



Une nouvelle année : pleine d'espoir ?

A cœur ouvert. Une exigence d'humanité en médecine

**Cardiopathie congénitale de l'adulte
et insuffisance cardiaque**

**Comment suivre les patients porteurs de prothèses
cardiaques implantables soumis à une radiothérapie externe ?**

**Un PH peut-il solliciter une activité hebdomadaire réduite
pour exercer en libéral (remplacement en cabinet) ?**

**Compte épargne temps :
la forfaitisation des jours épargnés est abandonnée**

AHA 2018

n°46

Mars 2019



[JE LA PORTE PARCE QUE...]

Je voudrais être avec elle
encore 20 ans de plus

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

- 3 patients sur 4 prennent mieux soin d'eux-mêmes depuis que la LifeVest¹ leur a été prescrite¹
- La LifeVest met vos patients en confiance pour faire de l'exercice ou de la réadaptation cardiaque¹

ZOLL LifeVest[®]

www.zoll.com

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

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

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

Directeur de la publication
Loïc BELLE

Directeur de la rédaction
Jean-Lou HIRSCH

Rédacteur adjoint
Pierre LEDDET

Congrès Internationaux
André MARQUAND

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

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

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

Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.



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.

Chers amis

Le gouvernement mène la réforme du système de santé à tambour battant.

Le CNCH participe aux discussions de la DGOS par l'intermédiaire du Conseil National Professionnel (CNP) de Cardiologie ou de la Fédération Hospitalière de France.



L. BELLE

Nous devons être présents sur tous les fronts : actes sous imagerie, soins critiques, autorisation en médecine hospitalière et soins ambulatoires.

Notre collège doit être prêt à défendre et promouvoir nos services dans un contexte démographique médical difficile.

Lors de notre congrès national du 28 et 29 novembre 2019, il sera beaucoup question des résultats de ces démarches qui vont nous tenir en haleine au-delà de cette année 2019.

D'une façon plus générale, la place des hôpitaux doit être reconnue au sein du CNP de cardiologie.

Ce conseil a pris une place très importante dans le paysage politique et stratégique médical Français. Il est devenu le guichet unique de la cardiologie pour les instances officielles.

Avec une participation représentative de nos centres et un fonctionnement transparent, nous serons au plus près des discussions et des décisions qui ne manqueront pas d'impacter nos services.

Plus que jamais, restons soudés.

Collégialement,

L. BELLE

NOUVEAU

ASSOCIÉS POUR GAGNER



Liporosa[®] 1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1^{re} association fixe Rosuvastatine - Ezétimibe

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

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

3

ÉDITORIAL

- L. BELLE (Annecy)

8

BRÈVES DE COMPTOIR

- Une nouvelle année : pleine d'espoir ? M. HANSEN (Haguenau)

10

LU POUR VOUS

- A cœur ouvert. Une exigence d'humanité en médecine. Robert Haïat. EDITIONS Frison Roche 2018. www.editions-frison-roche.com. J.-J. DUJARDIN (Douai)

13

MAUVAIS CONTRÔLE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EN FRANCE

- Cardiopathie congénitale de l'adulte et insuffisance cardiaque. M. DE GUILLEBON (Pau)

16

RADIOTHÉRAPIE ET PROTHÈSES CARDIAQUES IMPLANTABLES

- Comment suivre les patients porteurs de prothèses cardiaques implantables soumis à une radiothérapie externe ? Pierre FREY (Annecy)

20

QUESTIONS JURIDIQUES

- Un PH peut-il solliciter une activité hebdomadaire réduite pour exercer en libéral (remplacement en cabinet) ? J.-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

21

- Compte épargne temps : la forfaitisation des jours épargnés est abandonnée. J.-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

22

AHA 2018

- AHA 2018. A. MARQUAND (Fréjus)

Bureau du CNCH

Président

Dr Loïc BELLE (Annecy)

loic.belle@wanadoo.fr

Président élu

Dr Franck ALBERT (Chartres)

falbert@ch-chartres.fr

Présidents Honoraires

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

Dr Guy HANANIA (Nogent sur Marne)

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Jean-Pierre MONASSIER (Mulhouse)

Dr Claude BARNAY (Aix-en-Provence)

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Dr Simon CATTAN (Le Raincy-Montfermeil)

Dr Patrick JOURDAIN (Paris)

Chargés des relations ESPIC et Hopitaux militaires

Dr Alain DIBIE (IMM, Paris)

Représentant ESPIC

Dr Lionel BONNEVIE (HIA Percy)

Représentant Hôpitaux militaires

Responsable du Congrès du CNCH

Dr Jean Lou HIRSCH (Avignon)

Trésorier

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Responsables DPC

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)

Responsable du site internet

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

Recherche clinique

Dr Loïc BELLE (Annecy)

Dr Jean-Louis GEORGES (Versailles)

Responsable communication

Dr Raphaël LASSERRE

Conseiller permanent

Dr Francis FELLINGER (Haguenau)

Représentant les CH de proximité

Dr Hubert MANN (Voinon)

Chargé des relations avec les Délégués Régionaux

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Responsables des groupes de réflexion

*Cardiologie interventionnelle

Dr Franck ALBERT (Chartres)

Dr Michel PANSIERI (Avignon)

Dr Gregoire RANGE (Le Coudray)

*Rythmologie

Dr Walid AMARA (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)

*Réadaptation

Dr Sonia CORONE (Bligny)

Dr Bruno PAVY (Machecoul)

Dr Michel ROSS (Abreschviller)

*Insuffisance cardiaque et télé-médecine

Dr Mathieu CHACORNAC (Annecy)

Dr Saïda CHEGGOUR (Avignon)

Dr Nataliya HRYNCHYSHYN (Pontoise)

*USIC

Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)

Dr Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)

Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

*Imagerie non invasive

Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)

Dr Bruno GALLET (Argenteuil)

Dr Philippe GARCON (St Joseph, Paris)

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

Assistante de direction

Emilie GAY (Paris)



Collège National
Cardiologues
des Hôpitaux

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

APPAAO

PALAIS
DES
CONGRÈS
BIARRITZ



5 6 7

JUIN 2019

21^e édition



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe COMMEAU

p.commeau@wanadoo.fr

Michel HANSSEN

michel.hanssen@ch-haguenau.fr

Bernard KARSENTY

karsenty.bernard@gmail.com

Pascal MOTREFF

pmotreff@chu-clermontferrand.fr

ORGANISATION LOGISTIQUE

Sylvie CONVERT

contact@appac.fr - 06 20 02 50 51

INFORMATIONS GÉNÉRALES

Mercredi 05 Juin

8h00 - 19h00

Judi 06 Juin

8h00 - 19h00

Vendredi 07 Juin

8h30 - 14h30

Palais des Congrès

1 Avenue Edouard VII

64200 BIARRITZ



Langue Officielle

INSCRIPTIONS

Conformément au code éthique MedTech Europe, un agrément CSV est en cours pour cette 21^e édition.

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

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

Les candidatures retenues seront gérées par la société organisatrice.

Elles concernent exclusivement les médecins (RPPS obligatoire) et paramédicaux exerçant en France.

Une nouvelle année : pleine d'espoir ?



Michel HANSSSEN (Haguenau) *Michel HANSSSEN*

Le mois de janvier est, par tradition, la période des vœux. Les hôpitaux publics n'échappent pas à cette règle et la « petite fête » est souvent précédée d'une intervention du Directeur de l'établissement à laquelle est souvent associée une autre intervention du Président de la Commission Médicale d'Établissement.

Durant cette période, lorsque l'on regarde les comptes rendus, entre autre sur l'agence de presse médicale, on est interpellé par une certaine morosité ambiante surtout marquée par les aspects financiers de nos hôpitaux.

Si je prends le cas de notre Centre Hospitalier, pour la première fois il est envisagé pour 2018 (budget encore non consolidé) un probable déficit. Ceci malgré des charges maîtrisées (hors postes à augmentations obligatoires) et une augmentation d'activité de 4,4 % (ce qui n'est pas le « tarif » usuel au niveau national). Cet état de fait est en grande partie lié à l'effet cumulatif année après année d'une diminution des tarifs des groupes homogènes de séjours (technique du rabot) qui ne permet plus d'équilibrer les comptes. La maxime pourrait être : « Travailler plus pour gagner moins ».

Une enquête de la Fédération Hospitalière de France Grand Est démontre que 90 % des hôpitaux publics de cette grande région sont dans le rouge et on peut vraisemblablement étendre ce constat au niveau national.

Légitimement on peut se poser la question, dans le cadre d'une entreprise privée, comment gérer une décorrélation entre production et financement sans clash !

D'où des interventions inaccoutumées relativement « musclées » lors de leurs interventions par les Présidents de Commission Médicales du type :

- « Dans le mur si l'on ne change rien »,
- « Nous avons atteint la limite des plans économiques acceptables »,
- Un communiqué de presse de la Fédération Hospitalière de France dont le titre est : « Financement des hôpitaux et établissements médicaux sociaux : le grand hold up »,
- Etc ...

Les enjeux 2019

Ils vont être majeurs pour l'ensemble de nos hôpitaux publics non universitaires et particulièrement significatifs pour l'activité de Cardiologie.

Concernant la Cardiologie Interventionnelle :

Une réforme du régime des autorisations et des règles de fonctionnement (seuils et environnements) sont en cours de « concertation ». Pour l'aspect structurel, j'évoquerai un article récent de notre ami P. BARRAGAN (1) dont le titre est « Le schisme ? ». Il est évoqué un risque sérieux de scission à l'intérieur du corps des cardiologues interventionnels entre, d'une part, le petit nombre d'élus disposant d'une

CEC et, d'autres part, la foule des autres appartenant désormais ou lumpenprolétariat des cardiologues interventionnels sans parapluie.

Pour la rythmologie, un risque majeur de concentration des ablations complexes sur le même type de centres.

Dans le même temps les discussions ont débutées sur un nouveau classement des unités de Soins Intensifs.

Et, une refonte des statuts du Conseil National Professionnel de Cardiologie (légalement nécessaire) qui fait l'objet d'échanges « relativement viriles » quant à la place de notre Collège dans cette institution.

Sans oublier, évidemment, la réforme de Santé 2022 qui comportera, entre autre, le passage à la phase II des Groupements Hospitaliers de Territoires qui visiblement se veut très intégrative. Je me permettrai de reprendre à cet effet, le communiqué de presse de la Conférence Nationale des Présidents de CME qui, notamment, stipule :

« L'hôpital public est au bord du chaos tant il souffre de nombreuses contraintes qu'il ne maîtrise pas parce que d'autres ne peuvent pas ou plus assumer. »

Les urgences hospitalières sont saturées en raison des difficultés de prise en charge des soins non programmés par les autres acteurs.

Brèves de comptoir

Les unités de soins sont embolées par des patients sans solution d'aval après une hospitalisation. Ainsi, de nombreuses difficultés de l'hôpital public sont les symptômes des dysfonctionnements de l'ensemble du système de santé.

L'hôpital bashing actuel, excessif, aggrave le malaise des hospitaliers qui ne se sentent plus reconnus à la hauteur de leur engagement et de leur performance. Il est enfin totalement antinomique avec la réalité des soins d'aujourd'hui tant l'hôpital est avant tout un lieu d'excellence et d'innovation au service de tous. Il reste, à ce jour, le véritable pilier de notre système de santé car il est le seul à répondre

à toutes les demandes de manière permanente, sur l'ensemble du territoire. S'il excelle dans les activités de référence et de recours, il assure aussi pleinement un rôle essentiel et trop souvent oublié de soins de proximité, tant en terme de consultations que d'hospitalisations. »

Sur tous ces enjeux rapportés ci-dessus, il me faut d'emblée remercier tous les collègues du Bureau National de notre Collège qui contribuent, avec pugnacité, à l'ensemble des réunions. Dans le prochain numéro de **Cardio H**, un dossier spécial devrait rapporter les principales évolutions de ces sujets.

Le saviez-vous ?

Le Professeur P. LIVERNEAUX (2) PUPH au CHU de Strasbourg alerte sur une pratique médicale dangereuse concernant les opérations en direct lors de certains congrès.

