SHAM) confirmait ou plutôt enfonçait le clou : $p = 0,22$ entre le bras actif et le bras placebo, mais surtout $-0,8$ mmHg seulement dans le bras actif et $-4,8$ mmHg dans le bras SHAM. De plus tout est concordant dans tous les sous-groupes pré spécifiés.

De la grandeur du placebo

Les données du registre présentées également à l'ACC (Figure 4) sont terribles.

On y voit des chiffres tout à fait comparables à ceux de l'essai, avec une baisse de 10 mmHg environ dans les deux bras pour la pression systolique. On y voit ensuite des patients avec des pressions cliniques inférieures à 140 mmHg inclus, et enfin on peut voir parfaitement dessinée une formidable régression vers la moyenne. Le tertile le plus bas voit ses pressions artérielles augmenter après la procédure de dénervation, le tertile intermédiaire a un effet très modéré sur les chiffres de pression artérielle alors que dans le tertile le plus haut il y a une baisse très importante sur la pression artérielle.

Un des plus éminents médecins, porteur de cette technique, n'avait pas hésité à publier une méta-analyse avec une tentative d'algorithme pour déterminer les éléments prédictifs de l'abaissement de la pression artérielle et il ressortait comme élément prédictif principal l'importance des chiffres de pression, sic !

La rigueur allemande n'est plus ce qu'elle était : on peut penser qu'il doit travailler maintenant pour les algorithmes chez Volkswagen... !

L'effet placebo est une chose complexe mais puissante que nous avons tous tendance à minimiser et parfois à assimiler à une absence d'effet. Non, c'est un effet positif important que nous manipulons en permanence mais bien souvent maladroitement. L'effet de la thérapeutique doit venir s'inscrire en plus, et non pas à la place, du placebo. On voit ici toute la place de la procédure SHAM, comment justifiera-t-on à l'avenir son absence ?

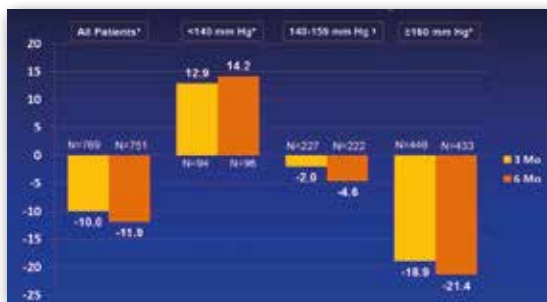


Figure 4 : PAS de consultation dans le registre présenté en parallèle de SYMPPLICITY HTN-3.

Il n'y a que des procédures efficaces dans le registre. On remarquera qu'au niveau de l'ensemble l'efficacité tensionnelle à 3 et 6 mois est du même ordre que dans l'essai (-11 mmHg) mais, si on exprime les données par tertile, il existe un magnifique retour vers la moyenne, on a ici un exemple parfait de cette règle mathématique.

Alors, La Fin De La Denervation ?

Une bataille ne résume pas une guerre et, si c'est certainement la fin d'un cathéter, nous verrons si c'est le début d'une neuroscience. Il y a en effet de très nombreux arguments pour se remettre à l'ouvrage, notamment le type de cathéter, la certitude que la dénervation ait bien eu lieu, les patients à sélectionner pour la procédure, les critères d'inclusion, les critères de suivi, tout est à revoir.

Il ne faut pas oublier que souvent, voire presque toujours, les premières grandes études qui ont exploré des progrès de rupture ces dernières années ont été négatives, que ce soit pour les dispositifs comme la dilation au ballon ou les premiers stents ou que ce soit pour les médicaments (les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque, les IEC dans l'insuffisance cardiaque, les ARA II dans l'insuffisance cardiaque).

Il nous faudra du temps pour développer les nouveaux outils, du temps pour comprendre ce que nous faisons, du temps surtout pour digérer la désillusion, mais après...

Il nous faut espérer que ce temps ne sera pas utilisé à nous faire oublier certaines nécessités : la méthodologie de la mesure de la pression artérielle si celle-ci est le critère principal et surtout la procédure SHAM que déjà beaucoup essayent de faire oublier et qui apparaît comme, d'une part, faisable, et d'autre part, nécessaire. C'est la grande leçon de cette grande étude.

Chez quels patients ?

Là aussi il nous faudrait utiliser le temps imposé par le développement des nouvelles techniques pour définir ce que doit être l'HTA résistante et certainement démembrer ce concept. En effet, ce n'est pas la même chose de définir une HTA comme étant résistante si les traitements de première intention sont en échec, il ne s'agit là que d'une étape avant de passer la main vers un

autre confrère plus spécialisé, avant de lancer un bilan étiologique exhaustif. Cette dimension temporelle a été bien prise en compte dans les nouvelles recommandations de la Société Française d'HTA qui donne un timing avec une prise en charge extrêmement classique les 6 premiers mois, presque pas de bilan, on va jusqu'à une trithérapie et si après ces 6 premiers mois il y a toujours une hypertension non contrôlée, on peut définir un stade d'hypertension résistante.

C'est une autre affaire que de définir une hypertension réfractaire c'est-à-dire pour laquelle la recherche du bilan étiologique exhaustif est restée négative, l'utilisation d'une quadri ou d'une pentathérapie ne s'est pas trouvée efficace et chez qui nous avons fait la démonstration d'atteinte des organes-cible.

Devant ce tableau, il sera donc légitime de rechercher des solutions alternatives. Ensuite, si les résultats de ces solutions alternatives sont bien présents, il sera toujours temps de redéfinir la cible et la mise en place de ces nouvelles techniques dans l'arsenal thérapeutique. Secondairement, comme à chaque fois, il y aura un decrescendo vers des tableaux de plus en plus simples pour proposer une nouvelle technique, Exactement comme nous avons fait pour l'ablation de la FA, d'abord réservée à des patients qui échappaient à toute thérapeutique et qui, maintenant, au niveau des recommandations, devient une indication privilégiée devant la FA paroxystique non compliquée du sujet jeune.

Pour décliner la dénervation rénale vers un plus grand nombre de patients ou vers des hypertensions non réfractaires, il faudra faire la preuve, définitive dans le temps, de l'innocuité des différentes méthodes. Cette démarche est déjà en cours et c'est le point déjà positif de SYMPPLICITY-HTN3 et du registre : il se dégage une relative sécurité d'emploi même s'il persiste encore des petits doutes, soit vers des phénomènes de resténose à long terme, soit vers des problèmes d'échappement.

Pour conclure

L'enthousiasme est une chose absolument nécessaire, c'est ce qui nous fait avancer. Ce serait une faute si on voulait nier ou brider trop cet enthousiasme mais il faut savoir bien déplacer le curseur et il est nécessaire de canaliser, sans affaiblir, cet enthousiasme. Il ne faut jamais oublier qu'il est indispensable de suivre les fourches caudines de « l'évidence base-médecine » et de la démonstration scientifique. Il nous faut une hypothèse et il nous faut une démonstration avec les gold standard des essais cliniques. Si on oublie cela, on se retrouve comme avec la sténose de l'artère rénale : 20 ans après la mise en

place de cette technique, nous n'avons toujours pas les niveaux de preuves nécessaires. A nous de ne pas recommencer les mêmes approximations qui deviennent des erreurs.

Bibliographie

- 1-Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension : I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 1934 ; 59 : 347-79.
- 2-Plouin PF, Chatellier G, Darné B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis : a randomized trial. Hypertension 1998 ; 31 : 823-9.
- 3-Webster J, Marschall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. J Hum Hypertens 1998 ; 12 : 329-35.
- 4-Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1007-14.
- 5-Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function : a randomized trial. Ann Intern Med 2009 ; 50 : 840 – 8.
- 6-The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis N Engl J Med 2009 ; 361 : 1953-62.
- 7-Christopher J. Cooper, for the CORAL Investigators. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med 2014 ; 370 : 13 – 22.
- 8-Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension ; results in 1,266 cases. J Am Med Assoc 1953 ; 152 : 1501-4.
- 9-Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009 ; 373 : 1275 – 81.
- 10-Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPPLICITY HTN-2 Trial) : a randomized controlled trial. Lancet 2010 ; 376 : 1903-9.
- 11-Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension : one-year results from the SIMPLICITY HTN-2 randomized controlled trial. Circulation 2012 ; 126 : 2976-82.
- 12-Deepak L. Bhatt, for the Symplicity HTN – 3 Investigators. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. Engl J Med 2014 ; 370 : 1393 – 401.

Étude criminal



Jean-Louis GEORGES

Jean-Louis GEORGES (Versailles)

Depuis quelques semaines, les inclusions dans CRIMINAL ont commencé.

Pour mémoire, il s'agit de recenser de façon prospective l'ensemble des SCA à coronaires saines que nous recueillons quotidiennement dans nos services. Un suivi téléphonique sera ensuite réalisé à un an, dans la population des patients ayant eu une IRM cardiaque lors de la phase initiale. L'objectif principal est d'analyser les résultats de l'IRM et de mieux connaître cette catégorie de patients que l'on est amené à rencontrer régulièrement dans nos centres.

3 critères d'inclusion simples :

- Une douleur thoracique de plus de 10 min,
- Un taux de troponine anormal,
- Une coronarographie sans lésion ou élément coupable (thrombus etc...).

L'IRM peut être réalisée, ou non. Le registre n'a aucune influence sur la prise en charge.

Nous savons pouvoir compter sur votre collaboration active, de manière à constituer la cohorte la plus représentative possible. N'hésitez donc pas à revenir vers nous pour commencer rapidement à inclure dans CRIMINAL.

Pour toute question :

Dr P. LEDDET

Investigateur Coordonnateur

CH Haguenau 64 av du Pr Leriche,
67504 Haguenau

Email : pierre.leddet@ch-haguenau.fr

Dr L. BELLE

CH Annecy 1, av de l'hôpital,
74370 Metz-Tessy

Email : loic.belle@wanadoo.fr

Opposabilité des recommandations des sociétés savantes, hiérarchie et valeur respective des échelons européen, nord-américain et national



Jean-Marie CLÉMENT

Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)

1. Les normes ont-elles la même valeur quel que soit leur émetteur ?

L'aspect normatif est multiforme, il peut provenir de la Constitution, de la loi, du décret, de l'arrêté pour ce qui est des normes gouvernementales ou des différentes agences dont en Santé la HAS et enfin des différentes sociétés savantes qui sont dans l'ordre hiérarchique nationales et internationales. Au sommet de toutes ces normes, il y a les directives et recommandations européennes pour autant qu'elles aient été transcrites dans la loi nationale par un vote du Parlement.

2. N'y-a-t-il pas redondance entre toutes ces normes ?

C'est incontestablement le souci ; parfois tel article du Code de la Santé Publique vient en contredit de tel autre article du même code. Il appartiendra alors au juge de trancher quelle est la bonne application. Le foisonnement des normes est un des aspects de l'insécurité juridique.