On peut se souvenir que notre société savante s'est « penchée » à plusieurs reprises sur ce délicat domaine.

(1) - CATLAB - n°44-déc 2018

(2) - « Live Surgery. Alerte sur une pratique médicale dangereuse » - L'Harmattan p. 104

SAVE THE DATE

FORUM FRANCOPHONE PLURIDISCIPLINAIRE

Workshop CARDIOLOGIE

Novembre 2019



dakar@affinitesante.com - Tél. : 01 72 33 91 01

A cœur ouvert. Une exigence d'humanité en médecine



J.-J. DUJARDIN

Robert Haïat,

EDITIONS Frison Roche 2018

www.editions-frison-roche.com

Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Connu aussi pour les ouvrages qu'il a écrit en collaboration avec

G. Leroy sur l'analyse des recommandations et prescriptions en cardiologie, qui nous ont été très utiles, R. Haïat, membre de la première heure du CNCH, Président honoraire de la SFC et ancien chef de service du CH de Saint-Germain-en-Laye vient de publier en novembre 2018 un nouveau livre intitulé « A cœur ouvert », une exigence d'humanité, passionnant et original regard sur la relation médecin malade.

Dans « A cœur ouvert » R. Haïat a recueilli les paroles de ses patients consultants sans jamais tomber dans le travers des bêtisiers mais au contraire en gardant aux auteurs de ces propos tout le respect qui leur est dû.

Cela aboutit à un récit touchant, instructif pour chacun, humain, souvent humoristique et agrémenté de citations très bien choisies.

R. Haïat a adroitement classé ses références en 10 chapitres, et j'ai sélectionné une citation pour chacun d'eux afin d'attiser votre désir de lecture et de vous faire partager le plaisir que j'ai moi-même éprouvé :

• **Les neiges d'antan : retour sur le passé**

o « *Enfant je regardais travailler le menuisier ou le maréchal-ferrant ; c'était la télé de l'époque* ».

• **A l'emporte-pièce : les mots contradictoires**

o « *Docteur vous m'avez commencée alors vous devez me finir* ».

• **Apprendre de l'autre : où les patients instruisent leur médecin**

o Ce professeur de physique raconte : « *En ces temps, les moines rétamaient les casseroles en cuivre avec de l'étain. Or un grand nombre d'entre eux mourraient sans qu'on en connaisse la raison. On ignorait que l'étain dont ils se servaient était un alliage d'étain et d'un métal toxique non encore identifié. Quand on a su, plus tard reconnaître ce métal, on l'a appelé Antimoine en souvenir des ravages qu'il avait causé parmi les moines* ».

• **Médecine et médecins :**

o A 86 ans, elle vient de se faire opérer à cœur ouvert. C'est un succès. Je demande :
- *Comment avez-vous trouvé le courage de prendre cette décision ?*



- *C'est grâce à ma petite-fille qui, me voyant décliner, m'a dit un jour : Je sais grand-mère que tu n'es pas éternelle, mais moi, je ne suis pas encore prête. Alors j'y suis allée.*

• De citation en citation : celles de patients lettrés

o « *Docteur, l'ENA, on y apprend à parler de choses qu'on ne connaît pas et à faire faire par les autres ce que l'on ne sait pas faire soi-même* ».

• **Pour le meilleur et pour le pire : la vie en couple**

o Il a fait un infarctus et dit très sérieusement : « pour ne pas que je meure, ma femme me tuerait si je ne prenais pas mes médicaments ».

• Souvenirs de guerre :

o Elle est née en 1942. « Docteur, je suis une évason. » Et elle ajoute aussitôt : « Eh oui, mon père qui avait été prisonnier s'était évadé : il a rendu visite à ma mère ; c'est à ce moment qu'ils ont dû me fabriquer. Et puis mon père a été repris et il ne m'a vue qu'à son retour, un an plus tard ».

• Le temps qui passe : la vieillesse

o Cette alerte mamie ne fait pas ses 97 ans. Vive et trépidante, elle insiste pour avoir mon avis : « mais enfin, Docteur, que me conseillerez-vous si j'étais votre fille ? »

• Noms et prénoms :

o « Docteur, je me prénomme Louis et ce n'est certainement pas pour cela que j'ai la prétention de me prendre pour Louis XIV ; mais quand même, il y a des coïncidences dans la vie : je suis le dernier d'une fratrie de 14 enfants ; je suis né à Petit-Palais, en Gironde ; j'ai toujours habité à Saint-Germain-en-Laye et j'ai travaillé toute ma vie à Versailles ».

• Anecdotes :

o « Docteur, en l'an 2000, la Sécurité Sociale n'avait pas anticipé le changement de ses logiciels. »

C'est ainsi que des centenaires âgés de 100 ans et 6 mois ou de 101 ans ont reçu des convocations pour des visites médicales post natales réservées aux nourrissons de 6 mois et 1 an ».

Que ces quelques morceaux choisis vous donnent l'envie de lire le livre de R. Haït, c'est mon souhait en écrivant ces lignes.

Vous ne le regretterez pas et vous y reconnaîtrez dans votre pratique quotidienne.

Bonne lecture.

Brilique 90 mg, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes ayant **un syndrome coronaire aigu (SCA)**


BRILIQUE™
ticagrelor **90 mg**

APRÈS UN SCA,
LA SUPÉRIORITÉ DE
BRILIQUE
VS CLOPIDOGREL
SUR LA RÉDUCTION
DES ÉVÉNEMENTS
CARDIOVASCULAIRES*⁽¹⁾

PEUT FAIRE
LA DIFFÉRENCE



* Dans l'étude PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes), une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 18 624 patients ayant un syndrome coronaire aigu, en co-administration quotidienne d'AAS, BRILIQUE™ 90mg s'est montré supérieur au clopidogrel quant à la prévention du critère composite principal de décès cardiovasculaire (CV), d'infarctus du myocarde (IdM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les résultats à un an sont de 9,8% pour BRILIQUE™ versus 11,7% pour le clopidogrel (réduction du risque relatif de 16%).⁽¹⁾ Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « Total Majeurs » n'était pas différente entre BRILIQUE™ (11,6%) et le clopidogrel (11,2%). Il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs sous BRILIQUE™ (16,1%) que sous clopidogrel (14,6%). Il y a eu peu de saignements fatals : 20 (0,2 %) pour BRILIQUE™ et 23 (0,3 %) sous clopidogrel. L'utilisation de BRILIQUE™ chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ce risque et les bénéfices en termes de prévention d'événements athérotrombotiques.⁽¹⁾

EFFETS INDESIRABLES⁽²⁾

- Effets indésirables très fréquents (≥ 1/10) : Saignements dus à des troubles hématologiques, hyperuricémie, dyspnée.
- Effets indésirables fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) : Goutte/arthritis goutteuse, sensation vertigineuse, syncope, céphalée, vertige, hypotension, saignement de l'appareil respiratoire, hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, nausée, dyspepsie, constipation, saignement sous-cutané ou dermique, rash, prurit, saignement des voies urinaires, créatinine sanguine augmentée, hémorragies post-intervention, saignement traumatique.

⁽¹⁾ Résumé des Caractéristiques du Produit BRILIQUE™.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit BRILIQUE™.

Les mentions légales sont disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Cardiopathie congénitale de l'adulte et insuffisance cardiaque



M. DE GUILLEBON

Maxime DE GUILLEBON, Cardiologue au CH de Pau

Avec les progrès spectaculaires de la prise en charge des cardiopathies congénitales, la population d'enfants atteignant l'âge adulte ne cesse de croître (plus de 90% actuellement vs 15% il y a 50 ans).

On estime à plus de 1 million le nombre de patients congénitaux adultes en Europe.

L'insuffisance cardiaque est un problème de premier plan responsable selon les séries de 26% à 42% des causes de mortalité et est donc un enjeu majeur pour cette population¹²³.

Physiopathologie

Les origines de l'insuffisance cardiaque au cours de la vie de ces patients sont de différents ordres, on peut citer par exemple (non exhaustif) :

- La malformation initiale à l'origine d'une surcharge de pression et/ou volume et éventuellement d'hypoxie
- Les interventions réparatrices et leurs conséquences : cicatrices, ischémie, lésions résiduelles
- Et enfin, en état stable il faut prendre en compte le risque d'athérome, les conséquences hémodynamiques des arythmies.

On fait alors face à des situations hémodynamiques très variées, impliquant des ventricules anatomiquement droits, gauches ou uniques, systémiques ou sous pulmonaires.

Parfois peuvent également se surajouter des problèmes de retour veineux pulmonaires ou systémiques compliquant encore l'analyse physiopathologique de l'insuffisance cardiaque.

Il est donc crucial de connaître précisément l'état des lieux initial ainsi que toutes les interventions ayant pu être réalisées afin d'appréhender ces différents aspects.

Diagnostic clinique

La présentation clinique de l'insuffisance cardiaque, en plus de la dyspnée et des signes habituels d'insuffisance cardiaque, a quelques particularités qui sont à connaître.

Une attention spéciale sera portée aux signes d'insuffisance cardiaque droite ; l'hypertension veineuse chronique va entraîner un retentissement hépatique, rénal et peut également provoquer une entéropathie exsudative rare mais de prise en charge difficile.

La prise de la saturation est bien sûr importante dans toutes les situations de cyanose chronique : d'une part pour le suivi de certaines cardiopathies où des shunts extra-cardiaques peuvent apparaître ; mais aussi pour dépister, en cas de cyanose chronique, des anomalies hématologiques secondaires.

Examens paracliniques

L'exploration paraclinique va suivre 2 axes.

- La description la plus précise de la cardiopathie et de la situation hémodynamique est essentielle, en s'appuyant sur une bonne connaissance de l'histoire de la malformation initiale et de toutes les interventions réalisées.

Il faut s'aider de toutes les modalités d'imagerie et d'explorations hémodynamiques : l'échocardiographie reste la pierre angulaire et oriente les explorations complémentaires.

Il faut souligner l'importance de l'imagerie de coupe (TDM, IRM) et le développement des analyses hémodynamiques en IRM fonctionnelle.

- Par ailleurs le suivi fonctionnel par épreuve d'effort, le plus souvent avec VO₂ doit être répété et comparatif chez un même patient.

Les valeurs retrouvées en état stable sont le plus souvent altérées par rapport à la population générale.

Les dosages biologiques sont dominés dans la pratique courante par le BNP ou surtout NT pro BNP prédictif de survenue d'événements cardiovasculaires ; c'est un outil important pour le suivi du patient⁵.

Prise en charge

Un schéma consensuel de prise en charge a récemment été proposé⁶ (Figure).

En cas de lésion hémodynamiquement significative, la première étape est de déterminer la possibilité de correction.

La chirurgie et le cathétérisme interventionnel sont 2 approches complémentaires qui peuvent être associées lors d'intervention dites hybrides ; en effet, le cathétérisme permet maintenant la prise en charge de communications inter-auriculaires, plus rarement inter-ventriculaires, de canal artériel persistant, de (re)coarctations, de shunts extra-cardiaques, de sténoses artérielles pulmonaires. Ces dernières années un développement majeur a été la mise en de valves percutanées en position pulmonaire (valve Melody essentiellement) avec des indications qui s'élargissent actuellement aux conduits natifs.

Le traitement médicamenteux, quant à lui, doit être adapté à la situation clinique. La première question est de savoir quel ventricule est concerné et pour quelle circulation (systémique ou pulmonaire).