3. Les recommandations des sociétés savantes sont-elles importantes ?

Tout d'abord les recommandations des sociétés savantes n'engagent que leurs auteurs, mais elles peuvent être appelées à départager les parties dans un contentieux en responsabilité médicale.

Heureusement la loi ou le décret ne prévoient pas tout et lorsqu'il y a une incertitude, le juge sera enclin à interroger les publications des sociétés savantes : d'abord sur le plan national et lorsqu'il y a contradiction en appelant les sociétés savantes, européennes ou nord-américaines. Donc en conclusion les recommandations des sociétés savantes n'engagent que leurs auteurs mais servent aux juges pour forger son opinion.

4. Les recommandations des sociétés savantes n'ont-elles pas un rôle dirimant ?

Non, entre une norme réglementaire et une recommandation de société savante quelle que soit sa nationalité, c'est le règlement c'est-à-dire le décret qui l'emporte. Bien entendu si la loi existe dans le domaine considéré, c'est la loi qui l'emporte. Est-ce à dire que la recommandation soit superfétatoire ? : Certainement pas puisqu'elle peut permettre au juge d'étayer sa décision. Les sociétés savantes doivent savoir gérer leur publication afin de ne pas mettre en porte à faux leurs membres. Ainsi une recommandation trop avant-gardiste risque de peser lourd dans le sort d'un contentieux.

5. Que voulez-vous dire ?

Prenons l'exemple des recommandations en personnel, locaux et, en équipements, pour un service de soins intensifs cardiaques : si celles-ci sont trop ambitieuses par rapport aux réalités, elles ne seront pas bien appliquées et de plus elles pourront mettre en tort les directeurs et les médecins de ces disciplines qui ne les auraient pas respecté. Les recommandations devraient prévoir des fourchettes minimales et maximales pour éviter d'être non applicables. Il en est de même et, a fortiori pour les lois et les décrets. Les exemples des décrets normatifs pour les services de réanimation et autres sont suffisamment éloquentes pour que chacun comprenne que c'est du trop que naît le moins.

6. En résumé un praticien hospitalier peut-il opposer une recommandation de sa société savante pour refuser ce que la direction lui demande ?

Il peut opposer la norme réglementaire mais il ne peut pas opposer la recommandation de sa société savante. Tout au plus il peut mettre en garde sa direction sur la non-application des recommandations de sa société savante pour inciter ladite direction à réagir en y déférant le plus vite possible.

L'endettement excessif des CHR et CHU

Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)



Jean-Marie CLÉMENT

Le rapport d'information du sénateur Jean-Pierre CAFFET (Sénat Rapport n° 16 du 2 octobre 2013) reprend l'étude de la Cour des comptes sur la gestion du patrimoine immobilier des CHU, affecté aux soins. Ces rapports mettent en exergue l'endettement excessif des CHU, soit 28,1 milliards d'euros d'encours de dette en 2012 pour un chiffre d'affaires (recettes d'exploitation) de 28 milliards, soit l'équivalent en pourcentage du niveau d'endettement de la France par rapport à son produit intérieur brut (2 000 milliards d'euros)! Le PIB, c'est l'ensemble des richesses produites qui étaient de 1905 milliards d'euros en 2013.

Alors que le déficit des CHU ne cesse d'augmenter – 321 millions d'euros en 2011, près de 400 millions en 2012 et plus de 400 millions en 2013 - leur endettement devient excessif. Les remboursements d'emprunt des CHU s'élevaient à 327 millions d'euros en 2012, soit

autant que leur déficit ; et pire, les intérêts d'emprunt ont progressé de 46 % entre 2000 et 2012.

Il y a donc une saturation du recours à l'emprunt puisque l'autofinancement est négatif.

La conclusion de ces deux rapports est simple, pour ne pas dire d'un affligeant simplisme : il faut mettre sous tutelle renforcée des ARS les autorisations d'emprunt des CHU, comme si cela n'était pas déjà le cas. Au lieu de prévoir des réformes structurelles sur le fonctionnement de ces établissements, on continue en haut lieu de réfléchir sur le renforcement de l'étatisation du système. À quand les CHU réservés aux seuls cas dignes de la recherche hospitalo-universitaire? Les CHU ne peuvent être des établissements locaux.

Compte rendu ESC 2015

Escale à Londres



André MARQUAND

Résumé d'André MARQUAND (Fréjus)

L'ESC 2015 s'est tenu à Londres du 29 Août au 2 Septembre : près de 33000 professionnels de santé se sont rendus à Londres pour l'occasion. L'aspect hautement didactique de l'ESC, basé sur une forte redondance des séances, permettant à chacun de ne presque rien manquer (sans compter le site internet très détaillé de l'ESC qui reprend les séances, souvent avec la sono, les slides...). Les congressistes ont été heureux, assidus et cela s'est parfaitement vu : les séances du « hub », par exemple, regroupées sur plusieurs plateformes ouvertes dans le hall jouxtant les exposants, ont été plébiscitées, tout comme les posters, commentés ou présentés. Les présentations ont porté sur les différents AOD disponibles et leurs mérites respectifs de même sur les anti-aggrégants plaquettaires. Le monde de l'insuffisance cardiaque commence à frémir : un nouveau produit prend d'assaut une situation jusqu'ici trop calme, sans compter les recherches très actives sur les inhibiteurs (antagonistes) des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (IRM on ARM).

Enfin, et surtout, les anticorps monoclonaux anti-PCSK9, au nombre de deux jusqu'à présent, mais d'autres arrivent, ont fait le buzz : l'amplitude des gains cliniques escomptés, du prix des produits, a fait l'objet de présentations à l'infini ! Les fabricants de matériel, en particulier angiographique, de stimulation... ont été présents, alors qu'ils ont délaissé les congrès US classiques au bénéfice des réunions spécialisées qui ne manquent pas.

Les congressistes se sont quittés en se donnant rendez-vous à Rome fin Août 2016.

BACC (Biomarkers in Acute Cardiovascular Care)

Dirk Westermann (Hambourg, Allemagne) a rapporté les résultats de l'étude BACC, visant à valider une nouvelle approche de tri rapide des patients admis pour suspicion d'infarctus à partir d'un dosage de la Tro-

ponine I en haute sensibilité (hsTI) à 0 et 1 heure.

L'étude a comparé cette nouvelle approche avec l'approche classique de suivi de Troponine T hs sur 3 heures, et compare également une nouvelle valeur seuil de Troponine plus basse définie comme la plus discriminante, par rapport au choix classique du 99ème percentile de Troponine. Les données des 1045 patients inclus dans l'étude BACC ont été utilisées pour comparer ces deux approches. Les infarctus ST sus ont été exclus, le diagnostic étant établi dès l'ECG. La valeur seuil de hsTI de 6 ng/l a été validée comme la plus discriminante, avec une valeur prédictive négative de 99.7 %, la valeur de 27, correspondant au 99ème percentile ayant quant à elle une VPN de 98.4%. L'analyse complémentaire de hsTI à 3 heures n'améliore pas significativement le tri des patients. L'analyse selon le 99ème percentile se révèle significativement moins performante. Les auteurs ont ensuite évalué un tri pour définir le probable infarctus en prenant une hsTI > 6 à 1 heure, et avec un delta de 12 ng/L par rapport à la valeur à H0. La valeur prédictive positive de ce critère est excellente avec 82.8% de VPP à 1 heure. La validation de ces deux modes de tri dans les cohortes d'APACE et ADAPT se révèle très performante avec des VPN de l'ordre de 99% et des VPP de 80% ou plus. Avec cette approche il persiste 46.9% de patients en zone grise, non discriminés par les dosages, et qu'il faut garder et évaluer plus avant pour obtenir le diagnostic final. Le test fonctionne, avec uniquement 3 décès en 6 mois dans le groupe des patients écartés quant au diagnostic d'ischémie sur le critère de hsTI < 6 ng/l. L'analyse des 74738 patients du registre BIOMARCARE montre que le seuil de 6 ng/l de hsTI dans la population générale permet de mieux discriminer le risque d'évènement ischémique que le seuil de 27 ng/l.

Conclusion des auteurs :

*Un algorithme sur 1 heure est sûr pour exclure ou confirmer un IDM,

*un seuil de troponine Ihs à 6 ng/l a été plus performant que le 99e percentile (27 nh/l) dans la perspective d'une moindre mortalité dans les suites,

*de faibles niveaux de troponine I sont prédictifs de la mortalité dans la population générale, *d'autres études restent nécessaires pour tester le meilleur seuil pour chaque kit de dosage de la troponine et valider prospectivement l'algorithme sur une heure.

La discussion a été assurée par Joseph Alpert (Tucson, AZ, USA), qui a rappelé que des tentatives dans ce sens ont déjà eu lieu :

*Gimenez MR et coll. (AJM 2015 ; 128 : 931), en utilisant les définitions internationales admises de l'IDM, avec une VPN pour éliminer le diagnostic de 99.6% et une VPP du diagnostic de 73.9% à 1 heure,

*Cullen et coll (JACC 2013 ; 62 : 1242) : la même approche avec le pronostic à 1 mois : TIMI = 0 : sensibilité 100%, spécificité 23.1%, VPN = 100%,

*TIMI 1 ou moins : sens = 99.2%, spéc = 478.7%, VPN = 99.7%,

*des essais plus anciens ont sorti des résultats similaires.

L'approche diagnostique de BACC a été une TNhs > 6 ng/l à 1 heure et Δ +12 ng/l entre TO et T1h, comparé à la même différence à 3 heures : la 1ère approche semble un peu meilleure. Une fois testée en « vraie vie », une réduction des retards au diagnostic pourrait émerger, sachant qu'on ne s'adresse qu'aux NSTEMI, pas forcément les patients au plus haut risque de complications. Mais désengorger les urgences avec des diagnostics rapides et précis était le seul but.

Notre opinion : le désengorgement des urgences et la répartition adéquate de leurs ressources, prises d'assaut pas des pathologies allant du bobo au polytraumatisme et, aux USA, par les très nombreuses plaies par armes à feu (souvent dévastatrices), reste un enjeu majeur. C'est ainsi que les urgentistes cherchent inlassablement à accélérer les diagnostics, le triage. Parfois aller très vite, c'est aller trop vite ! Néanmoins, cette nouvelle approche décrite dans BACC est efficace, et pourrait contribuer à confirmer ou au contraire exclure le diagnostic d'infarctus (NSTEMI, ici) plus rapidement sur une heure de suivi, permettant d'alléger l'encombrement et transférer les patients. Une fois que tous les kits de dosage auront été validés. A l'opposé (soyons cyniques), un séjour trop

	Contrôle	anti-Aldo	RR	p
Nb patients	801	802		
CEP			0.97	0.81
TR ventriculaire %	6	5.6		0.75
Insuffisance card %	5.6	5.9		0.85
Re IDM %	1	0.6		0.39
Décès ou ressuscité %	2.4	1.6		0.28
Hyper K %	0.2	3.0		< 0.0001
Décès			0.65	0.26
Hypokaliémie	non renseigné !			

Tableau 1

court aux urgences pourrait empiéter sur les facturations et être mal vu de la comptabilité !

ALBATROSS (Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up)

Gilles Montalescot (Paris, France) a présenté les résultats de l'étude ALBATROSS, qui a évalué un blocage très précoce du SRAA en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM). Le taux d'aldostérone est un marqueur de risque bien validé dans l'IDM. L'étude EPHEBUS, dans l'insuffisance cardiaque post-infarctus, a bien validé l'intérêt d'un blocage par l'Eplerenone (NEJM...). Dans cette étude, toutefois, le bénéfice apparaissait confiné aux patients ayant débuté le traitement entre le 3e et le 7e jour. L'étude REMINDER sur des STEMI à bas risque était également en faveur d'un tel bénéfice mais le gain se traduisait surtout sur le taux de BNP, critère faible. Dans ALBATROSS les patients ayant un infarctus ST-sus ou non sont randomisés avant la 72e heure pour recevoir 200 mg de Canrénoate de potassium en IV puis 25 mg de Spironolactone per os par jour, ou dans le groupe contrôle (placebo). Le critère d'évaluation principal (CEP) associe les décès, morts cardiaques ressuscitées, accès de TV et FV, indications de défibrillateur, et insuffisance cardiaque sur un suivi de 6 mois. L'étude est financée hors industrie et porte sur 1063 patients analysés en ITT. Les trois quarts des patients ont un STEMI, on note 91% de classes Killip 1, 81% d'angioplasties, une FEVG médiane de 50%. Il s'agit donc d'une population à faible risque, où l'on peut s'attendre à un faible taux d'évènements. (Tableau 1)

L'analyse des sous-groupes montre une homogénéité des résultats sauf une interaction notable avec un bénéfice franc (et significatif !) dans le groupe STEMI, et au contraire une tendance délétère dans le groupe NSTEMI (p d'interaction = 0.01). Dans le groupe STEMI seul, on observe une réduction de 80% de la

mortalité, résultat trop spectaculaire pour être acceptable, surtout qu'il s'agit d'une analyse post-hoc ! De plus le taux d'évènements a été plus bas que prévu, et le total des décès analysés n'est que de 28.

Conclusion des auteurs :

*malgré un rationnel pré-clinique robuste et des données cliniques favorables en provenance de registres et de petites études randomisées, l'essai ALBATROSS a failli à objectiver un bénéfice du blocage de l'aldostérone débuté tôt dans l'IDM, alors que l'insuffisance cardiaque n'est en général pas présente,

*l'étude ALBATROSS souligne la relative sécurité du blocage de l'aldostérone telle qu'il a été utilisé dans l'étude,

*l'émergence d'une réduction de mortalité sous aldostérone précoce dans le STEMI nécessite une confirmation ultérieure par une étude ciblant ces patients,

*cependant, les résultats d'ALBATROSS ne permettent pas de conseiller le blocage de l'aldostérone chez les patients sans insuffisance cardiaque au décours d'un IDM.

La discussion a été assurée par John McMurray (Glasgow, Ecosse, UK), qui a trouvé l'étude de qualité (d'autant qu'à l'initiative des investigateurs et financée par le Ministère de la Santé !), posant des questions importantes mais dotée d'effectifs insuffisants, et avec d'autres erreurs méthodologiques. En effet, le taux d'évènements à 6 mois a été placé à 20% et la réduction de risque escomptée à 29% sur un effectif de 1600 patients. Or, la fin du suivi a vu seulement 456 patients et un taux d'évènements en dessous de 13% ! Les décès ont été réduits par la spironolactone, mais même un RR de 0.65 n'a pas été significatif, avec une forte hétérogénéité entre ST+ et ST-.

De plus, les analyses par sous-groupes sont trompeuses, surtout lorsque ces mêmes sous-groupes sont de faibles effectifs alors même que l'essai total a été en sous-effectifs ! L'effet sur la mortalité des STEMI doit sans doute au hasard, d'autant plus que le NSTEMI a vu une tendance inverse !

McMurray finit cependant sur une note optimiste sur l'avenir des essais en France, ALBATROSS paraissant un coup d'essai un peu court mais fondateur de l'avenir. Une pointe d'ironie ?

Notre opinion : l'étude ALBATROSS doit donc être considérée comme négative et n'étaye pas

le bénéfice d'un blocage précoce du SRAA par un anti-minéralo-corticoïde chez ces patients présentant un infarctus à bas risque. Les résultats des analyses post hoc amèneront peut être de nouveaux éléments, mais vu le type de recrutement, la probabilité de voir émerger un quelconque bénéfice était d'emblée quasi-nulle ! Tout comme l'essai clinique CONSENSUS II a failli à montrer un bénéfice d'un traitement IEC débuté à la phase aiguë de l'IDM (énalapril par voie veineuse puis per os), le blocage précoce du SRAA par un anti-aldostérone n'a pas montré de bénéfice chez les patients de l'étude. Il semble que le blocage du SRA/SRAA trop tôt dans le déroulement de l'IDM interfère avec des mécanismes qu'il faut respecter pendant au moins quelques heures puis « attaquer » prudemment en fonction de l'hémodynamique, souvent précaire au début. Vu la différence d'effet entre le blocage très précoce et le blocage plus tardif puis chronique du SRAA, il semble patent que certains de ces mécanismes sont méconnus ou (ici) mal ciblés, car il est admis que le traitement est d'autant plus efficace que la fonction VG est compromise. Sans oublier qu'il faut aussi que la PA assure un minimum de perfusion coronaire. Cela étant, si l'on choisit des patients ayant un bon pronostic initial, la probabilité qu'une intervention les améliore est quasi-nulle et on s'expose surtout à faire ressortir des effets indésirables ! En étant un peu sévère, en convoquant Baudelaire, on pourrait dire que cet essai n'était pas doté d'ailes de géant et qu'il n'a (pourant) pas bien marché ! Mais à l'évidence, l'idée est bonne et aurait pu faire émerger des résultats intéressants chez des patients ayant un risque élevé : gros IDM, insuffisance cardiaque, donc nécessité de diurétiques de l'anse, donc risque d'hypokaliémie... Parions donc sur ALBATROSS 2, un essai plus étoffé, plus ajusté et plus international : l'enjeu est de taille et l'équipe certainement assez motivée et dotée de l'envergure nécessaire, puisqu'on parle d'oiseaux !

CIRCUS (Does Cyclosporine Improve Clinical Outcome in ST-elevation Myocardial Infarction Patients?)

L'étude CIRCUS, présentée par Michel Ovize (Lyon, France) a porté sur la prévention des lésions de reperfusion par la Cyclosporine.

Les lésions de reperfusion contribuent pour une partie importante de la taille finale de la nécrose et conditionnent le pronostic ultérieur. Ces lésions sont en partie liées à l'ouverture des pores de transition à la surface des mitochondries, entraînant leur dysfonctionnement.

La cyclosporine bloque cette ouverture des pores et pourrait donc théoriquement limiter ces lésions, comme le suggèrent des travaux préliminaires. Le critère principal d'évaluation (CEP) de l'étude CIRCUS associe les décès, les aggravations de l'insuffisance cardiaque durant l'hospitalisation initiale, les réhospitalisations pour poussée d'insuffisance cardiaque, et le remodelage du VG défini comme une augmentation de plus de 15% du VTDVG sur un suivi écho d'un an. Les inclusions ont concerné des infarctus antérieurs, avec une IVA occluse TIMI 0 ou 1 à la coronarographie. Les patients ont été randomisés pour recevoir 2.5 mg/Kg de cyclosporine injecté en IV dans un support lipidique ou non. Les patients sont ensuite revascularisés puis suivis durant 1 an. Ainsi, 970 patients ont été randomisés, mais après exclusion des suivis incomplets ou erronés, il ne reste plus que 791 patients pour l'analyse du CEP qui est faite selon le traitement reçu (per protocol) et non en intention de traiter (ITT). Les procédures de revascularisation sont comparables dans les deux groupes, le traitement médical de sortie est réellement optimal. (Tableau 2)

L'analyse des sous-groupes montre des résultats homogènes, à l'exception d'une interaction selon le stade Killip, avec un bénéfice en cas de stade Killip > 1 (p d'interaction < 0.01), probablement liée au hasard statistique sur des analyses trop nombreuses. On n'observe aucun impact non plus au niveau du remodelage, que ce soit le volume télé-systolique, télé-diastolique ou sur la FEVG. Il n'y a non plus aucun signal positif au niveau de la taille d'infarctus évaluée sur la courbe des CPK.

Notre opinion : CIRCUS est une nouvelle étude sur la prévention des lésions de reperfusion totalement négative, comme toutes celles présentées auparavant (peut-être par manque de

	Cyclosporine		contrôle	RR	p
Nb patients	395	396			
CEP %	59.0	58.1	1.04	0.77	
Décès %	7.1	6.6	1.09	0.76	
Décès CV %	6.1	6.1	1.01	0.98	
Poussées I card %	22.8	22.7	1.01	0.97	
Choc cardiogénique %	6.6	6.1	1.09	0.77	

Tableau 2

compréhension des vrais mécanismes en jeu ?). Le choix de la cyclosporine suscite de notre part des réticences : ce médicament anti-rejet qui a transformé le pronostic de la transplantation, en particulier cardiaque, n'est pas sans inconvénients ! Il a des effets délétères sur la fonction rénale, sur la pression artérielle... voire sur les coronaires. Ces effets sont bien connus des transplantateurs ! Il se peut ainsi qu'un (petit ?) bénéfice mécanistique ait été largement contrebalancé par des effets délétères. Et au-delà d'un an, on n'y aurait pas échappé !

EAST-AF (Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation trial) et UNDER-ATP

L'étude EAST-AF a été présentée par Kazuaki Kaitani (Kobé, Japon) et a évalué l'intérêt d'un traitement anti-arythmique (AAR) de courte durée, sur 90 jours, pour réduire le taux de récurrence d'arythmies supra-ventriculaires après ablation de FA, souvent précoces et attribuées en partie à l'irritabilité atriale post-ablation, supposée transitoire. Mais ces récurrences précoces annoncent d'autres récurrences, plus tardives. Les mêmes patients que ceux de l'étude UNDER-ATP ont donc été randomisés pour recevoir durant les 90 jours suivant l'ablation un traitement anti-arythmique, ou rien.

Le critère d'évaluation principal d'EAST-AF est la récurrence de troubles du rythme à 1 an ; le critère de récurrence est défini par une FA documentée d'au moins 30 secondes, et/ou nécessitant une reprise de procédure et/ou une réadmission et/ou la prescription d'AAR de classe I ou III à 1 an. Le critère secondaire porte sur le taux de récurrences durant les 90 jours suivant l'ablation, les effets indésirables. Ainsi, ce sont 2038 patients qui ont été inclus. Les AAR employés dans le groupe testé sont de classe I et III de Vaughan-Williams, dont environ un quart de classe III (amiodarone et sotalol).