Ainsi :

- pour un ventricule gauche systémique une stratégie « classique »
- pour un ventricule droit systémique défaillant, le traitement d'insuffisance cardiaque ne sera mis en place qu'en cas de symptômes ou de dégradation de paramètres fonctionnels ou biologiques.
- pour un ventricule droit sous pulmonaire : pour l'instant, il n'y a pas de place à des traitements autres que diurétiques
- pour un ventricule unique avec circulation type Fontan, il faudra veiller à garder des

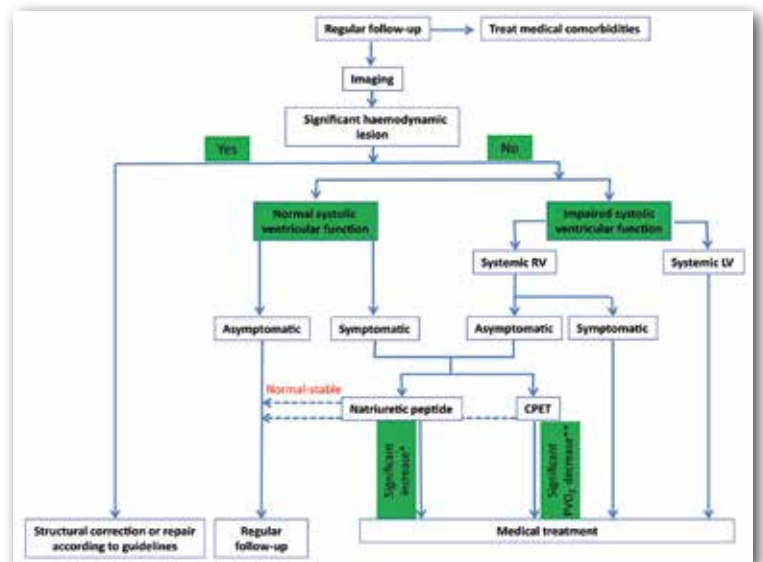


Figure : Schéma de prise en charge d'après Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (Budts et al. E Heart J 2016)

pressions pulmonaires aussi basses que possible, si nécessaire à l'aide de vasodilatateurs pulmonaires (sildénafil en première intention). Les traitements d'insuffisance cardiaque pourront être prescrits, mais avec des niveaux de preuve assez faibles.

- Enfin, il faudra être vigilant, en cas d'opération de Senning ou Mustard, à l'importance de la précharge qui peut être impactée par les médicaments vasodilatateurs.

Notons qu'il n'y a pas de données concernant l'association sacubitril-valsartan qui sera probablement à l'avenir un traitement intéressant, comme dans les cardiopathies acquises.

Enfin il convient également de traiter les comorbidités associées (insuffisances rénale et hépatique, entéropathie, anomalies hématologiques).

Traitement des arythmies

La prise en charge des arythmies, outre le traitement des symptômes va avoir pour objectif de prévenir la mort subite et d'éviter toute dégradation hémodynamique.

Le champ d'intervention est vaste (stimulation, défibrillation, ablations). Il est caractérisé par :

- Des difficultés d'accès veineux et d'accès aux cavités cardiaques
- Des contraintes liées à l'anatomie cardiaque (par exemple l'isthme cavo-tricuspidé en cas de Senning ou Mustard nécessitera souvent un accès aux cavités gauches)
- Des problématiques de stimulation/défibrillation chez des patients souvent jeunes.

Rééducation cardiaque

Malgré le peu d'études et l'absence de critère fort de morbi-mortalité, la rééducation cardiaque est probablement sous utilisée. Les quelques études randomisées notent une amélioration modeste des paramètres de performance à l'effort, de VO₂ max ainsi que de qualité de vie⁷. Elle peut également aider à l'éducation thérapeutique et la prise en charge psycho-sociale.

Les données concernant l'assistance sont rares.

Comme détaillé plus haut les

difficultés sont liées à l'anatomie cardiaque et à l'abord chirurgical. Par rapport aux cardiopathies acquises les données disponibles ne retrouvent pas de différence de pronostic au prix de plus de complications⁸.

En cas de projet de transplantation une attention particulière sera portée aux abords artériels et veineux, aux risques chirurgicaux sur des thorax parfois multi-opérés, aux pathologies associées.

Les complications et la mortalité péri-opératoire chez ces patients sont plus élevées que dans les cardiopathies acquises mais avec un meilleur pronostic passé la première année⁹.

Conclusion

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez le patient porteur de cardiopathie congénitale à l'âge adulte nécessite d'en connaître les problématiques spécifiques que ce soit dans le diagnostic ou la prise en charge.

Il faut savoir faire appel aux filières spécialisées avec une expertise pluridisciplinaire - imagerie, cathétérisme, chirurgie, rythmologie - permettant un bénéfice net clairement prouvé¹⁰.

Références

1. Zomer AC et al. Heart Failure admissions in adults with congenital heart disease; risk factors and prognosis. *Int J Cardiol* 2013
2. Diller GP et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at large tertiary centre. *Circulation* 2015.
3. Vergheugt CL et al. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010.
4. Kempny A et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2012
5. Baggen VJ et al. Prognosis value of N-terminal peptide Pro-B-type natriuretic peptide,

Troponin-T and growth differentiation factor 15 in adult congenital heart disease. *Circulation* 2107.

6. Budts w et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016
7. Hooglund J et al. The effect of exercise training in symptomatic patients with grown-up congenital heart disease: a review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2018
8. Vanderpluym C et al. Outcomes following implantation of mechanical circulatory support in adults with congenital heart disease: An analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) *J Heart Lung Transplant* 2108.
9. Houyel L et al. Heart transplantation in adults with congenital heart disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2017
10. Mylotte D et al. Specialized adult congenital heart disease care: the impact of policy on mortality. *Circulation* 2104

Comment suivre les patients porteurs de prothèses cardiaques implantables soumis à une radiothérapie externe ?



Pierre FREY

Pierre FREY, cardiologue CH Annecy Genevois

Introduction

Un nombre croissant de patients porteurs de prothèses cardiaques implantables, pace makers (PM) et défibrillateurs automatiques implantables (DAI) sont soumis à un traitement de radiothérapie externe chaque année. Les interactions entre les rayonnements ionisants et les prothèses ainsi que les dysfonctions qui en résultent sont mal connus des équipes médicales de radiothérapie et cardiologie. Des recommandations récentes ont été publiées (1,2) et pourraient aider à mieux organiser la surveillance et le suivi de ces patients particulièrement fragiles.

Epidémiologie

En France, le cancer toucherait 3 millions de patients dont 400.000 nouveau cas par an. On estime que 60% de ces patients seront traités par radiothérapie externe (3). En 2016, 192.000 patients ont été traités par radiothérapie en France (4). D'un autre côté, le nombre d'implantations de prothèses cardiaques PM et DAI est en augmentation.

On compte 350.000 porteurs de prothèses pour 100.000 implantations annuelles (75.000 PM et 15.000 DAI). On estime qu'entre 0,7% et 1% des patients soumis à la RT sont porteurs de prothèses cardiaques implantables. (5)

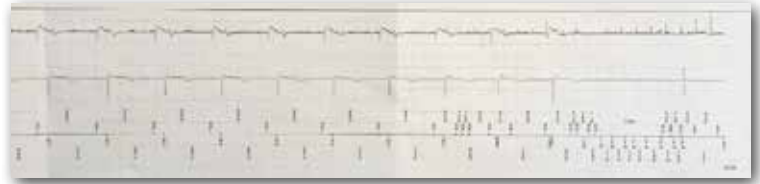


Figure 1 : Exemple de surdétection pendant une séance d'irradiation de tumeur du sein gauche sur un défibrillateur triple chambre Medtronic en pré-pectoral gauche (irradiation directe), 6 Gy, faisceau à haute énergie, patiente dépendante

Le nombre de patients porteurs de prothèses et soumis à une radiothérapie externe est en augmentation, et on estime qu'elle concernerait entre 1500 et 2000 patients par an en France, ce chiffre a été multiplié par 3 en 10 ans. (6)

Bases de la radiothérapie

Le principe de la radiothérapie est de délivrer par rayonnement ionisant dans un volume cible une dose absorbée capable d'entraîner la mort des cellules cancéreuses pour permettre leur disparition ou ralentir l'évolution tumorale.

Le rayonnement, produit par un accélérateur de particules, est défini selon plusieurs caractéristiques en fonction du type de particules utilisées (photons ou électrons par exemple), l'énergie utilisée (photons de basse ou haute énergie en MegaVolts).

Ces caractéristiques sont définies par le radiothérapeute en fonction du type de tumeur et de sa profondeur dans les tissus. La dose totale absorbée par la tumeur est exprimée en Gray (Gy).

L'utilisation de photons de haute énergie provoque la production de neutrons secondaires, particules non utiles en radiothérapie mais responsables de dysfonctions d'appareils électroniques comme les prothèses cardiaques. Leur production est aléatoire, non liée à la dose, on parle d'effet stochastique.

Les circuits électroniques des prothèses cardiaques implantables qui contiennent les lieux de stockage des mémoires, les logiciels et algorithmes sont sensibles aux radiations ionisantes.

Les sondes ne sont pas sensibles aux radiations (2).

Quels sont les risques ?

Il existe 3 types de dysfonction de prothèse :

1- Une dysfonction transitoire due à l'interférence électromagnétique (rare), responsable de « bruit » sur les différents canaux, pouvant entraîner une inhibition de la stimulation ou un traitement inapproprié de tachycardie (seulement sur les DAI). L'effet s'arrête avec l'arrêt de l'irradiation. (Figure 1)

Radiothérapie et prothèses cardiaques implantables

2- « Reset » en programmation « back-up » (fréquente) : la prothèse se programme en mode de secours, différent selon les marques, la stimulation est assurée par un mode VVI avec sortie haute énergie, les traitements anti-tachycardies restent activés mais à des fréquences basses. Cette dysfonction qui n'est pas dose dépendante (effet stochastique) est le résultat d'un « conflit » dans l'algorithme de calcul de la prothèse, et est certainement due à la production de neutrons par irradiations à haute énergie décrite plus hauts. Une reprogrammation manuelle est indispensable et permet généralement une récupération ad integrum des données de la prothèse. (Figure 2)

3- Dysfonction permanente (rare) : plus souvent liée à la dose cumulée absorbée par la prothèse, généralement >5Gy. Elle nécessite un remplacement du matériel.

Le taux de dysfonctionnement des prothèses pendant ou après radiothérapie est estimé entre 0-14% selon les séries, elles sont plus fréquentes pour les défibrillateurs que pour les pacemakers. (6)(2)

La plupart des dysfonctions de prothèses sont réversibles comme une programmation en mode back up ou une surdéttection, mais quelques cas de syncopes, insuffisances cardiaques, un cas d'arrêt cardio circulatoire ressuscité de même que de rares cas de remplacement de boîtiers pour dysfonction permanente ont été rapportés.

Prédicteurs de dysfonction

La dysfonction semble non prédictible, puisqu'elle résulterait en grande partie de la production aléatoire de neutrons, il n'y a pas de dose seuil en

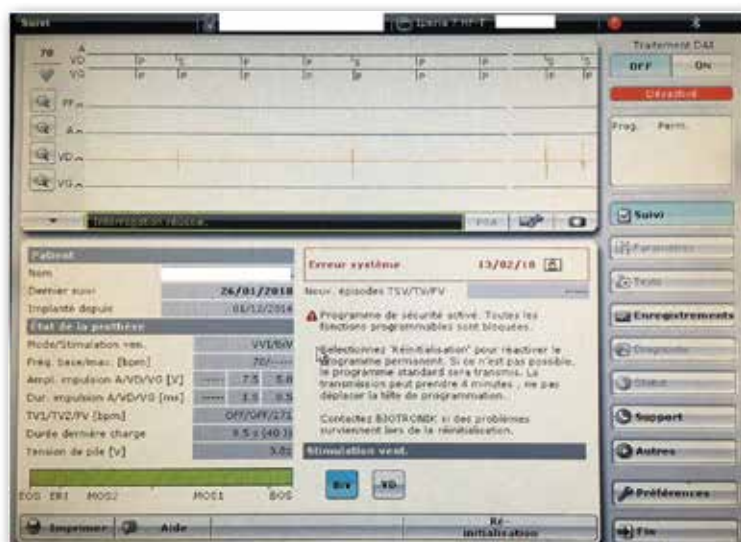


Figure 2 : Exemple d'une programmation de secours sur défibrillateur triple chambre Biotronik après une séance unique d'irradiation pelvienne de 8 Gy, faisceaux de haute énergie

Table 6 Checklist for performance of radiation treatment	
CEED CLINIC CHECKLIST	
1	CEED implantation date:
2	CEED implant indication:
3	Device manufacturer and model:
4	Pacing-dependent (intrinsic HR < 40 bpm): Yes [] No []
5	Complete weekly CEED evaluation recommended: Yes [] No []
6	System features: Pacemaker/CRT-P [] ICD/CRT-D [] Pacing mode: _____ Minimum pacing rate: _____ Maximum tracking rate: _____ Maximum sensor rate: _____ Measurements of the pacing system function and parameters are stable: Yes [] No []
7	CEED evaluation following completion of radiation therapy: Measurements of the pacing system function and parameters are stable: Yes [] No [] Comments: _____
RADIATION CLINIC CHECKLIST	
8	Type of radiation course: Neutron-producing: Yes [] No [] CEED location might interfere with adequate tumor treatment: Yes [] No [] Maximum expected cumulative incident dose < 5 Gy: Yes [] No []

Figure 3 : Checklist proposée par l'HRS en 2017, pour stratifier et surveiller les patients porteurs de prothèse soumis à la radiothérapie (2)

dessous de laquelle le risque n'existe pas.

La distance champ d'irradiation - boîtier ne semble pas influencer la survenue de dysfonction.

Le facteur prédictif de dysfonction le plus important serait l'utilisation de photons de haute énergie. (6) (7)

Recommandations et stratification du risque, comment surveiller ?

Quelques recommandations pratiques ont été publiées ces 10 dernières années (1,2,8-10).

La plupart des recommandations s'accordaient pour stratifier le patient selon 2 ou 3 groupes de risques et adapter un suivi rapproché pour les groupes à plus haut risque.

La stratification du risque est faite selon : le type de prothèse (PM ou DAI), le caractère dépendant de la stimulation, une arythmie traitée récemment (pour les DAI), la dose maximale absorbée (<2 ou >10Gy) par le boîtier, l'utilisation de photons à haute énergie.

Ainsi, Zaremba et al (1) proposent pour les patients porteurs de PM avec utilisation

COMMENT SUIVRE LES PATIENTS PORTEURS DE PROTHÈSES CARDIAQUES IMPLANTABLES SOUMIS À UNE RADIOTHÉRAPIE EXTERNE ?

de rayonnements de faible énergie un suivi avant irradiation puis en fin de traitement. Pour les PM avec faisceaux de haute énergie et les défibrillateurs avec faible énergie un suivi hebdomadaire et enfin pour les défibrillateurs avec faisceaux de haute énergie un suivi après chaque séance. Les recommandations américaines (2) proposent de ne surveiller de façon hebdomadaire que les patients soumis aux faisceaux de haute énergie et les patients dépendants.

Pour les autres patients un contrôle en fin de traitement est suffisant. Un exemple de checklist est proposé pour la stratification du risque (Figure 3).

Faut-il désactiver les thérapies ?

Le nombre de cas rapportés de traitements inappropriés par surdétection est très faible, certains auteurs préconisaient dans leur protocole la déprogrammation des thérapies ou l'utilisation d'un aimant systématique pour les défibrillateurs ce qui a été abandonné et non retenu dans les dernières recommandations. (5)(2)

Faut-il déplacer un boîtier du champ d'irradiation ?

Les recommandations s'accordent pour souligner le caractère à risque d'une intervention prophylactique de remplacement de boîtier en dehors du champ qui nécessiterait une réimplantation des sondes voire l'extraction des anciennes sondes (11). Le repositionnement de boîtier est incontournable si il ne permet pas un traitement de radiothérapie optimal sur la tumeur. Les recommandations américaines préconisent de ne pas dépasser une dose absorbée >5Gy sur le boîtier.

8 points importants pour la surveillance des patients.

- Protocoliser le suivi dans chaque centre, dialogue entre radiothérapeutes et cardiologues.
 - Identifier les patients porteurs de prothèses soumis à la radiothérapie.
 - Stratifier le risque du patient et organiser la surveillance en conséquence.
 - Informer le patient du risque de la RT sur la prothèse.
 - Activer la télécardiologie si appropriée.
 - Contrôles minimum de la prothèse : 1 fois avant (stratification du risque), 1 fois après la première séance, 1 fois en fin de traitement, 1 fois à distance. Contrôles intermédiaires supplémentaires si patient à haut risque.
 - Eviter les faisceaux à haute énergie (>10 MV), éviter une irradiation >5Gy sur la prothèse.
- Ne déplacer le boîtier que si la prothèse est dans le champ d'irradiation et ne permet pas un traitement optimal de la tumeur.

Faut-il contrôler à distance de la fin du traitement ?

Des rares cas de dysfonctions tardives plusieurs mois après la fin du traitement ont été rapportés, il est conseillé de contrôler à distance la prothèse (3 à 6 mois).

Télécardiologie

L'activation de la télécardiologie pour les patients porteurs de défibrillateurs peut être une alternative à la surveillance rapprochée des prothèses le temps du traitement. Les dysfonctions génèrent le plus sou-

vent une alerte haute priorité ce qui permet le diagnostic et la prise en charge rapide du patient.

Conclusion

Les dysfonctions de prothèses cardiaques implantables soumises à la radiothérapie sont fréquentes et la plupart du temps bénignes et réversibles, mais des accidents graves ont été rapportés. Elles sont le plus souvent dues à un rayonnement de haute énergie (photons >15 MV). La surveillance rapprochée de ces patients fragiles devrait être organisée et protocolisée dans chaque centre en fonction des moyens locaux avec l'aide des recommandations récentes.

Références

1. Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace*. avr 2016;18(4):479-91.
2. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkimi-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e97-153.
3. Lambert P, Da Costa A, Marcy P-Y, Kreps S, Angellier G, Marcié S, et al. [Pacemaker, implanted cardiac defibrillator and irradiation: Management proposal in 2010 depending on the type of cardiac stimulator and prognosis and location of cancer]. *Cancer Radiother*. juin 2011;15(3):238-49; quiz 257.
4. Chiffres clés de l'observatoire national de la radiothérapie - Radiothérapie [Internet]. [cité 30 août 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/>

Radiothérapie et prothèses cardiaques implantables

Professionnels-de-sante/Les-traitements/ Radiotherapie/ Chiffres-cles-de-la-radiotherapie 5. Brambatti M, Mathew R, Strang B, Dean J, Goyal A, Hayward JE, et al. Management of patients with implantable cardioverter-defibrillators and pacemakers who require radiation therapy. *Heart Rhythm*. oct 2015;12(10):2148-54. 6. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LB, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol*. mars 2015;38(3):343-56. 7. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, et al. Radiotherapy-Induced Malfunction in Contemporary Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Clinical Incidence and Predictors. *JAMA Oncol*. août 2015;1(5):624-32. 8. Hudson F, Coulshed D, D'Souza E, Baker C. Effect of radiation therapy on the latest generation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: A systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. févr 2010;54(1):53-61. 9. Hurkmans CW, Knejjens JL, Oei BS, Maas AJ, Uiterwaal G, van der Borden AJ, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Radiat Oncol*. 24 nov 2012;7:198. 10. Langer M, Orlandi E, Carrara M, Previtali P, Haeusler EA. Management of patients with implantable cardioverter defibrillator needing radiation therapy for cancer. *Br J Anaesth*. mai 2012;108(5):881-2; author reply 882. 11. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*. 19 oct 2010;122(16):1553-61.

COMMENT SUIVRE LES PATIENTS PORTEURS DE PROTHÈSES CARDIAQUES IMPLANTABLES
SOU MIS À UNE RADIOTHÉRAPIE EXTERNE ?

Un PH peut-il solliciter une activité hebdomadaire réduite pour exercer en libéral (remplacement en cabinet) ?



J.-M. CLÉMENT

Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)

Aux termes de l'article R. 6152-46 du code de la santé publique :

« Les praticiens hospitaliers peuvent être autorisés à exercer une activité hebdomadaire réduite, sous réserve des nécessités du service.

L'autorisation est accordée par le directeur de l'établissement après avis du chef de pôle et du président de la commission médicale d'établissement.

La période pour laquelle l'autorisation est accordée ne peut être inférieure à six mois ou supérieure à un an ; elle peut être renouvelée sur demande de l'intéressé. Les demandes doivent être présentées deux mois à l'avance. Les obligations de service hebdomadaires sont fixées entre cinq et neuf demi-journées. Le praticien est rémunéré proportionnellement à la durée de ses obligations de service, ses droits à l'avancement demeurant inchangés et ses droits à formation étant identiques en leur durée à ceux dont bénéficient les praticiens exerçant à temps complet. Les praticiens exerçant une activité hebdomadaire réduite bénéficient des droits à congés définis aux 1° et 2° de l'article R. 6152-35 au prorata de la quotité de travail accomplie.

Les intéressés peuvent exercer une activité à l'extérieur de l'établissement dans les conditions définies par l'article 25 de la loi n°83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires.

S'ils exercent une activité libérale dans l'établissement, ils doivent y renoncer.

Ils sont admis à reprendre une activité à temps complet sur simple demande, présentée un mois avant l'expiration de leur période d'activité réduite.

Durant la période probatoire, en cas d'activité partagée entre établissements, l'activité hebdomadaire effectuée au sein de l'établissement d'affectation ne peut être inférieure à cinq demi-journées. »

L'article 25 septies de la loi du 13 juillet 1983 précise cependant que :

« II.- Il est dérogé à l'interdiction d'exercer à titre professionnel une activité privée lucrative : [...]

2° Lorsque le fonctionnaire, ou l'agent dont le contrat est soumis au code du travail en application des articles 34 et 35 de la loi n°2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les ad-

ministrations, occupe un emploi permanent à temps non complet ou incomplet pour lequel la durée du travail est inférieure ou égale à 70 % de la durée légale ou réglementaire du travail. »

Il en ressort qu'un PH temps plein peut demander à bénéficier d'une activité hebdomadaire réduite auprès du directeur de l'établissement.

L'autorisation est accordée, sous réserve des nécessités du service, par le directeur de l'établissement après avis du chef de pôle et du président de la commission médicale d'établissement.

Toutefois, le praticien hospitalier à temps plein, bien qu'autorisé à exercer une activité réduite, occupe un emploi à temps complet.

Par conséquent, le cumul de ses fonctions avec une activité libérale privée lucrative est en principe interdite.

Il ne peut donc pas, à ce titre, effectuer de remplacements dans un cabinet.

Compte épargne temps : la forfaitisation des jours épargnés est abandonnée



J.-M. CLÉMENT

Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)

L'arrêté du 17 avril 2014 détaillait les modalités de comptabilisation et de transfert des droits au titre du compte épargne-temps des personnels médicaux, pharmaceutiques et odontologiques des établissements publics de santé.

Il vient d'être modifié en ses articles 4 à 6 par un arrêté du 19 décembre 2018.

Désormais, la provision correspond au nombre de jours constatés dans le compte épargne-temps et valorisés sur une base individuelle en retenant le coût moyen journalier de chaque praticien concerné ou sur une base statistique en retenant le coût moyen journalier par catégorie de praticien. Ce n'est donc plus un montant forfaitaire.

Par conséquent, en cas de changement de statut, l'actualisation de la valeur des jours inscrits dans le compte épargne-temps de l'agent est effectuée selon ces nouvelles modalités. Et, l'article 6 de l'arrêté est également modifié pour supprimer toute mention à la forfaitisation.

BJPH n°214, Informations générales, janvier 2019

AHA 2018 : pas pire que la Saint-Valentin 1929*!



A. MARQUAND, FESC, FACC (Fréjus) A. MARQUAND

Les congressistes s'étaient préparés au climat froid et venté de Chicago, la célèbre « windy city », mais pas assez au rétrécissement démesuré de l'AHA ! Ces Scientific Sessions ont rétréci à 3 jours, montre en main, du Samedi matin au Lundi soir... Dire qu'on avait connu le Congrès du Samedi après-midi au Jeudi matin ! Puis au Mercredi matin, mais c'était sans doute encore trop ! Précédé par l'ACC, le Congrès de l'AHA s'est résolu à ces trois jours. A peine arrivé, on doit partir.

Il faut reconnaître que cela convient assez bien aux cardiologues nord-américains, qui arrivent dès lors le vendredi soir et repartent le lundi soir, voire même le dimanche soir, car nous avons pu observer d'incroyables annulations de sessions du lundi matin, pourtant prometteuses et placées dans de grandes salles. Quant au lundi après-midi, pas grand-chose ! Venant de loin, on commence à se demander si le déplacement est justifié !