Parmi les traitements de sortie, on observe 6% d'AAR dans le groupe contrôle, près de 100% d'anticoagulants, un gros tiers d'IEC/ARA2, mais la prescription d'anti-aldostérone n'est

pas renseignée, alors qu'on les sait capables d'interférer avec la fibrose atriale génératrice de FA. Parmi les AAR, $\frac{1}{3}$ de classe Ic, 20% de bepridil (!) et 5.2% d'amiodarone, 0.8% de sotalol. (Tableau 3)

	AAR	contrôle	RR	p
Nb patients	1016	1022		
CES* %	59.0	52.1	0.84	0.01
CEP %	69.5	67.8	0.93	0.38

*pas récidive pendant les 90 premiers jours

Tableau 3

L'analyse des sous-groupes ne fait ressortir aucune hétérogénéité. Les résultats sont identiques, qu'il s'agisse des ACFA paroxystiques, ou des ACFA persistantes ou permanentes. L'analyse des complications ne montre pas d'inconvénient notable lié au traitement AAR.

Notre opinion : le traitement AAR permet de réduire le taux de rechute dans les 90 jours suivant l'ablation, mais sans influencer le taux de rechute ultérieur. Ces résultats sont identiques à ceux déjà rapportés dans les études 5A (Roux J-F et al. Circulation 2009 ; 120 : 1036-40) et AMIO-CAT (Kuck K-H et al. Eur Heart J 2014 ; 35 : 3321-2), ce qui clôt en principe cette voie de recherche. On regrette cependant l'absence d'analyse fonctionnelle des patients récidivants ou non, et un groupe de comparaison avec ceux n'ayant pas eu d'ablation, donc plutôt sous bêta-bloquants seuls.

UNDER ATP

L'étude UNDER ATP présentée par Kobori fait partie de l'étude KPAF, avec l'étude EAST AF. L'ATP permet de démasquer des voies de conduction dormantes après l'ablation d'une ACFA, pouvant induire une connexion persistante des zones supposées ablatées.

Le but de l'étude est donc de comparer une ablation potentialisée par un test à l'ATP avec une ablation classique chez 2120 patients randomisés entre les deux bras. Le suivi est de 1 an. Les inclusions portent sur des patients soumis à une ablation de novo de leur ACFA, avec déconnexion des veines pulmonaires. Dans le bras ATP, de l'ATP est injectée à la dose de 0.4 mg/Kg en bolus IV. En cas de connexion résiduelle, une ablation complémentaire est effectuée sur les zones détectées. Le critère d'évaluation principal est le taux de récurrences de troubles du rythme auriculaires à 1 an, au-delà d'une zone initiale de blanking de 90 jours après la procédure. Les deux bras sont bien équilibrés par la randomisation en dehors d'un déséquilibre au niveau de l'âge des patients due à un problème avec le logiciel de randomisation qui nécessitera un ajustement des données. Les procédures sont globalement comparables dans les deux bras évalués. Une reconnection est détectée par le test à l'ATP dans 27.6% des cas dans le bras

étudié, nécessitant en moyenne 5 tirs d'ablation complémentaire. Malgré cela, les durées de procédures sont globalement comparables. Les résultats montrent des taux de succès sans récurrence de 68.7 contre 67.1% à 1 an soit un HR à 0.89 avec un p à 0.19. Pour le sous groupe des ACFA paroxystiques, les résultats sont de 72.8 contre 71.4% avec ici aussi un résultat non significatif. L'étude en sous-groupes ne montre aucune différence significative. Cette approche complémentaire, bien que prometteuse, n'est donc pas validée dans le présent travail.

BELIEF (« croyance ») (Effect of Empirical Left Atrial Appendage Isolation on Long-Term Procedure Outcome in Patients with Long-Standing Persistent AF undergoing Catheter Ablation)

L'étude BELIEF, présentée par Luigi Di Biase (New-York, NY et Austin, Tx, USA, plus Foggia, Italie) évalue l'intérêt d'une ablation complémentaire de l'auricule gauche dans le cadre de la prise en charge par ablation de l'ACFA permanente/persistante. On sait que l'ACFA permanente est la plus difficile à prendre en charge par les techniques d'ablation, avec des taux de succès très inférieurs aux autres classes d'ACFA.

Il semble que plus l'ACFA est ancienne, moins les veines pulmonaires sont responsables des épisodes de récurrence et plus d'autres sites, initialement accessoires, deviennent d'importants générateurs de récurrences, notamment l'auricule gauche.

L'étude BELIEF a donc comparé des patients ayant eu une ablation des veines pulmonaires (selon la technique classique) plus une intervention sur les autres sites potentiellement responsables, sauf l'auricule gauche, aux patients ayant subi les mêmes procédures plus l'ablation de l'auricule gauche (AuG, ou LAA pour Left Atrial Appendage).

Ainsi, BELIEF a concerné 173 patients, dont 88 soumis à l'ablation classique et 85 ayant en plus une ablation de l'AuG. De plus, 27 patients du groupe ablation de l'AuG et 35 patients du groupe contrôle ont fait l'objet d'une 2e abla-

tion durant le suivi, et dans tous les cas lors de cette deuxième procédure l'ablation de l'AuG a été réalisée. Le suivi porte sur 1 an. Le critère principal d'évaluation (CEP) est la récurrence d'arythmies auriculaires de plus de 30 secondes. L'ablation de l'AuG s'accompagne d'une majoration de la durée de procédure et de la durée de radio fréquence (RF), comme on pouvait s'y attendre.

L'ablation de l'AuG a été impossible chez 11 patients du groupe impliqué, du fait de difficultés techniques. Dans le groupe contrôle, une activité électrique de l'AuG est documentée dans 36% des cas lors du test à l'isopropyl Noradrénaline (Isuprel®). La durée de RF est de 93 minutes dans le groupe avec isolation de l'AuG contre 77 minutes sans. À 12 mois, le taux de patients libres de récurrence d'arythmie est de 56% dans le groupe avec ablation de l'AuG contre 28% dans le groupe contrôle, avec un RR à 1.92 et un p à 0.001. Après une deuxième procédure éventuelle, le taux de succès passe à 76% avec ablation de l'auricule contre 56% dans le groupe contrôle (qui a aussi alors une ablation AuG) avec un RR à 2.24 et un p à 0.003. Après analyse multivariée, l'ablation de l'AuG est associée à une réduction de 55% du risque de récurrence. Tous les patients ayant fait l'objet d'une ablation de l'AuG ont été évalués par ETO à 6 mois. Des vitesses de vidange basse < 0.4 m/s sont observées chez 48 patients, et on note un thrombus de l'auricule gauche et un cas de contraste spontané. On retrouve une dysfonction de l'auricule gauche chez 52% des patients ablatés. On n'observe pas d'impact du choix de procédure sur le taux de réhospitalisations. On note 4.5% d'AVC dans le groupe contrôle, mais chez des patients qui étaient peu compliants au traitement anti-coagulant. La procédure s'avère sûre, sans incidence sur le taux de complications.

Conclusion des auteurs :

*BELIEF, essai randomisé, montre qu'après primo-intervention et seconde intervention chez les porteurs de FA persistante ancienne, l'approche empirique de l'isolation électrique de l'auricule gauche améliore la persistance sans arythmies atriales au long cours, sans augmenter les complications,

*d'autres études pour comprendre la physiopathologie de ces résultats sont nécessaires.

La discussion a été assurée par Gerhardt Hindricks (Leipzig, Allemagne), qui a rappelé que des études historiques n'ont pas eu les mêmes

résultats : KH Kück, par exemple, a trouvé plus de thrombus auriculaires et d'AVC après isolation de l'AuG. Mais BELIEF fait avancer le débat, sans qu'on puisse encore modifier les recommandations.

Notre opinion : BELIEF est donc en faveur du bénéfice d'une ablation complémentaire de l'AuG chez ces patients difficiles à traiter, au prix d'un allongement de durée de la procédure, sans complication notable. Toutefois, l'ablation devrait se traduire par un AuG plus inerte, donc avec un risque de thrombose accru, donc d'embolie, ce qui n'apparaît pas dans BELIEF (mais a été remarqué par Kück). Cette piste est donc intéressante, mais nécessite clairement d'être réexplorée avant de recommander l'ablation de l'auricule de manière systématique, comme le pense Hindricks.

AEGEAN (« de la mer Egée », mer Egée) (Assessment of an Education and Guidance program for Eliquis® Adherence in Non-valvular atrial fibrillation)

L'étude AEGEAN présentée par Gilles Montalescot (Paris, France) a évalué l'intérêt d'un dispositif d'éducation du patient pour améliorer la compliance à l'Apixaban chez les patients en ACFA non valvulaire (NVAF).

L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer l'impact du programme d'éducation sur l'adhérence au traitement à 6 mois, l'objectif secondaire est entre autre d'évaluer l'impact sur la persistance sous traitement dans ces mêmes 6 mois, mais aussi de rechercher les paramètres pouvant prédire la non adhérence. Les patients sont donc randomisés entre prise en charge classique et programme éducatif. Le programme éducatif comprend la remise d'un livret d'informations sur le traitement et la maladie, des dispositifs de rappel du traitement, et l'accès possible à une équipe de gestion du traitement. Une deuxième phase de renforcement du traitement sur 6 mois est prévue mais est encore en cours et n'est donc pas présentée ici. Les inclusions portent sur des patients avec ACFA et un score de CHADS 2 \geq 1, naïfs ou non aux AVK. L'adhérence est définie comme le fait de ne pas oublier plus d'une prise si lors des deux jours encadrant la prise, tout a été normal. La non-adhérence est le fait de rater les deux prises du jour, ou une prise sur plusieurs jours consécutifs. La persistance est définie comme l'absence d'arrêt du traitement au-delà de 30 jours consécutifs. Toutes les prises sont validées par un pilulier électronique qui enregistre

la date et l'heure de chaque retrait de comprimé. Les deux groupes sont bien équilibrés par la randomisation, le nombre total de patients inclus est de 1186. Les résultats montrent une absence totale d'impact, avec un taux d'adhérence de 94% à 4 semaines, 92% à 12 semaines, et 88% à 6 mois comparable dans les deux bras. Il est vrai qu'avec d'aussi bons résultats dans le groupe contrôle, il y avait peu de place pour un bénéfice supplémentaire dans le bras éducatif. De même les taux de persistance sous traitement sont comparables dans les deux types de prise en charge, avec 90 % de patients toujours sous traitement à l'issue des 6 mois. L'analyse en sous-groupes montre des résultats consistants dans les sous-groupes testés, à l'exception des patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT où la prise en charge classique fait mieux. L'analyse sur les prédicteurs de non compliance est décevante, seul l'alcool semble en faveur d'une moins bonne compliance. Les taux de complications entre autre hémorragiques entre les deux approches ne sont pas significativement différents. Cette étude est donc négative. Toutefois on sait que le taux d'abandon des traitements a tendance à augmenter au fil du temps, et que par conséquent les résultats à plus long terme sont plus à même de faire ressortir un éventuel bénéfice de la prise en charge éducative. Les résultats du second suivi d'AEGEAN seront donc intéressants à voir.