Les stands de l'industrie ont aussi été réduits à peu de chose, en tout cas comparativement à autrefois et même à l'ACC de Mars qui avait vu un déploiement très substantiel de l'industrie biomédicale et pharmaceutique.

L'impression est qu'une époque se termine, qu'un modèle de transmission des savoirs s'effondre. Internet est passé par là ! Toutes les informations sont retransmises quasiment en direct dès qu'elles apparaissent et les collègues voient mal pourquoi se déplacer alors qu'en restant devant leur écran, ils ont accès à la même chose pour beaucoup moins de fatigue et de dépense. Sans même évoquer le temps passé dans les avions, taxis, voitures..., qui peut servir différemment !

Comme toujours, les séances ont été dominées par les Grands Essais, ou « Late Breaking Clinical Trials », qui n'ont pas déçu.



*pour rafraîchir les mémoires, la Saint-Valentin 1929 a été marquée par le massacre à la mitraillette Thompson des membres d'une bande rivale par des complices d'Al Capone s'étant fait passer pour des policiers.

Evidemment, c'était à Chicago. Rappelons aussi que les « incorruptibles » (en fait, on les appelait les « intouchables » !) qui ont fait tomber Al Capone, étaient des agents du fisc ! A méditer !

AHA 2018 : Petit résumé

Bien que l'AHA 2018 ne puisse revendiquer d'avoir été un grand cru, certaines notions importantes émergent.

On peut citer en premier, puisque l'AHA elle-même y attache une grande importance, l'avènement des nanotechnologies.

Leurs possibilités sont immenses et un aperçu en a été donné en préambule par le Pr John Rogers de Chicago.

Mais les recherches de fond progressent aussi vers la modélisation des maladies, des récepteurs moléculaires impliqués et de la structure macromoléculaire des thérapeutiques, pour accélérer la mise au point, évaluer de manière prédictive l'efficacité et les effets indésirables à redouter.

Une grande séance a été consacrée à la révision des recommandations US sur les dyslipidémies.

Les rôles des statines sont confirmés mais l'ézétimibe y est désormais intégré, tout comme les anti-PCSK9 dont l'efficacité est maintenant incontestable, mais dont l'utilisation large est encore freinée par le prix. Pour l'instant.

Les acides gras insaturés oméga-3 reviennent avec deux études de grande dimension, **VITAL** et **REDUCE-IT**, et des résultats plus qu'intéressants,

alors que leur sort semblait scellé ! Le grand mérite de l'une de ces études est d'avoir utilisé des doses élevées, lesquelles n'avaient jamais eu l'honneur de grandes présentations. Il semble qu'une révision fondamentale se prépare pour ces produits, à condition d'en délimiter les contours d'utilisation et les doses adéquates.

L'ézétimibe continue de trouver des indications, ici les personnes japonaises à fort risque CV de plus de 75 ans (on n'ose plus écrire « âgées » !), en comparaison avec le placebo (**EW-TOPIA75**)

Une analyse de l'essai **ODYSSEY-OUTCOMES** sur le plan économique a permis de préciser le créneau de prix où les anti-PCSK9 sembleront enfin acceptables pour les systèmes de santé. Car cliniquement, leur efficacité est très largement démontrée.

Les nouveaux antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de la SGLT2, continuent de montrer un certain bénéfice cardiovasculaire, comme leur effet diurétique et hypotenseur le laissait présager. Par contre leur neutralité sur la survenue d'AVC, malgré une réduction tensionnelle significative, pose problème et devra être éclaircie (**DECLARE-TIMI 58, EMPA-HEART**).

La prise en charge de l'inflammation par le méthotrexate (essai **CIRT**) n'est pas bénéfique, ce qui va à l'encontre des résultats très prometteurs obtenus avec le canakinumab, mais laisse de l'espoir pour une approche très économique avec la colchicine (deux essais en cours)

Le Yoga, (essai **YogaCaRe**) approche très économique du post-SCA, est bénéfique, du moins en Inde !

Cette méthode ne paraît pas hors de portée chez nous et mériterait une certaine attention, tant le bénéfice global est probable sur le long terme.

Dans l'essai **PRINCESS**, l'hypothermie très précoce par voie nasale en vue de protéger cerveau et myocarde après un arrêt circulatoire vient de trouver une nouvelle méthode et des perspectives. Mais il faut l'appliquer très tôt et encore l'expérimenter.

T-TIME montre que l'alteplase intra-coronaire à la phase aiguë de la prise en charge invasive d'un SCA n'est pas bénéfique, voire pourrait être délétère.

L'essai français **EARLY** montre clairement que des patients arrivant pour un SCA, non pré-traités par anti-P2Y12, doivent être revascularisés immédiatement. Les différences à 30 jours sont considérables.

Une bonne nouvelle, l'utilisation précoce (avant la sortie) de l'association sacubitril - valsartan (SacVal) lors des décompensations cardiaques est bénéfique et améliore encore l'évolution après la sortie de l'USIC et de l'hôpital (**PIO-NEER-HF Trial**).

L'arrêt du traitement classique médicamenteux chez les insuffisants cardiaques systoliques stables (**TRED-HF**) ne paraît pas une bonne idée chez la plupart et nécessite une surveillance attentive pour déceler les récurrences et réintroduire le traitement. Cet essai est une bonne idée, car on peut ainsi répondre à des patients « normalisés » par le traitement médical et désireux de le stopper... « pour voir ».

COMMANDER-HF, essai sur le Rivaroxaban à petites doses (celles documentées chez les

coronariens) n'impacte pas le pronostic en cas d'insuffisance cardiaque en rythme sinusal. Par contre, s'agissant de coronariens, ils feront moins d'accidents coronaires.

L'administration précoce d'un DAPT lors des SCA n'est pas délétère.

Les recommandations sur les **objectifs tensionnels à atteindre** n'ont pas connu de consensus cette année, entre les USA d'une part, et « le reste du monde » d'autre part.

Même aux USA les généralistes sont réticents à s'engager dans une surenchère thérapeutique pas vraiment documentée par les essais cliniques mais potentiellement génératrice d'effets indésirables et de baisse de l'adhérence. Le critère <140/90 voire 130/80 en automesure et MAPA a encore de beaux jours devant lui.

Le prélèvement saphène endoscopique (essai **REGROUP**) (comparé au prélèvement « ouvert ») est une excellente alternative : le greffon reste de qualité et l'évolution au site de prélèvement est notablement meilleure. Il faut juste être bien rodé à le faire.

En chirurgie, l'essai **FREEDOM** sur la comparaison entre pontage et angioplastie chez le diabétique, avec un suivi à long terme, reste à l'avantage net du pontage.

L'essai **TiCAB** ne permet pas au Ticagrelor de se montrer supérieur à l'Aspirine après pontage coronarien.

L'essai allemand **ISAR TEST 4** montre sans surprise une supériorité des stents actifs à fines mailles en comparaison des stents actifs plus anciens.

AHA 2018 : Grand résumé

« **Main Session 1** » : « **Cutting Edge in Clinical Sciences** » **Le Samedi 10 Novembre, 9h00 - 10h15.**

John A. Rogers (*Northwestern University, Chicago*), **ingénieur et chercheur, a présenté** : « **Les nanotechnologies pour le monitoring en Soins Intensifs, et au-delà** ».

L'ingénieur qu'est Rogers a démarré avec conviction sur la mutation technologique représentée par les micro-capteurs cutanés polyvalents, de la taille d'un timbre, permettant de recueillir des paramètres thermiques, d'hydratation, électriques (ECG, EMG, EEG...), fluides (pertes, chimie, flux sanguin), mécaniques (contraintes, mouvement, vitesses, pressions...), phénomènes optiques (UVA/UVB, oxymétrie...), mécano-acoustiques (auscultation cardiaque...).

Les bénéfices sont potentiellement considérables, permettant d'envisager des capteurs cutanés, moins gros, et bien plus performants, un recueil de qualité, par exemple sans fils de l'ECG par des capteurs cutanés... certains pouvant recueillir des paramètres par contact veineux simple : FC... Données vitales des prématurés et des très jeunes enfants par voie non invasive, pour guider le traitement (saturation en oxygène, impédance thoracique, fréquence respiratoire, température, sismocardiogramme, VOP...) ...

Cela fait appel à des capteurs autonomes sur batterie, de petites dimensions. Les capteurs multiparamétriques peuvent aussi informer sur la grossesse en cours et déterminer des

indications à diverses interventions, et intervenir en télé-médecine. Ainsi, une recherche très active est en cours et dans les prochaines années modifiera en profondeur le recueil de données en vue d'améliorer le diagnostic et le traitement des patients.

Joseph Loscalzo (*Boston et Harvard*) **a présenté** : « **La médecine en réseau : de la biologie des systèmes au développement rapide des médicaments** ».

Joseph Loscalzo a donné un aperçu de la modélisation moléculaire qui permettra de prévoir plus facilement, plus précisément et surtout plus rapidement l'effet des molécules à visée thérapeutique, leurs effets indésirables aussi, et raccourcir, par cette « virtualisation » la chaîne de recherches fondamentales et cliniques. Le but est de comparer les structures moléculaires du récepteur (la cible) et des molécules à effet thérapeutique potentiel.

« **Main Session 2** » : **Samedi 10 Novembre, Cholesterol Guidelines**

En préambule, Sydney Smith (*Caroline du Nord*) **a rappelé le contexte de la dernière révision des recommandations ACC/AHA sur la prise en charge du taux de cholestérol. Ce travail considérable a été le fruit d'une concertation entre de nombreuses sociétés savantes d'Amérique du Nord, dont l'ADA, les Gériatres, la société US de médecine préventive...**

Le travail a été publié dans Circulation et le JACC le 10 Novembre 2018, jour de cette présentation.

La question posée a été, chez les 20 ans et plus, porteurs d'une pathologie athéroscléreuse documentée (coronaropathie, AOMI, AVC/AIT...) ou à risque élevé d'en développer, quelle est l'ampleur du bénéfice (NNT, Number Needed to Treat, réduction absolue...) sur les critères séparés et composites et des effets indésirables NNH (Number Needed to Harm), absolus (par exemple néoplasies, rhabdomyolyse, diabète incident...) lié à la réduction du LDL-C obtenu dans les RCT (randomized controlled trials) (> 1000 patients sur au moins 12 mois), avec les statines plus éventuellement un 2e hypolipémiant, comparativement à la statine seule.

La première conclusion a été qu'il existe un bénéfice lié à l'ézétimibe et aux inhibiteurs de la PCSK9, mais pas à la niacine ni aux inhibiteurs de la CETP.

Mais le document a été très complet, comportant 121 pages, 72 recommandations, dont 29 de classe I, 26 de classe Ia, 14 de classe IIb... Et quelques autres plus empiriques. Si tout cela est basé sur des essais présentés depuis 2013, en prévention primaire et secondaire, on s'est aussi penché sur l'hypercholestérolémie familiale, les enfants et les adolescents, et nos experts ont de plus analysé le rapport coût-efficacité des traitements récents.

Scott M. Grundy (*Dallas, Texas*) **a présenté** : « **Les dix messages les plus importants** »

Scott Grundy a bien parlé à l'AHA 2018, mais depuis chez lui, en vidéo, immobilisé par un handicap non précisé.

Il a rappelé que les recommandations ont été basées sur des preuves irréfutables, mais aussi comportaient un style de vie sain (dont l'efficacité a été prouvée et reste à la base de toute action préventive et thérapeutique), avec le LDL-C comme principal facteur de risque. Les nouveaux traitements n'ont été considérés que comme aides aux statines. Le 1er message est d'adopter un style de vie favorable au système CV : alimentation, poids, activité physique régulière, pas de tabac. Cela, appliqué tout au long de la vie, réduit le risque de pathologie CV, le risque de survenue de FRCV chez les jeunes, et se trouve être l'angle d'attaque prioritaire pour le syndrome métabolique.

Le second message : chez les patients déjà porteurs d'athérosclérose et de ses conséquences, il faut réduire le taux de LDL-C avec des statines à dose élevée ou au moins la dose maximale tolérable, en visant une réduction du LDL-C d'au moins 50%.