LEADLESS 2

V. Reddy (New-York, NY, USA) a présenté les résultats de LEADLESS 2 (sans sonde), portant sur un nouveau type de stimulateur sans sonde implanté directement dans la cavité du ventricule droit. Les pacemakers actuels ne sont pas dénués d'inconvénients, avec des complications possibles liées à la technique d'implantation, des complications sur les sondes. Le taux de complications à 2 mois dans l'étude FOLLOWPACE attient 12.4%, avec 5.54% de complications liées aux sondes, 4.75% de complications sur la poche d'implantation, 4.22% de complications nécessitant une réintervention. Le nouveau dispositif Nanostim mesure environ 4 cm de long, avec un diamètre de 6 mm, est implanté par voie veineuse avec un dispositif de 18 French, avec une extrémité orientable pour bien positionner le dispositif. Il est ensuite vissé dans le muscle pour assurer sa stabilité avant largage. Il est repositionnable si besoin avant largage, et peut être récupéré ultérieurement avec un système de lasso si besoin.

L'étude est prospective, non randomisée, sans groupe comparateur, initiée par la FDA. L'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de ce nouveau dispositif chez les patients ayant une indication pour un pacemaker VVIR. La sécurité est évaluée sur l'absence de complications à 6 mois. L'efficacité est évaluée sur les seuils de détection et de stimulation sur les 6 mois. Il est à noter que sur les 100 implanteurs ayant participé, un seul avait une expérience préalable de ce type de dispositif. L'analyse porte sur les 300 patients initialement enrôlés, et sur les 526 patients finalement implantés au total. L'implantation a été un succès dans 96.3% des cas sur les 300 premiers patients et dans 95.8% des cas des 526 patients. La durée totale de la procédure est de 50 minutes. La durée de scopie est de 15 minutes. Le dispositif est bien positionné d'emblée dans 70% des cas, et doit subir 1 ou plusieurs repositionnements pour le reste. Le dispositif est implanté à l'apex pour 48%, sur le septum ou la voie d'éjection pour 49% des cas. La sécurité et l'efficacité sont validées à l'issue du suivi. Le taux de complications est faible, avec 1.5% de perforations cardiaques, 1.1% de complications vasculaires, 1.1% de migrations du dispositif, 0.8% d'élévations des seuils nécessitant la récupération du dispositif et une nouvelle implantation. La longévité estimée de la batterie varie de 8.8 ans à 18.9 ans en fonction des seuils et des pourcentages de stimulation. Les 7 essais de récupération du dispositif ont toutes été couronnées de succès et sans aucune complication, après un délai moyen depuis implantation de 160 jours.

Notre opinion : ces résultats sont très encourageants. Toutefois, cela ne concerne que les patients ne nécessitant qu'une simple stimulation ventriculaire droite, soit 15 à 20% des patients actuellement implantés. Se pose également la question de la récupération à plus long terme, une fois la fibrose installée. Enfin, il manque clairement un groupe contrôle basé sur l'implantation conventionnelle, afin de pouvoir clairement quantifier les avantages, et les éventuels désavantages, de cette nouvelle approche. Une piste qu'il faudra clairement suivre, en tout cas.

ARTS HF (Mineralocorticoid Receptor Antagonist Study in Hear Failure)

Gerasimos Filippatos a présenté les résultats de ARTS HF qui compare la finérénone avec l'éplérénone dans l'insuffisance cardiaque chez des patients par ailleurs diabétiques ou insuffisants rénaux, donc à très haut risque de complications, en particulier rénales. En effet, la spironolactone, malgré son efficacité dans l'insuffisance cardiaque systolique, a des effets hormonaux autres que minéralocorticoïdes (non sélectivité) et l'éplérénone est d'action moins puissante (moins d'affinité pour les récepteurs minéralo-corticoïdes). L'une des raisons de la sous-utilisation des ARM (Antagonistes des Récepteurs aux Minéralocorticoïdes) est le risque d'hyperkaliémie et de baisse de la fonction rénale. De sorte que le morbi-mortalité de ces patients reste relativement élevée.

La finérénone est un nouvel antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes (Bayer) qui est plus sélectif que la Spironolactone, et à plus forte affinité que l'Eplérénone. Elle a une distribution équilibrée entre cœur et rein, permettant d'espérer un moindre impact rénal et potassique. Sont comparées les doses de 2.5 – 5 mg, 5 – 10 mg, 7.5 – 15 mg, 10 – 20 mg et 15 – 20 mg/j de finérénone, la dose initiale étant « up-titrée » après 30 jours, contre l'Eplérénone 25 mg up-titrée à 50 mg/j après 60 jours. La majoration de dose est réalisée si la kaliémie reste < 5.0 meq/l. Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients baissant leur BNP de plus de 30 % à J 90 par rapport à leur valeur initiale à l'inclusion. Ainsi, un total de 1055 patients sont répartis entre les différents groupes, avec un DFGe moyen de 52 ml/mn, un BNP moyen à 600 pg/ml, une FE à 29%. On note 25% de diabétiques, 37% d'insuffisants rénaux, 38% ayant les deux pathologies. Tous ont présenté une poussée d'insuffisance cardiaque récente comme requis pour l'inclusion.

Le CEP est négatif avec une proportion de patients baissant leur BNP de plus de 30% non significativement différente entre l'Eplérénone et la finérénone aux différents dosages explorés. Sont ensuite analysés les décès, hospitalisations cardio-vasculaires et poussées d'insuffisance cardiaque. Pour ce critère composite, tous les dosages de finérénone font mieux que l'Eplérénone, sauf le dosage de finérénone le plus bas. Le dosage de finérénone 10 – 20 mg/j est le plus performant sur les taux de décès et hospitalisations cardio-vasculaires. La qualité de vie

est améliorée dans tous les groupes. Les taux d'effets secondaires sont globalement comparables dans tous les groupes et est le plus bas dans le bras finérénone 10 – 20 mg/j. Le taux d'hyperkaliémies ≥ 5.6 meq/l est de 4.7% sous Eplérénone et 3.6% sous finérénone 10 – 20 mg. On ne note aucun cas d'hyperkaliémie au-delà de 6 meq/l sous ce dosage de finérénone contre 0.5% sous Eplérénone. Ce bras est également le plus performant quant au risque d'altération de la fonction rénale. Ces résultats sont donc encourageants et permettent de mieux définir la dose de finérénone à étudier pour de futures études. La réduction du risque d'hyperkaliémie n'est pas aussi nette que l'on aurait pu espérer. L'éventuel bénéfice clinique est intéressant mais devra impérativement être validée par une étude de phase 3 de grande envergure.

Conclusions des auteurs :

*chez les patients hospitalisés pour aggravation d'une insuffisance cardiaque systolique, diabétiques de type 2 et/ou insuffisants rénaux, la proportion de patients avec une réduction d'au moins 30% entre l'inclusion et J90 a été similaire sous éplérénone et finérénone,

*l'incidence du critère clinique composite (décès de toutes causes, hospitalisation cardiovasculaire ou consultation urgente pour aggravation de l'IC) à J90 a été inférieure avec toutes les doses de finérénone (sauf 2.5 – 5.0 mg/j) comparativement à l'éplérénone, avec l'incidence la plus faible sous finérénone 10 – 20 mg/j,

*toutes les doses de finérénone ont été bien tolérées, avec une incidence semblable de TEAE (treatment emergent adverse event) sous éplérénone et finérénone,

*une hyperkaliémie ($K \geq 5.6$ mmol/l) a été observée chez 44% de patients sous traitement.

Le discutant, Scott D. Solomon (Boston, MA, USA), a rappelé que l'essai a failli sur le critère principal qu'on avait fixé, la réduction du BNP, mais aussi sur le critère qualité de vie. Il y a eu moins d'effets indésirables, mais pour les hyperkaliémies, à la dose 10 – 20 mg/j, la plus efficace, pas de différence avec l'éplérénone, bien qu'on n'ait pas observé d'effet dose – réponse clair. En plus, pas d'analyse en ITT.

Notre opinion : les recherches sur les ARM nouveaux sont très nécessaires: les patients en ont besoin, que ce soit dans l'insuffisance cardiaque ou l'HTA, d'un produit efficace et bien toléré. Mais ce ne sera peut-être pas la finérénone.

ATTEMPT CVD (A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Diseases : the large biomarkers study with 1228 patients)

Hisao Ogawa a présenté les résultats de l'essai ATTEMPT CVD, une étude évaluant l'apport du Telmisartan sur les biomarqueurs et le risque cardio-vasculaire chez les hypertendus.

En effet, l'angiotensine II (All) impacte les niveaux de biomarqueurs comme l'albuminurie, le BNP... Qui ont de bons prédicteurs d'événements CV ultérieurs, et cette équipe japonaise a étudié ces biomarqueurs sur 3 ans, de manière continue, pour identifier les effets du traitement ARA2 comparé aux traitements sans effets directs sur le SRAA, en surveillant les événements CV.

Les inclusions ont concerné des patients (japonais) de 40 à 80 ans, hypertendus, et ayant par ailleurs au moins un critère de risque associé (diabète, atteinte rénale, atteinte cardiaque, ou vasculaire cérébrale, ou périphérique). Les patients ont été randomisés sous Telmisartan majoré jusqu'à 80 mg/j puis adjonction de traitements complémentaires si besoin, ou bien traitement « conventionnel » sans ARA 2. Une titration est imposée tant que la PA reste > 140/90 mmHg. Le critère d'évaluation principal (CEP) a été la variation du rapport urinaire albumine/ créatinine (UACR pour urinary albumin/creatinin ratio) et du taux de BNP, par rapports aux valeurs initiales, ce qui en évaluant un ARA2 n'est pas d'une audace folle. Ainsi, 1245 patients ont été randomisés, dont 1228 avec des données biomarqueurs complètes. Les patients ont un âge moyen de 66 ans, une PA d'inclusion à 151/84, avec 67% de diabétiques, un IMC moyen de 25 kg/m² reflétant le japonais hypertendu standard. Dans le bras contrôle les patients reçoivent un ARA2 dans 0.35% des cas, et un IEC dans 13% des cas (!)... Les résultats montrent des réductions de PAS, PAD et de fréquence cardiaque parfaitement comparables dans les deux groupes. La baisse de l'UACR est significativement plus marquée sous ARA2 (p < 0.0001). La baisse de BNP est un peu plus nette sous ARA2 (p = 0.044). Le CEP est donc validé. Parmi les autres biomarqueurs suivis, la CRPhs n'est pas impactée, l'Adiponectine et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) montrent des différences modestes (le DFGe est connu pour baisser sous IEC ou ARA2 en raison de la réduction de la pression de filtration et on le retrouve ici : p < 0.0001). On note une tendance

	RR	p
Sexe féminin	0.57	0.03
Age	1.84	0.03
Diabète	2.86	<0.01
ATCD CV	2.03	0.01
BNP (par +10 pg/ml)	1.05	0.01
UACR (par +10 mg/g créat)	1.09	<0.01

Tableau 4

non significative à moins d'événements cardio-vasculaires sous Telmisartan (p = 0.14). Les groupes d'intérêt pronostique CV à l'inclusion (analyse multivariée). (Tableau4)

Conclusion des auteurs :

*ATTEMPT-CVD a été le premier essai étudiant les effets à long terme d'un ARA2 comparé à un traitement non-ARA2 sur le BNP, l'UACR chez l'hypertendu ; le suivi prévu de 36 mois a été obtenu dans 80% des cas,

*le traitement ARA2 a supprimé l'élévation du BNP liée à l'âge, indépendamment de la PA,

*l'ARA2 a réduit l'UACR sur 3 ans,

*l'ARA2 n'a pas eu de bénéfice significatif les événements CV mortels ou non, la fonction rénale,

*le BNP et l'UACR d'inclusion ont été corrélés à la survenue d'événements CV après ajustement sur les autres facteurs de risque et biomarqueurs.