Chez les patients à risque très élevé de pathologie CV athéroscléreuse, il faut envisager des traitements adjuvants si la statine ne réduit pas le LDL-C au-delà du seuil de 0.70 g/l :

- traitement par ézétimibe et inhibiteurs de la PCSK9
- ces patients se définissent par des antécédents d'accidents CV multiples et/ou un accident majeur et des FRCV multiples [NDLR : on est en prévention secondaire]
- en pratique, si le LDL-C reste > 0.70 g/l à la dose de statine maximale tolérée :
- *d'abord ajouter de l'ézétimibe
- *si l'objectif n'est pas atteint « il est raisonnable d'ajouter un inhibiteur de la PCSK9 », dont le rapport prix-efficacité est encore bas mais devrait s'améliorer car les prix vont baisser

Chez les patients porteurs d'une hypercholestérolémie primaire majeure (LDL-C > 1.90 g/l)

- commencer une statine à haute dose
- *nécessité d'évaluer le risque à 10 ans
- *si le LDL-C reste > 1.00 g/l :
- *d'abord ajouter de l'ézétimibe
- *si l'objectif 1.00 g/l n'est pas atteint « il est raisonnable d'ajouter un inhibiteur de la PCSK9 », dont le rapport prix-efficacité est encore bas mais devrait s'améliorer car les prix vont baisser

Chez les diabétiques entre 40 et 75 ans avec un LDL-C > 0.70 g/l, débiter une statine à doses intermédiaires

- *pas besoin d'évaluer le risque à 10 ans
- *si le patient est cependant à risque très élevé en raison de l'accumulation de FRCV, ou a plus de 50 ans, augmenter la statine pour réduire le LDL-C de plus de 50%.

En décision de prévention primaire chez l'adulte entre 40 et 75 ans, il faut évaluer le risque à 10 ans et au cours d'une discussion avec le patient, envisager une intervention multifactorielle et ses chances de succès :

- aptitude, désir de changer de style de vie, bénéfice des statines
- risques d'effets indésirables
- préférences personnelles

Ainsi, chez l'adulte entre 40 et 75 ans et un risque à 10 ans > 7.5%, si l'accord est obtenu pour une statine, une dose modérée visant à réduire le LDL d'au moins 30% sera initiée. Mais en cas de risque très élevé à 10 ans, > 20%, il faudra réduire le LDL de 50% au moins et cela avec une statine à dose élevée. En cas de risque difficile à établir, on peut évaluer le score de calcifications coronaires

Des facteurs de risque feront pencher la balance vers un traitement par statine

- *existence d'une pathologie CV installée
- *LDL > 1.60 g/l
- *syndrome métabolique
- *insuffisance rénale
- *antécédent de pré-éclampsie
- *ménopause précoce (< 40 ans)
- *maladie inflammatoire (PR, psoriasis, HIV...)
- *appartenance ethnique
- *TG > 1.75 g/l
- *ApoB > 1.30 g/l, CRPhs > 2.0 mg/l, AOMI avec ABI < 0.9, Lp (a) > 50 mg/l

En cas de doute, évaluer le niveau de calcifications coronaires : s'il est faible/nul, on peut retarder le traitement par statine sauf si : tabagisme actif, diabète, antécédents familiaux précoces. Si le score de calcifications est :

- *entre 1 et 99 : proposer une statine surtout après 55 ans
- *> 100 : statine sans aucune hésitation.

Evaluation de l'adhérence et évaluation de la réponse au mode de vie et au traitement :

- *mesure du LDL 4 à 12 semaines après instauration ou adaptation du traitement, puis tous le 3 à 12 mois
- *l'efficacité sera évaluée en pourcentage de variation depuis le début
- *lorsque le risque est très élevé et que le LDL reste > 0.70 g/l, il faut envisager des traitements additionnels

Puis SS Virani (Houston, Texas) a présenté : « Les recommandations US sur la prévention secondaire des dyslipidémies ».

Toute pathologie CV déclarée, avec ou sans antécédent d'accident aigu, relève d'un traitement maximal par statine. L'objectif chiffré est de réduire d'au moins 50% le LDL-C.

En cas d'échec, il est légitime d'ajouter de l'Ézétimibe, voire, chez les patients évolutifs, un anti-PCSK9. La seule modération envisagée est le patient de plus de 75 ans. Déjà sous forte dose de statine, il est légitime de poursuivre. Sinon, on visera la dose maximale tolérée.

En effet, la méta-analyse du Lancet (2010 ; 376 : 1670-81) ne laisse pas de doute, les statines réduisent les accidents coronaires majeurs de 27%, les revascularisations coronaires de 25%, les AVC ischémiques de 20%. Et les accidents CV globalement de 22% (en incluant les AVC non ischémiques !). Les statines à faible dose sont loin d'être inefficaces, mais la forte dose est plus active. La même méta-analyse lui trouve un bénéfice de 13% (accidents coronaires majeurs), de 19% pour les revascularisations et de 16% pour les AVC ischémiques, comparativement à pas de statine/placebo. Le gain global est de 15%. Après 75 ans, le bénéfice est plus vague, mais peu de patients âgés figuraient dans les essais, qui sont déjà anciens.

De nouvelles études semblent asseoir le rôle de l'ézétimibe, en complément d'une statine, et d'autant plus que le risque CV est élevé, atteignant une réduction du risque absolu de 6.3% à 7 ans, soit un NNT de 16. Mais cet essai a été mené avec de la simvastatine 40, et il est plus que probable qu'en comparaison avec l'atorvastatine 80 ou la rosuvastatine 40 (qui existe partout sauf en France, semble-t-il et qui est la dose validée pour la régression de l'athérome coronaire par les travaux de Steven Nissen), le bénéfice eût été un peu atténué. Mais clairement, l'ézétimibe peut représenter un bénéfice. L'analyse de l'efficacité des anti-PCSK9 a fait émerger des bénéfices substantiels,

d'autant plus que la maladie CV était grave et évolutive, et que l'LDL sous statine restait à plus de 1.00 g/l.

Qu'en est-il des statines dans l'insuffisance cardiaque ? Il faut les prescrire en cas d'étiologie ischémique, où le gain existe, mais semble faible (Feinstein MJ et al. Eur J Heart Fail 2015 ; 17 : 434-41).

Neil J. Stone (Chicago, IL) a présenté la Prévention Primaire chez les 20-75 ans.

Outre les conseils de prévention, les auteurs recommandent :

*d'insister sur le style de vie

*d'évaluer le risque CV :

-entre 20 et 39 ans, sur le reste de la vie

-entre 40 et 75 ans, à 10 ans

*si 40 – 75 ans et diabète, statine à dose modérée

*si 40 – 75 ans et pas de diabète mais un risque intermédiaire (7.5 – 19.9% à 10 ans) : statine (les preuves sont présentes)

*en cas de risque incertain, la prescription de statine doit reposer sur l'existence de calcifications coronaires

Carl E. Orringer a traité « Hypercholestérolémie primaire sévère ».

Cela concerne des patients sévères, avec un LDL-C > 1.90 g/l, à risque très élevé, et qui n'ont pas été concernés par les essais, de manière très générale.

Ces patients, lorsqu'ils ont entre 20 et 75 ans, relèvent de statine à la dose maximale tolérée. Un seul essai a confirmé l'efficacité de statines à dose modérée, et deux études rétrospectives.

La méta-analyse CTTC a plutôt montré un intérêt des fortes doses de statines.

Pour les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, une étude sur 780 patients a montré une plus forte réduction

du LDL sous l'association statine – ézétimibe. Et une autre, sur plus de 18000 patients post-SCA a eu les mêmes conclusions. Lorsque ces deux traitements sont associés, un chélateur des acides biliaires peut être envisagé, mais c'est une approche délicate, car les TG peuvent augmenter et des problèmes de tolérance et des interactions médicamenteuses peuvent survenir.

Au contraire, c'est le terrain idéal pour les anti-PCSK9, qui arrivent souvent à passer le point cardinal de réduction de plus de 50% du LDL lorsqu'ils sont ajoutés à l'association statine + EZE, avec un bénéfice clinique confirmé.

Sarah D. de Ferranti (Boston et Harvard, MA) a traité des recommandations chez l'enfant et l'adolescent.

Le dosage, en cas d'antécédents familiaux de maladies CV précoces ou d'hypercholestérolémie significative, peut s'envisager dès 2 ans. Les jeunes obèses ou avec d'autres FRCV métaboliques peuvent aussi en profiter. Enfin, des dosages systématiques entre 9 et 11 ans puis entre 17 et 21 ans peuvent être raisonnables. Inversement, la découverte d'une dyslipidémie sévère chez une enfant ou un adolescent nécessite une recherche familiale jusqu'aux parents de 3e degré.

La découverte d'une dyslipidémie doit faire l'objet d'un conseil approprié. Au plan médicamenteux, le traitement par statines chez des plus de dix ans a amélioré les paramètres vasculaires infra-cliniques (Braamaskamp et coll. Circulation 2017 et JAMA 2004 ; 292 : 331-7).

Les statines réduisent le LDL chez les enfants, de 30 à 50%, sans effets indésirables différents du placebo (Cochrane 2017, par Vuorio et coll.).

Il est donc recommandé de traiter par statines les jeunes qui ne répondent pas à 3 – 6 mois d'intervention sur le style de vie :

*à dix ans et plus

*avec un LDL persistant à au moins 1.90 g/l ou

*avec un LDL d'au moins 1.60 g/l et un tableau clinique d'hypercholestérolémie familiale

	Aspirine	placebo	RR	p
Nb patients	7740	7740		
CEP %	8.5	9.6	0.88	0.01
IDM %	2.5	2.5		
AVC %	2.6	3.0		
AIT %	2.2	2.5		
Décès CV %	2.5	2.8		
Revascularisations %	4.4	5.0		
Saignements majeurs %	4.1	3.2	1.29	0.003

Tableau 4

En conclusion, les jeunes peuvent faire l'objet d'un dépistage de dyslipidémie, ce qui peut alors déclencher une série de dépistages. La prise en charge préventive, d'abord sur le style de vie est nécessaire, complétée par une statine dès 10 ans en cas de FH.

Notre opinion sur ces recommandations :

nos collègues en charge des recommandations ont fait le maximum avec les nombreuses données disponibles. Cela a nécessité un gros travail de compilation, très ingrat mais indispensable, et dans un terrain d'évolution permanente. Ces conseils sont très généraux, de bon sens, et concernent les cardiologues mais aussi et surtout les généralistes, sans lesquels rien n'est possible. Aujourd'hui, une seule notion solide et immuable doit être présente à l'esprit : le rôle des statines, dont la dose doit être optimisée avant d'envisager d'ajouter un autre traitement.

Le traitement à ajouter en premier semble avoir été l'ézétimibe. L'ézétimibe a longtemps laissé sur leur faim les tenants de la réduction simple du LDL-C. Puis un essai chez l'insuffisant rénal (SHARP) a été positif, là où les statines avaient fortement déçu.

Puis un essai sans le post-SCA, IMPROVE-IT a été positif (Cannon CP et coll. NEJM 2015 ; 372 : 2387-97), où l'ézétimibe + simvastatine 40 mg a été comparé à la simvastatine seule.

Le LDL est descendu, en moyenne, de 0.695 g/l à 0.537 (p<0.001) et les événements coronaires à 7 ans ont été réduits de 34.7% à 32.70%, soit une réduction absolue de 2 points et relative de 6.4% (p = 0.016) ; la mortalité n'a pas été affectée.

Ces résultats sont incontestables mais modestes et suscitent des interrogations ; la première étant qu'on n'a pas utilisé une statine puissante, puisqu'une telle approche aurait conduit à des événements CV nettement moins fréquents dans le groupe statine seule, et un effet neutre possible voire probable de l'ajout d'ézétimibe.

A titre de comparaison, l'essai TNT (Treating to New Targets, LaRosa J et coll. NEJM 2005 ; 352 : 1425-35) a permis, chez des coronariens stables, en passant de 10 mg/j à 80 mg/j d'atorvastatine, une réduction des événements à 5 ans de 2.2 points en absolu et de 22% en relatif (p<0.001).

Observons au passage que le niveau de LDL obtenu sous 80 mg/j d'atorvastatine a été de 0.77 g/l à comparer au niveau observé dans IMPROVE-IT sous 40 mg/j de simvastatine : 0.695 g/l.

Cela suscite d'inévitables questions puisque l'atorvastatine est au moins deux fois plus efficace sur le LDL que la simvastatine. Le moins qu'on puisse dire est que la comparaison aurait dû (et pu, techniquement) être faite avec l'atorvastatine 80 mg

ou la rosuvastatine 40 mg (elle est disponibles dans la plupart des pays hormis la France !).

Ces données fragilisent la position de l'ézétimibe et les préconisations qui vont avec.

Pour les recommandations sur les anti-PCSK9, au moins, les essais ont toujours été faits en comparaison avec des doses maximales de statines puissantes. Cependant, le bénéfice LDL majeur, de l'ordre de 50 à 60%, ne s'est pas traduit par un gain clinique parallèle, puisqu'on a n'observé que -15% sur les critères durs. Les rédacteurs ont surtout été gênés par le prix de cette classe et, sans nier son efficacité, ont pensé que le rapport prix-efficacité devait évoluer.

Que retenir ? L'essentiel est d'arriver à la dose maximale de statine, mais avec une statine puissante.

Si le LDL reste dans des zones inconfortables, ajouter de l'ézétimibe est probablement utile et sans danger. Quant aux indications des anti-PCSK9, elles resteront limitées tant que leur prix sera très élevé.

Certaines ne sont pas discutables, comme les hypercholestérolémies familiales athérogènes, les patients intolérants aux statines, ceux dont le LDL reste très élevé malgré une prise (vérifiée) de statines efficaces et à la bonne dose + ézétimibe, et ceux qui malgré tout l'arsenal mis en œuvre restent évolutifs.

LBCT 1 : Samedi 10 Novembre, 14h00 - 15h15

VITAL (The VITamin D and Omega-3 Trial: Principal Results for Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer) a été présentée par JoAnn Manson (Boston et Harvard).

VITAL a évalué la vitamine D et les acides gras insaturés oméga-3 dans la réduction des événements cardio-vasculaires et des cancers. L'étude a porté sur 25871 patients hommes et femmes sujets sains, de plus de 50 ans pour les hommes et 55 ans pour les femmes, randomisés en carré latin sous vitamine D3 2000 UI/j ou placebo, et EPA+DHA 1 g/j ou placebo.

Le suivi moyen a été de 5.3 ans. Le critère principal d'évaluation (CEP) est la somme des infarctus, AVC et décès cardio-vasculaire, et d'autre part le taux de cancers invasifs. (Tableau 1)

Les analyses des sous-groupes font apparaître quelques interactions significatives, avec un plus grand bénéfice chez les patients mangeant moins de poisson (RR 0.81 vs 1.08, $p = 0.045$ pour l'interaction), chez les afro-américains (sans doute les mêmes !), et chez ceux ayant ≥ 2 facteurs de risque ($p = 0.047$ pour l'interaction). Ainsi, plus on est à risque, intrinsèque ou environnemental, plus on profite du traitement. Pour ce qui est des cancers, il n'y a aucun signal favorable ni délétère d'un impact des oméga-3. Pour la vitamine D on n'observe non plus aucun impact sur les événements cardio-vasculaires, sans aucune hétérogénéité entre les sous-groupes. Seule la mortalité par cancers après 2 ans de suivi est réduite par la vitamine D avec 112 cas contre 149 sous placebo soit un RR à 0.75 ($p < 0.05$).

	Oméga 3	placebo	RR	p
Nb patients	12933	12938		
CEP n	386	419	0.92	0.24
IDM n	145	200	0.72	0.003 (ajusté 0.015)
IDM > 2 ans n	94	131	0.72	< 0.05
AVC n	148	142	1.04	NS
Décès CV n	142	148	0.96	NS
Angioplasties n	162	208	0.78	< 0.05
Décès coronariens n	308	370	0.83	< 0.05
Décès infarctus n	13	26	0.50	< 0.05
Coronaropathies (total, n)	308	370	0.83	< 0.05

Tableau 1

L'étude VITAL est donc globalement négative sur ses critères principaux mais des signaux intéressants émergent, comme un bénéfice des oméga-3 dans les strates de population au risque CV le plus élevé. Vu les considérables enjeux économiques et de santé publique, on en reparlera...

JoAnn E. Manson et al., for the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. NEJM 2019 ; 380 : 23-32.

Notre opinion : cette étude de grandes dimensions, à la méthodologie intéressante, a fortement déçu sur son critère principal, mais des notions intéressantes en ressortent. Et viennent compléter les résultats de l'étude suivante sur l'EPA. Problèmes de doses ? Possible, car on n'y retrouve pas non plus les effets indésirables de REDUCE-IT, comme les FA et les hémorragies !

Il nous faudra bien une méta-analyse tenant compte des doses, des populations...

Comme l'a souligné la « discutante » Jane Armitage, la dernière méta-analyse de 2012 (portant sur 10 grands essais et près de 78000 patients) n'a donné qu'un signal très faible sur les décès coronariens : RR 0.93, $p = 0.053$ (Aung T. et coll. JAMA Cardiology online 2018, 31 Janvier). Enfin une étude mécanistique approfondie reste nécessaire, afin de savoir ce que l'on peut attendre de ces acides gras insaturés, et à quelles doses !

Néanmoins, en l'état actuel des connaissances, il est très peu probable que les acides gras oméga-3 insaturés aient un quelconque effet délétère et il ne serait pas raisonnable de décourager les patients ou les personnes en bonne santé d'en prendre. Mais ils seront probablement mieux protégés par une alimentation saine ! Comme le régime méditerranéen ou plus encore crétois ! Et par les mesures simples d'exercice physique.

REDUCE-IT : The Primary Results of the Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)

Deepak L. Bhatt a présenté les résultats de REDUCE-IT, une étude très provocante, venant juste après VITAL. Les acides gras insaturés oméga-3 à faible dose n'ont jusqu'ici rien démontré en réduction du risque cardio-vasculaire. L'étude JELIS (Yokoyama M et coll. Lancet 2007 ; 369 : 1090-8) menée chez des japonais, par contre, était en faveur d'un effet positif avec l'EPA seul (acide eicosapentanoïque) en prévention secondaire (RR 0.841, $p = 0.048$). L'EPA et le DHA (acide docosahexaénoïque), classiquement associés, ont des impacts différents sur les membranes cellulaires.

L'essai REDUCE-IT a concerné des porteurs de pathologie CV établie, ou bien des diabé-

tiques ≥ 50 ans avec ≥ 1 facteur de risque supplémentaire, sous traitement stable par statine ± ézetimibe depuis plus de 4 semaines, et gardant un taux de TG entre 1.50 et 4.99 g/l et un LDL-C > 0.4 et ≤ 1.00 g/l (0.75 g/l en moyenne). Ils ont été randomisés pour avoir 2 g x 2/j d'EPA ou du placebo (en fait, une huile minérale !).

Le critère principal (CEP) a été composite : décès CV, IDM non mortel, AVC non mortel, revascularisation coronaire ou angor instable.

Diverses analyses ont complété ce critère. Ainsi, 8179 patients ont été randomisés entre 2011 et 2016 en provenance d'Europe, d'Amérique et d'Asie, dont 70.7% en prévention secondaire, et suivis 5 ans en moyenne.

A l'entrée dans l'étude les patients ont un âge moyen de 64 ans, on note 70% de prévention secondaire, 58% de diabétiques, des triglycérides à 2.16 g/l, un LDL à 0.74 g/l. Sous EPA on note une baisse de tous les paramètres lipidiques (TG -19.7%, LDL-C -6.6%, HDL-C -6.3%, ApoB -9.7%), une baisse de la CRPhs de 40%, et une augmentation de l'EPA de 358.8%.

Le critère principal est survenu dans 17.2% des cas sous EPA et 22.0% sous placebo (RRR 0.752, p<0.001) et NNT = 21 (nombre de patients à traiter sur 5 ans pour éviter un événement, p<0.00000001).

L'analyse a montré une réduction de 26.5% (p<0.001) pour les critères secondaires principaux (16.2% contre 20.0%, NNT = 28, p<0.0000006).

La mortalité CV a été réduite de 20% (p<0.05). La survenue d'ischémie myocardique a été réduite de 20% (p=0.03), les IDM de 31%, les revascularisations en urgence de 35%, les AVC de 28%. La mortalité globale n'a baissé que de 13% (p = 0.09).

	EPA	placebo	RR	p
Nb patients	4089	4090		
CEP %	17.2	22.0	0.75	< 0.001
Infarctus %	6.1	6.7	0.69	< 0.001
Décès cardio-vasculaires %	4.3	5.2	0.80	0.03
Revascularisations %	5.3	7.8	0.65	< 0.001
Angor instable %	2.6	3.8	0.68	0.002
AVC %	2.4	3.3	0.72	0.01
FA/Flutter Atrial	5.3	3.9		0.003
Diarrhée %	9.0	11.1		0.002
Œdèmes périphériques %	6.5	5.0		0.002

Tableau 2

Toutefois, un taux plus élevé de patients sous EPA ont été hospitalisés pour FA ou flutter atrial (p = 0.003) et une tendance vers plus de saignements significatifs s'est aussi manifestée : 2.7% contre 2.1%, p = 0.06).

Les auteurs en concluent que chez des patients ayant un taux élevé de TG malgré le traitement par statines, le risque d'événements ischémiques, dont le décès CV, a été significativement inférieur sous 4 g/j d'EPA comparativement au placebo. (Tableau 2)

La sécurité d'emploi est bonne avec simplement une petite augmentation significative des cas d'ACFA/flutterers sous EPA.

Conclusion des auteurs

Par comparaison au placebo, l'EPA à 4 grammes par jour a réduit de manière significative les événements CV de 25%, dont les réductions suivantes :
 *20% des décès de causes CV
 *31% pour les IDM
 *28% pour les AVC

Il a été constaté un taux bas d'effets indésirables, dont :

- *une augmentation significative mais faible des FA/flutter atriaux
- *une élévation NS des hémorragies sérieuses

L'efficacité a été homogène dans les nombreux sous-groupes pré-définis

- *quel que soit le taux de TG à l'inclusion, entre 1.35 et 5.00 g/l
- *que ce soit en prévention secondaire ou primaire.

Notre opinion : telle que présentée, cette étude est fortement convaincante sur l'efficacité cardiovasculaire de doses élevées d'EPA, d'autant que la méthodologie semble peu contestable.

Elle vient cependant à la suite de bien d'autres études sur le même sujet dont le résultat a été décevant ou peu convaincant, mais faites avec des doses bien inférieures. Le mécanisme d'action de l'EPA est hypothétique, comme l'a souligné le « discutant » Carl Orringer : effet lipidique, anti-thrombotique, anti-inflammatoire, stabilisation de membrane, de plaque...

L'excès de FA/flutterers et d'hémorragies pose problème et si la décision est prise de traiter, une vigilance s'impose.

Cependant, aucune puissante raison pour dissuader la population d'en prendre.

Bhatt DL et coll. for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019 ; 380 : 11-22.

EWTOPIA75 (Ezetimibe in Prevention of Cerebro- and Cardiovascular Events in Middle- to High-risk, Elderly (75 Years Old or Over) Patients With Elevated LDL-cholesterol: A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Trial) a été présentée par Yasuyoshi Ouchi (Tokyo).

EWTOPIA75 est une étude japonaise évaluant l'intérêt d'un traitement du cholestérol dans une population de 75 ans et plus en employant l'ézétimibe. Cette classe d'âge a été peu explorée dans les essais d'hypolipémiants, auparavant. Les inclusions ont donc concerné près de 4000 patients de 75 ans et plus (26% d'hommes, âge moyen 80.7, IMC 23.5 kg/m²), avec un LDL > 1.40 g/l (1.61 g/l en moyenne, mais HDL 0.57 g/l), et ayant au moins un FRCV parmi : diabète, HTA (89% !!!), HDL bas, triglycérides élevés, un tabagisme, des antécédents d'AVC documenté, ou encore une AOMI. Les patients sont randomisés pour avoir des conseils diététiques seuls, ou bien des conseils diététiques et ézétimibe 10 mg/j, avec un suivi de 3 ans.