Notre opinion : les auteurs ont eu le mérite d'étudier à fond les effets d'un produit déjà ancien, sur des critères intéressants. Les doses peuvent être jugées importantes au vu de l'IMC moyen. Les résultats sont cependant contaminés par un taux non négligeable d'IEC dans le groupe témoin, un taux très élevé de diabétiques qui tirent plus bénéfice du blocage du SRAA, et l'absence d'information sur la classe « diurétiques » qui a pu comporter des anti-minéralo-corticoïdes. De plus, l'hypertendu japonais est différent de l'europpéen sans même évoquer l'Amérique du Nord (où l'on a une prévalence considérable d'HTA du dysmétabolique très obèse et de l'Afro-Américain à rénine basse, phénotypes très particuliers). Signalons aussi le court suivi, 3 ans à l'échelle de l'HTA étant peu pour discriminer un éventuel effet bénéfique (ou maléfique) clinique chez des patients finalement peu atteints. Un sous-groupe d'intérêt a cependant été signalé par le « discutant », Thierry Gillebert (Gand, Belgique) : les patients qui ont réduit leur fonction rénale durant le suivi : créatinine +3.0 mg/l ou +25% à un moment donné :

*sous ARA2 : 22% du groupe : événements CV

: 11.2%,

*non ARA2 : 17%, mais 20% d'événements CV

Ainsi, le traitement ARA2 serait protecteur chez les patients à la fonction rénale fragile. Scoop ?

mmHg	ΔPAS dom	p	Δ en casuel	p
Spiro vs placebo	- 8.70	< 0.001	-9.92	<0.001
Spiro vs 2 autres traitements	- 4.26	< 0.001	-4.44	<0.001
Spiro vs Doxazosine	- 4.03	< 0.001	-4.42	<0.001
Spiro vs Bisoprolol	- 4.48	< 0.001	-4.45	<0.001

Tableau 5

PATHWAY-2 (The Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy)

Bryan Williams a présenté les résultats de PATHWAY-2, essai financé par la British Heart Foundation, la British Hypertension Society et le NHS, sur l'intérêt de la Spironolactone dans le traitement de l'HTA résistante.

L'HTA résistante est définie comme résistant à un traitement avec 3 classes différentes aux doses maximales tolérées, ces classes étant IEC/ARA2, anticalcique, thiazidique.

L'HTA résistante touche environ 10% de la population des hypertendus (100 millions de personnes dans le monde) avec des risques évolutifs élevés liés à leur PA et aux comorbidités fréquentes. Leur prise en charge thérapeutique n'est pas claire. Des méta-analyses de petits essais (n = 134 !), des études observationnelles ou ouvertes montrent que la Spironolactone est efficace (-24/-8 mmHg en casuel, -9/-3 mmHg en MAPA).

La pathogénie de l'HTA résistante est mal définie. Une des pistes est en faveur d'une rétention hydrosodée excessive, qui serait corrélée à des taux de rénine bas et que l'addition de spironolactone serait ainsi plus efficace que celle d'une autre classe médicamenteuse. Ainsi, le taux de rénine plasmatique serait inversement corrélé à la réponse à la spironolactone. L'étude porte sur des patients résistants malgré une trithérapie par un IEC ou un ARA2, un inhibiteur calcique et un diurétique, après exclusion d'un problème de compliance, d'un effet blouse blanche ou d'une HTA secondaire.

Le projet (double aveugle, randomisée, cross-over) a été que ces hypertendus résistants à la triple thérapie soient randomisés après un « run-in » de 4 semaines pour avoir successivement spironolactone (25 – 50 mg/j), Doxazosine (4 à 8 mg/j), Bisoprolol 5 à 10 mg/j et enfin du placebo, 12 semaines de traitement par cycle avec titration forcée à 6 semaines, mais sans wash-out entre les cycles. Pour le placebo un run-out sous Amiloride 10 – 20 mg a été prévu ; la PA est automesurée (AMT) à domicile à 6 et 12 semaines.

Le critère principal d'évaluation est la réduction de PAS en AMT à domicile. Ainsi, 335 patients ont été randomisés et 230 ont eu les 4 cycles de traitement complétés. Age moyen 61.4 ans, 2/3 d'hommes, poids moyen 93.5 kg, 13.7% de diabétiques. (Tableau 5)

La réduction tensionnelle sous Spironolactone est de 12.8 mmHg sur la PAS à domicile recueillie par AMT et de 20.7 en casuel. La baisse des PAS évaluée en casuel est comparable, toujours en faveur de la Spironolactone. On observe un effet dose-réponse clair avec la Spironolactone (-3.86 mmHg, p < 0.001) en passant de 25 à 50 mg/j, ce qui est moins net sous bisoprolol (-1.49, p = 0.043) et inexistant avec la Doxazosine (p = 0.231).

Le taux de patients contrôlés est de 57.8% sous Spironolactone, contre 41.5% sous Doxazosine et 43.3% sous Bisoprolol (p < 0.001 vs. tous les autres). La sécurité d'emploi est bonne avec les 3 traitements, sans différence significative par rapport au placebo. On note simplement une kaliémie plus haute sous Spironolactone, qui passe de 4.1 meq/l initialement à 4.5 sous traitement (+10%), avec quelques rares cas d'hyperkaliémie, qui justifient une surveillance biologique régulière. Il faut noter qu'un DFGe < 45 ml/mn était un motif d'exclusion de l'étude.

On observe une corrélation inverse entre des taux de rénine (plus bas) et une meilleure réponse à la Spironolactone, qui n'est pas retrouvée pour les deux autres traitements testés.

Conclusion des auteurs :

*la spironolactone à la dose de 25 – 50 mg/j est très amplement le médicament le plus efficace pour l'HTA résistante,

*la spironolactone a permis de contrôler près de 60% des hypertendus résistants et apparaît comme 3 fois plus probable comme le traitement adéquat comparativement à la doxazosine ou le bisoprolol,

*la spironolactone a été bien tolérée sans taux excessif d'effets indésirables en dehors du fait que la fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillés ; la durée du traitement a été trop courte pour enregistrer les éventuelles gynécomasties (6% sur les études au long cours),

*la réponse à la spironolactone a été inversement proportionnelle à la rénine plasmatique et dose-dépendante, à la différence des autres traitements essayés ici, ce qui est en faveur de la rétention sodée comme cause dominante de la résistance au traitement, malgré le thiazidique.

Implications, selon les auteurs :

*PATHWAY-2 est le premier essai randomisé contrôlé comparant directement la spironolactone à d'autres médicaments actifs sur la PA chez des hypertendus authentiquement résistants,

*le bénéfice lié à la spironolactone est clair, c'est le traitement le plus efficace pour l'HTA résistante, ce qui devrait impacter les nouvelles recommandations,

*les patients ne devraient plus être étiquetés résistants jusqu'à ce qu'on ait essayé la spironolactone.

Notre opinion : PATHWAY-2 valide donc l'intérêt de la Spironolactone pour traiter l'HTA résistante à une trithérapie classique conforme aux recommandations, et l'installe comme traitement de référence dans cette indication avec maintenant une preuve scientifique solide. Il est très satisfaisant, voire jubilatoire qu'une étude à financement institutionnel aboutisse à des résultats aussi clairs et utiles ; cela rappelle UKPDS. Restent les vrais problèmes d'intolérance à la spironolactone (surtout par gynécomastie). C'est pourquoi, les recherches se poursuivent pour trouver une molécule anti-minéralocorticoïde à effet pur.

PATHWAY-3 (The Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy) : Amiloride-HCTZ vs. individual diuretic effects on glucose tolerance an BP

Morris Brown (Cambridge, UK) a présenté les résultats de PATHWAY 3, étude très intéressante (à financement institutionnel britannique) évaluant l'intérêt de l'association Amiloride - Hydrochlorothiazide (HCTZ) pour réduire les effets indésirables de chaque composant tout en améliorant la réponse tensionnelle et glycémique.

Pour situer le problème, la dose optimale de diurétique thiazidique dans l'HTA n'est pas connue : la notion que de petites doses de thiazidiques ne doivent pas être dépassées (pour éviter les risques métaboliques) sans que cela compromette les effets thérapeutiques s'est révélée fautive. Le risque de diabète, lié à

la déplétion potassique, pourrait être atténué/supprimé en associant aux thiazidiques des économiseurs de potassium. De plus, en agissant sur des sites différents du néphron, une synergie est probable. Dès lors, en combinant des demi-doses maximales d'amiloride et d'HCTZ, on devrait :

- neutraliser les effets indésirables de l'HCTZ sur le potassium, la glycémie,
- potentialiser les effets voulus de l'HCTZ sur la PA.

Les inclusions ont porté sur des patients avec une HTA non contrôlée définie comme une PAS > 140 mmHg (ou > 130 mmHg à domicile), éligibles pour un traitement diurétique, et ayant au moins un autre composant du syndrome métabolique. La randomisation les répartit en 3 groupes : sous Amiloride 10 à 20 mg, ou bien HCTZ 25 à 50 mg, ou Amiloride 5 à 10 mg plus Hydrochlorothiazide 12.5 à 25 mg/j, avec une titration forcée à 12 semaines (vers la 2e dose). Le critère d'évaluation principal (CEP) est la variation par rapport à la valeur initiale de la glycémie à 2 heures après une charge orale en glucose (HGPO) à 12 et 24 semaines, le critère secondaire principal est la différence de PA.

L'idée est que l'Amiloride bloquera la baisse de la kaliémie, qui intervient dans l'effet diabétogène des diurétiques classiques. Ainsi ont été randomisés 441 patients, 312 ont fini le suivi, avec 88% sous IEC ou ARA2, 98% d'obésité centrale, une intolérance au glucose dès la sélection dans 33% des cas, IMC 31 kg/m², PA casuelle 155/91, à domicile 150/86 mmHg. Les résultats montrent :

On observe une amélioration de la glycémie sous Amiloride avec un Δ de 0,55 mmol/l par rapport à l'HCTZ à 2 heures après charge orale ($p = 0.009$). Sous HCTZ seul, la glycémie se détériore. Sous l'association, la glycémie à 2 heures diminue de 0,42 mmol/l ($p = 0.048$) (moyenne 12 et 24 semaines). A 24 semaines la différence est encore plus prononcée avec des Δ de -0.71 et -0.58 mmol/l respectivement ($p = 0.005$ et 0.024). Comparativement aux valeurs de départ, la glycémie après charge orale (HGPO) baisse de 0.47 mmol/l sous Amiloride, de 0.28 sous combinaison, et augmente de 0.26 mmol/ml sous HCTZ seul. La réduction tensionnelle est comparable pour les deux traitements isolés mais significativement plus marquée sous l'association des deux ($\Delta\Delta$ PA à domicile pour l'association : -3.4 mmHg, $p = 0.02$). La rénine augmente plus sous traitement combiné,

confirmant l'effet diurétique ($p < 0.001$).

La kaliémie baisse sous HCTZ, augmente sous Amiloride, et reste stable sous l'association. L'uricémie est augmentée sous HCTZ et traitement combiné, légèrement réduite sous Amiloride. En ce qui concerne le métabolisme glucidique, l'aire sous la courbe de l'HGPO est significativement réduite à 24 semaines sous Amiloride. On ne note pas de différence significative de l'HbA1c entre les 3 traitements, mais elle augmente un peu sous les 3 traitements, dès la 12e semaine, passant de 5.64% à 5.75% ($p = 0.003$). On note une corrélation faible mais présente entre kaliémie plus basse et glycémie plus haute lors de l'HGPO ($p = 0.01$). La sécurité d'emploi est bonne dans les 3 traitements, avec simplement une kaliémie plus basse sous HCTZ et une tendance à l'hyperkaliémie sous Amiloride ($p = 0.017$), sans valeur extrême toutefois.

Conclusions des auteurs :

*l'Amiloride à 10 – 20 mg/j a eu des effets opposés à l'HCTZ 25 – 50 mg/j sur la glycémie à 2 heures après charge orale et la kaliémie ($p < 0.01$) mais le même effet tensionnel (-14 mmHg),

*l'association amiloride – HCTZ a été neutre sur la glycémie et la kaliémie, a réduit la PA de 3.4 mmHg plus que chacun des diurétiques donnés isolément ($p = 0.007$),

*l'Amiloride a été bien toléré, sans observation d'une kaliémie > 5.8 mmol/l malgré un traitement de base comprenant presque constamment un IEC/ARA2,

*l'association Amiloride-HCTZ est doublement gagnante, ce qui à des doses équipotentes :

- amplifie l'effet de chaque drogue sur la PA,
- neutralise les effets glycémiques et potassiques,

*l'association Amiloride – HCTZ est le seul diurétique avec preuves de supériorité dans les essais de pronostic (vs. inhibiteurs calciques et BB),

*Ainsi, PATHWAY-2 et PATHWAY-3 montrent que les diurétiques économiseurs de potassium sont efficaces et sûrs et peuvent être préférés dans l'HTA.

Notre opinion : comme l'a souligné Antonio Coca (Barcelone), discutant, les trois approches ont été efficaces sur la PA : PAS à domicile à 24 semaines : -14.7 sous Amiloride, -14.0 sous HCTZ et -17.5 mmHg sous l'association ! L'approche du traitement combiné thiazidique – économiseur du potassium est donc gagnant-gagnant avec une action hypotensive plus marquée et une neutralisation des effets métaboliques dé-

	Ventilé	contrôle	RR	p
Nb patients	666	659		
CEP			1.13	0.10
Décès			1.28	0.01
Décès cardio-vasculaires			1.34	0.006

Tableau 6

favorables de chaque traitement séparé. Cela étant, ces patients étaient justiciables d'un diurétique (HTA persistante, obésité centrale...). De plus, soulignons qu'on a rejeté les insuffisants rénaux et que le taux de perdus de vue a été assez élevé : 30% en moyenne. De plus, associer IEC/ARA2 avec Amiloride seul, dans l'un des groupes, était assez audacieux. Retenons que cette étude sans financement privé a fait progresser la connaissance sur le traitement de l'HTA avec des produits largement génériques et donc peu coûteux pour les systèmes de santé. Sauf que, tel que présenté (10 mg d'Amiloride et 25 mg d'HCTZ), cela n'existe pas en France, où le vieux Moduretic® est dosé à 5 et 50 mg respectivement !

SERVE HF

Martin Cowie (Londres, UK) a présenté les résultats de SERVE HF, une étude qui avait déjà récemment fait du bruit dans la communauté pneumologique. L'étude évalue l'intérêt de corriger les apnées essentiellement centrales observées chez l'insuffisant cardiaque à fraction d'éjection basse à l'aide d'une ventilation asservie. Plusieurs études de petite taille ou non contrôlées étaient en faveur d'un effet bénéfique, ainsi qu'une analyse post-hoc de l'étude CANPAP. L'étude SERVE HF est randomisée, en groupes parallèles, et guidée par le taux d'évènements. Le critère principal d'évaluation est le temps jusqu'au premier évènement associant les décès, greffes, assistance circulatoire, morts ressuscités, choc approprié du DAI, ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les inclusions portent sur des patients de 22 ans et plus, en insuffisance cardiaque stable, avec une FEVG $\leq 45\%$, en classe NYHA 3 ou 4, et ayant un index d'apnées-hypopnées (IAH) $> 15/h$ avec évènements centraux $> 10/h$. Ainsi, 1325 patients ont été inclus, d'âge moyen 69 ans, avec 90% d'hommes, une FEVG moyenne à 32%, sous traitement médical optimal. La ventilation est effective, avec un IAH qui passe de 31.2 en base à 6.2 – 6.8 sous machine, et un taux d'IAH centrales qui passe de 25.2 à 3.2 – 4.0/h. L'emploi de la machine est toutefois médiocre avec une durée de port de 3 heures par nuit chez 60% des patients. (Tableau 6)

On ne note aucun effet sur la qualité de vie, sur la classe NYHA, et même une réduction de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes. En pratique donc on observe l'exact inverse de ce que l'on pouvait s'attendre à trouver, et qui va même à l'encontre d'un jugement de bon sens. Les raisons de cet échec et même de cet effet délétère restent à analyser. D'autres études restent en cours sur le même sujet qui permettront dans apprendre plus. Dans l'immédiat, la logique est de désappareiller ce type de patients vu l'impact sur la mortalité.

CTU (Clinical Trials Updates) 2

Jacob A. Udell (Toronto, Ontario, Canada) a présenté une méta-analyse (où l'on trouve des noms tels que Gilles Montalescot, Jean-Philippe Collet, Eugene Braunwald...) sur le DAPT (double traitement antiplaquettaire) au long cours dans la prévention des accidents CV en post-IDM.

Des essais récemment présentés ont montré un bénéfice du DAPT prolongé, mais quelques résultats hétérogènes ont émergé, et surtout, une augmentation des hémorragies (Bhatt DL et al. JAMA 2010 ; 304 : 1350-7 et Jernberg T et al. Eur Heart J 2015 ; 36 : 1163-70). Dès lors, il a semblé logique de sélectionner les patients en post-IDM, par définition à haut risque, pour évaluer le bénéfice du DAPT prolongé. Les recommandations, tant de l'ESC que de l'AHA/ACC/SCAI sont clairement en faveur d'au moins 12 mois de DAPT, en laissant au prescripteur confronté à des patients à risque élevé la possibilité de prolonger le DAPT, mais avec un niveau de preuve bien moindre.

L'équipe a analysé tous les RCT comparant un DAPT > 12 mois, comparativement à l'ASA en post-IDM, en contactant les investigateurs pour obtenir l'intégralité des données. Le CEP a été la survenue du décès CV, d'un IDM, d'un AVC (MACE). Les critères secondaires : en plus de la séparation des composants du CEP, la mortalité totale, non CV, les hémorragies majeures et les thromboses de stent.

Au total, 33435 patients ont été analysés, l'essentiel (21162) provenant de PEGASUS. Les résultats montrent :

- *pour le CEP : DAPT prolongée meilleur, RR 0.78 (6.4% vs. 7.5%, $p = 0.001$, IC95% : 0.67 – 0.90),
- *pour les décès CV : DAPT meilleur : RR 0.85 (2.3% vs. 2.6%, $p = 0.03$, IC95% : 0.74 – 0.98),
- *IDM : RR 0.70, 3.5% vs. 4.4%, $p = 0.003$,

- *AVC : RR 0.81, 1.4% vs. 1.7%, $p = 0.02$,
- *thrombose de stent : RR 0.50, 0.6% vs. 1.4%, $p = 0.02$,
- *hémorragies majeures : RR 1.73, 1.9% vs. 1.1%, $p = 0.004$, dont :
 - hémorragies cérébrales : 0.4 vs. 0.3% (NS),
 - hémorragies mortelles : NS.
- *décès non-CV : RR 1.03, NS,
- *décès de toute cause : RR 0.92, NS,
- Toutes interactions > 0.05.

Conclusion :

- *par comparaison avec l'ASA seul, le DAPT > 1 an chez des patients stabilisés post-IDM :
 - a réduit le risque de MACE, IDM, AVC et de décès CV,
 - a augmenté le risque d'hémorragie majeure, mais de d'hémorragie mortelle ni d'hémorragie cérébrale,
 - n'a pas induit d'excès de mortalité non-CV.
- *le bénéfice du DAPT a été homogène, sans relation avec le type de DAPT, de délai par rapport à l'IDM, de ST+ ou ST-, de l'approche de revascularisation percutanée,
- *quels ont été les patients à risque élevé et bas risque hémorragique qui ont le plus bénéficié du DAPT prolongé ?
 - haut risque : 1 à 3 ans post-IDM avec FRCV additionnels,
 - bas risque hémorragique : anticoagulés, hémorragie récente, chirurgie récente, antécédent d'hémorragie cérébrale,
 - attention : très peu des patients étudiés avaient un antécédent d'AVC/AIT,
- **Ainsi, ces résultats montrent que chez les patients avec un antécédent d'IDM à faible risque hémorragique, la poursuite du DAPT après la 1ère année permet une réduction substantielle des événements CV importants, dont le décès CV.

Notre opinion : de telles méta-analyses sont fondamentales pour créer des tendances de fond et susciter des essais randomisés de qualité, voire des modifications des recommandations même si elles n'améliorent pas le niveau de preuve. Il n'est pas moins évident que les intérêts industriels sont bien présents : pourquoi attendre passivement la mort commerciale d'un produit (l'arrivée du générique) sans se battre pour en étendre les indications et en tirer un profit multiplié ? Pourquoi se contenter de 12 mois alors qu'on peut en avoir 24, 36, voire bien plus ? Encore faut-il prouver que c'est dans l'intérêt des patients ! Et cela semble être le cas : si l'on sélectionne bien les patients, le bénéfice devrait largement prédominer sur les

inconvenients. Reste aussi à montrer quel est le DAPT le plus efficace, voire au meilleur rapport prix /efficacité.

Parution : Eur Heart J 2015, online et revue.

DAPT study : causes de mortalité tardive avec le traitement antiplaquettaire double après stenting coronaire

Cette réanalyse de DAPT a été présentée par Laura Mauri (Boston, MA, USA).

L'essai original DAPT devait répondre à la question de la FDA sur le bénéfice éventuel d'une prolongation du DAPT au-delà de la 1ère année après stenting coronaire. Les résultats originaux ont été en faveur de la poursuite de l'association d'une thiénopyridine à l'aspirine comparativement à l'aspirine seule :

- *réduction des complications ischémiques,
- *réduction des thromboses de stent (0.4% vs. 1.4%, RR 0.29, p < 0.001),
- *le critère MACCE (décès, IDM, AVC) a été réduit de 29% (4.3% vs. 5.9%, p < 0.001),
- *augmentation des hémorragies modérées et sévères : RR 1.61, 2.5% vs. 1.6%, p = 0.001). (Tableau 7)

La présente analyse concerne les décès post-randomisation pour tous les sujets (DES et BMS, n = 1168), avec focalisation particulière sur les hémorragies et les néoplasies. Le suivi a concerné la période entre le 12e et le 33e mois (dont 3 mois post étude sous ASA seul). (Tableau 8)

Les diverses causes de mortalité (12 – 33 mois) ont été ainsi scrutées. (Tableau 9)

Ce travail connaît des limites, comme le faible nombre d'événements, donnant une part potentiellement importante au hasard, les diagnostics de néoplasie rétrospectifs sur les décès, le type d'antiplaquettaire non randomisé (clopidogrel ou prasugrel), l'exclusion dès la sélection des patients ayant eu des hémorragies ou à fort risque, ce qui ne serait sans doute pas le cas avec des patients tout-venant...

Conclusion de la présentation de Laura Mauri :

- *il a été constaté une augmentation « limite » (le mot utilisé : borderline) de la mortalité avec l'association prolongée thiénopyridine – ASA : 1.9% vs. 1.5%, p = 0.07 sous traitement, 2.2% vs. 1.8% sur toute la période de suivi (traitement et interruptions prévues),
- *les hémorragies ont représenté une minorité de décès sous l'association thiénopyridine – ASA,
- *les décès liés à des néoplasies ont représenté

La période à l'étude (12* – 30* mois), les patients (traités par DES)			
	Tx long	placebo	p
*MACCE %	4.3	5.9	< 0.001
*Décès %	2.0	1.5	0.05
*IDM %	2.1%	4.1	<0.001
*AVC %	0.8	0.9	0.32

Tableau 7

	DAPT long	placebo	RR	p
Décès 12-30 mois %	1.9	1.5	1.31	0.07
dont CV	0.96	1.01	1.01	0.97
dont non CV	0.92	0.49	1.94	0.01
Décès 12-33 mois %	2.2	1.8	1.32	0.05
dont CV	0.25	0.11	2.39	0.09
dont non-CV	0.11	0.16	0.74	0.58
Décès hémorragiques %	0.3	0.2		0.36
DC hémorr sans néo/trauma	0.1	0.1		
DC hémorr + cancer	0.1	0.0		0.25
DC hémorr + trauma	0.1	0.1		0.58
DC traumatiques	0.2	0.1		0.30
DC traumat sans hémorr	0.0	0.0		0.50
*ATCD néoplasiques %	9.4	9.1		0.59
*Nouv ^s cancers %	2.0	1.6		0.12
*DC néoplasiques %	0.6	0.3		0.02
*DC néopl sans hémorr %	0.5	0.3		0.06
*si ATCD néoplasique				

Tableau 8

	DAPT	placebo	p
DC toutes causes %	2.22	1.76	0.05
DC CV %	1.20	1.12	0.51
DC non-CV %	1.03	0.65	0.02
DC liés à hémorr %	0.31	0.21	0.36
Hémorr fatales %	0.15	0.13	0.81
DC néoplasiques %	0.58	0.29	0.02

Tableau 9

l'essentiel de la différence de mortalité entre les deux groupes dans DAPT,

- *les décès néoplasiques ont été rarement liés à des hémorragies,
- *la mortalité et les décès néoplasiques n'ont pas été retrouvés augmentés dans les précédents essais randomisés de thiénopyridines avec suivi prolongé,
- *chez les patients ayant une espérance de vie limitée en rapport avec une néoplasie, les risques liés à un DAPT doivent être pesés soigneusement,
- *la relation entre l'excès de décès néoplasiques et le traitement est incertaine et pourrait être liée au hasard,
- *le DAPT doit être pris en considération dans la prévention de l'IDM traité par stenting après les 12 mois de traitement standard actuels.

Notre opinion : tout traitement a ses inconvenients et il paraît évident à la lumière des résultats de DAPT et tant d'autres que les indications doivent être bien pesées : une analyse soigneuse du risque doit mener à un DAPT prolongé – ou non ! Ici, les investigateurs se sont fait plaisir en faisant tourner leurs ordinateurs pour isoler des risques potentiellement pertinents pour les patients soumis au DAPT prolongé. Si l'on met de

coté le coté post-hoc et les risques de trouver des événements liés au hasard, ils n'ont fait que confirmer que l'on perd d'un coté une bonne partie de ce que l'on gagne sur la réduction des risques de récurrence d'IDM et les thromboses de stents. Il paraît tout aussi évident que mélanger des patients sous prasugrel et sous clopidogrel expose à des erreurs d'interprétation, les deux médicaments n'ayant pas la même puissance, encore que si l'on en croit BASKET-PROVE, les événements se recouvrent parfaitement après la 1ère année !

CTU (Clinical Trials Updates) 3

John JP Kastelein (Amsterdam) a présenté l'analyse des 4 essais ODYSSEY effectués avec l'anticorps anti-PCSK9 Alirocumab (Sanofi et Regeneron), en visant la sécurité et l'efficacité, jusqu'à 78 semaines de suivi.

La cible du traitement a été l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH), dyslipidémie autosomique dominante fréquente (1/200 à 1/500). Ces patients ne réduisent pas suffisamment leur LDL-C sous les traitements habituels : 20% seulement atteignent 1.00 g/l et la cible de 0.70 g/l a été recommandée en cas de risque surajouté.

L'alirocumab, anticorps monoclonal de type humain contre le PCSK9, qui réduit fortement le LDL-C au cours d'études de phase 2 et 3. L'analyse présentée a concerné 1257 patients traités par alirocumab (75 – 150 mg toutes les 2 semaines) en association ou non à d'autres hypolipémiants (surtout statines à doses élevées), sur une durée de 18 mois. Ainsi, la réduction de LDL-C comparée au placebo a atteint 56.1% à 63.2% ($p < 0.0001$) à 78 semaines, les autres paramètres lipidiques 'améliorant aussi de manière spectaculaire. Les critères 0.7 et 1.00 g/l ont été atteints, à 24 semaines dans 75.3% des cas, et le critère 0.70 g/l seul dans 62.7% des cas, et à 78 semaines à 64.5 et 56.3% des cas.

Les effets indésirables émergeant sous traitement (TEAE, pour treatment emergent adverse events) sont identiques sous alirocumab et pla-

cebo, à peine quelques réactions de plus au site d'injection (NS).

Conclusion des auteurs :

*cette analyse représente la plus grande cohorte de patients porteurs de HeFH (n = 1257) inclus dans un essai clinique de phase 3,

*les analyses sous traitement montrent que l'alirocumab a réduit le taux moyen de LDL-C en dessous de 0.85 g/l (2.2 mmol/l) entre les semaines 24 et 78 du traitement, niveaux impossibles à obtenir sous d'autres hypolipémiants même associés,

*l'incidence de TEAE a été similaire entre le groupe alirocumab et le groupe placebo,

*ces résultats permettent d'entrevoir des réductions du LDL-C inimaginables avec les traitements actuels.

Notre opinion : les anti-PCSK9 sont très efficaces sur le LDL-C (-50 à 60%) au prix d'effets indésirables minimes, d'une gêne minime (injections tous les mois ou toutes les 2 semaines), une certitude/traçabilité de la prise (en cas d'injection par un auxiliaire de santé). Mais il manque encore la preuve du bénéfice clinique. Il faut pour cela des essais sur des périodes suffisantes et dotés d'un effectif substantiel. C'est toutefois moins vrai si l'on s'adresse à des populations à très haut risque, comme les HeFH. Mais si l'on veut élargir les indications, il faut voir grand. On se rappelle que l'essai TNT avait nécessité 10000 patients suivis 5 ans pour prouver que l'atorvastatine 80 mg/j était plus efficace que 10 mg/j ! Il n'est pas certain que les autorités de régulation soient très pressées d'accorder une AMM trop large à des médicaments qui coûteront très cher (environ 15000 US\$/an pour les USA) alors que la plupart des statines sont génériques (sauf une, pour encore quelques années) et que la plupart des patients ne sont même pas optimisés avec ce qui existe, qui est quand même très efficace, et coûte peu comparé à un anticorps monoclonal.

Le Docteur André Marquand a été invité à ce congrès par les Laboratoires Boehringer Ingelheim, avec lequel il n'a pas d'autres relations par ailleurs.

Eliquis[®]
apixaban

ELIQUIS[®] CRÉE LE LIEN

ÉVÉNEMENTS
THROMBO-
EMBOLIQUES¹

HÉMORRAGIES
MAJEURES¹

ELIQUIS[®] fait l'objet d'un plan de minimisation des risques relatifs aux hémorragies comprenant un Guide destiné aux professionnels de santé que nous recommandons de consulter avant prescription, ainsi qu'une Carte de surveillance destinée à être remise au patient.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).²

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable).² Non remboursable et non agréé aux collectivités dans cette indication à la date du 21/10/2014. Demande d'admission à l'étude.

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

Avant de prescrire, consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.



Pour accéder aux mentions légales du médicaments, suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou flashez ce code.

1. Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992 : Etude ARISTOTLE retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit ELIQUIS[®] (apixaban).



Bristol-Myers Squibb



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

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR⁽¹⁾.

LA CONFIANCE VIENT DE L'EXPÉRIENCE

VOYAGE
EN ITALIE

MARIAGE
DE MON FILS

MON
ANNIVERSAIRE

ALLER
AU THÉÂTRE

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Une protection démontrée



Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
ou scannez le code ci-contre.