L'étude est menée selon le mode PROBE, sans placebo. Le critère d'évaluation principal (CEP) est la somme des morts subites cardiaques, des infarctus mortels ou non, revascularisations coronaires et AVC mortels ou non.

Sous ézétimibe, on observe une baisse d'environ 10% du LDL-C, le HDL est stable, les triglycérides marginalement réduits.

Les résultats consistent en une réduction franche du CEP avec un RR à 0.659 et un p = 0.002. Les événements cardiaques seuls sont également réduits avec un RR à 0.602 et un p = 0.041. Les AVC ne sont pas significativement modifiés avec un RR à 0.781 (p = 0.171), ni la mortalité globale avec un RR à 1.087. La sécurité d'emploi est bonne avec une absence de signal au niveau des effets adverses.

Notre opinion : Cette étude est intéressante car elle vient renforcer la notion que traiter des patients, même très âgés,

comporte un bénéfice, contrairement à ce que beaucoup préconisent encore. Elle interpelle toutefois car la réduction des complications cardio-vasculaires est beaucoup plus importante que ce que la faible baisse du LDL permettait d'espérer, surtout avec l'ézétimibe. Lequel n'a pas d'effet pléiotrope connu par opposition aux statines. De plus, il s'agit d'une étude sur une population japonaise, au génotype/phénotype très différent (prévalence très élevée de l'HTA, large majorité de femmes), tout comme l'alimentation (salée, avec beaucoup de poisson), et qui répond peut-être différemment à l'ézétimibe. Rappelons par exemple l'essai SHARP, où l'ézétimibe (+ simvastatine 20 mg/j) s'est montré efficace contre placebo/placebo chez des insuffisants rénaux sévères (RR 0.83 pour le CEP, p = 0.0021), groupe de patients très particuliers, où les statines seules n'ont jamais démontré leur efficacité sur les événements CV (Baigent C. et coll. Lancet 2011 ; 377 : 2181-92). L'autre grande étude (IMPROVE-IT, NEJM 2015 ; 372 : 2387-97), a montré l'efficacité d'une association simvastatine – ézétimibe en post-SCA.

Ici, si les patients âgés semblent un groupe à mieux documenter, il est difficile de transposer les résultats de EWTOPIA75 à une population de type européen. Mais une étude est désormais largement justifiée.

Cost-Effectiveness of Alirocumab Based on Evidence from a Large Multinational Outcome Trial: the ODYSSEY OUTCOMES Economics Study.

Cette analyse de l'essai ODYSSEY (Robinson JG et coll. NEJM 2015 ; 372 : 1489-99 et GG Schwartz et coll. NEJM 2018; 379 : 2097-107) et a été présentée par Deepak Bhatt.

Menée chez des patients en post-SCA, ODYSSEY avait montré que l'ajout d'Alirocumab à des doses maximales de statines puissantes (atorvastatine ou rosuvastatine), avec un suivi moyen de 2.8 ans, permet la réduction des événements CV majeurs (MACE) de 15% (p<0.001), et les décès aussi. En cas de LDL de base ≥ 1.00 g/l (malgré la statine), les réductions ont été encore plus impressionnantes : MACE (-24%), décès coronariens (-28%), décès CV (-31%) et mortalité (-29%), tous les résultats étant hautement significatifs. C'est ce groupe qui a fait l'objet d'une analyse coût-efficacité, avec les prix pratiqués aux USA.

Cette analyse a apporté les données suivantes, sur une base (admise) de 100000 \$ par QALY :

*sur la population globale de l'essai, le prix annuel de l'alirocumab, pour être considéré comme efficace : 6319 \$

*sur les patients au LDL-C de base à 1.00 g/l ou plus : le prix marginal d'efficacité est 13357 \$

*et en cas de LDL < 1.00 g/l : 2083 \$.

Les auteurs en concluent que l'Alirocumab, sur les standards de remboursement US, serait considéré rentable pour la population d'ODYSSEY à 6319 \$/an, sa rentabilité augmentant avec le LDL de base.

Sur le schéma de l'essai, la valeur apparaît peu contestable dès que le LDL dépasse 1.00 g/l sous traitement maximal par statine.

Notre opinion : les coûts par QALY (Quality Adjusted Life Year) peuvent varier selon les systèmes de santé, mais il est évident qu'une fois les patients fortement traités par une statine puissante, un LDL (donc un risque) résiduel élevé appelle au traitement par anti-PCSK9.

DECLARE – TIMI 58 (The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) - TIMI 58 Trial

Stephen D. Wiviott (Boston et Harvard) a présenté les résultats de DECLARE-TIMI 58, une étude sur un nouvel inhibiteur de SGLT2 (sodium/glucose cotransporteur 2, protéine permettant la réabsorption du glucose par le tubule rénal proximal) dans le diabète de type 2 (DT2), la dapagliflozine.

Les auteurs ont voulu en particulier lever des doutes quant au risque d'augmentation des amputations, des AVC et des acidocétoses, évoqué avec les iSGLT2, dans certains essais. L'étude DECLARE-TIMI 58 a porté sur 17160 patients avec un DT2, en prévention CV secondaire pour 6974 patients, en prévention primaire pour les 10186 autres. Les patients ont été randomisés pour recevoir la Dapagliflozine 10 mg/j ou du placebo, tous les autres traitements du diabète étant gérés par leur médecin. L'étude a été poursuivie jusqu'à enregistrer au moins 1390 MACE.

Le suivi médian a été de 4.2 ans. Le critère d'évaluation principal (CEP) pour la sécurité a été la survenue de MACE associant décès cardio-vasculaires, infarctus et AVC. On évalue également, pour l'efficacité, la somme des MACE, des pathologies cardio-vasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (CVD/HIC) (critère confortable, car les iSGLT2 ayant un fort effet diurétique, réduisent le risque de décompensation cardiaque !). Les inclusions ont concerné des diabétiques de type 2 avec une HbA1c entre 6.5 et 12%, une clairance de créatinine ≥ 60 ml/mn, et une pathologie

	Dapagliflozine	placebo	RR	p
Nb patients	8582	8578		
CVD/HIC %	12.2	14.7	0.83	0.005
MACE %	22.6	24.2	0.93	NI < 0.001 SUP 0.17
Critère rénal composite* %	10.8	14.1	0.76	< 0.001
Critère rénal** %	3.7	7.0	0.53	< 0.05
Mortalité globale %	15.1	16.4	0.93	0.20
Hosp pour IC %	6.2	8.5	0.73	
Infarctus %	11.7	13.2	0.89	
AVC ischémique %	6.9	6.8	1.01	
Décès CV %	7.0	7.1	0.98	
Décès non CV %	6.0	6.8	0.88	

Tableau 3

cardiovasculaire établie pour le groupe prévention secondaire, ou des hommes ≥ 55 ans ou des femmes ≥ 60 ans et au moins un autre facteur de risque pour le groupe prévention primaire. L'analyse est menée en non infériorité pour les MACE, puis si validation, en supériorité pour le critère d'efficacité, puis pour les évènements rénaux, et enfin sur la mortalité globale.

Les patients inclus avaient un âge moyen de 64 ans, on note 37% de femmes, une durée moyenne connue du diabète de 11 ans, une HbA1c à 8.3%. Les patients étaient plutôt bien gérés par ailleurs (82% sous metformine, 41% sous insuline, 43% sous sulfamides, 81% sous IEC/sartan, 75% sous statine ± ézétimibe). On observe sous Dapagliflozine **une baisse moyenne de 0.42 point de pourcentage de l'HbA1c** comparativement au groupe contrôle (p<0.001), une perte de poids de 1.8 kg (p<0.001), une baisse de la PAS de 2.7 mmHg (p<0.001) et de la PAD de 0.7 mmHg (p<0.001). (Tableau 3)

Les évaluations des sous-groupes ne montrent pas d'hétérogénéité entre la prévention primaire et la prévention secondaire, ni selon des antécédents ou non d'insuffisance cardiaque. La sécurité d'emploi est bonne, on note un peu plus d'acidocétoses sous Dapagliflozine (p = 0.02), par contre il n'y a pas d'excès d'amputations ni de fractures comme cela avait été suspecté lors des études précédentes

avec d'autres iSGLT2 et moins d'hypoglycémies majeures (-30%, p = 0.02), moins de néoplasies vésicales (p = 0.02). La méta-analyse des 3 études, désormais disponible, confirme l'effet protecteur cardio-vasculaire en prévention secondaire, et l'absence d'impact (négatif ou positif) en prévention primaire, et la réduction du critère CVD/HHF chez les deux groupes de patients.

Notre opinion : au fil des essais, les iSGLT2 émergent comme un traitement très intéressant pour le DT2 malgré une réduction modique de l'HbA1c. Les critères importants pour le cardiologue et le néphrologue sont ici présents et même amples. La crainte d'un excès d'amputations ne s'est pas concrétisée. Et la crainte était fort justifiée, par des études antérieures et aussi en toute logique, par l'effet d'une hypovolémie relative sur le flux sanguin en aval de sténoses artérielles.

L'hypothèse d'une anomalie induite de la coagulation n'a pas été soulevée jusqu'ici. Et pourtant ! L'orateur a évacué le problème des AVC en affirmant qu'ils ne sont pas impactés par le traitement actif, ce qui est statistiquement vrai. Sauf qu'ils devraient diminuer, car les iSGLT2 réduisent significativement la PAS ce qui devrait réduire le risque d'AVC. C'est même assez proportionnel jusqu'à une PAS de 115 - 120 mmHg, plancher de PAS moyenne pas spécialement atteint dans ces études.

Il existe donc un problème qui n'a pas reçu d'explication jusqu'à présent : pourquoi, en réduisant la PAS avec un médicament à l'effet diurétique indiscutable (c'est même ainsi qu'il réduit le risque de décompensation cardiaque !), les AVC ne régressent-ils pas ?

Avec une réduction de la PAS de près de 3 mmHg, on peut s'attendre à une réduction significative des AVC d'au moins 5%. Ce qu'on n'observe pas.

Or, un médicament qui engendre une hémococoncentration peut impacter l'hémostase et même l'hématocrite. On a donc l'impression d'un silence gêné sur ces sujets. D'autant que cela peut aussi engendrer un effet domino pernicieux : la PAS baissant sous iSGLT2, les doses d'antihypertenseurs efficaces sur les AVC vont être réduites ! Et en premier les thiazidiques ! Les plus efficaces sur la prévention des AVC ! Quoique pas très bénéfiques sur le diabète...

Parution dans le NEJM. Méta-analyse des essais sur les iSGLT2 : Zelniker TA et coll. Lancet 2019 ; 393 : 31-9.

CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT): Low Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Event)

Paul M. Ridker (Boston et Harvard) a présenté les résultats de CIRT, étude sur la réduction du risque cardio-vasculaire sous Méthotrexate à faible dose. L'étude CANTOS avec le Canakinumab a validé la possibilité de réduire le risque cardio-vasculaire sans modifier les paramètres lipidiques. Le Méthotrexate quant à lui agit sur l'inflammation par une autre voie passant par les récepteurs à l'Adénosine. Jusqu'ici le Méthotrexate est renommé diminuer le risque cardio-vas-

	Méthotrexate	Placebo	RR	p
Nb patients	2391	2395		
MACE %	3.46	3.43	1.01	0.91
MACE +	4.13	4.31	0.96	0.67
Mortalité globale %	1.80	1.55	1.16	0.32
Infarctus %	2.29	2.32	0.99	0.95
AVC %	0.55	0.60	0.91	0.72
Décès CV %	0.92	0.80	1.14	0.52

Tableau 4

culaire chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique chez qui il est employé, mais il s'agit d'études observationnelles non randomisées.

L'étude CIRT a porté sur des patients à risque élevé, avec antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ou des lésions coronaires multitronculaires documentées, sous traitement optimal, avec une inflammation persistante, présence d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique. Les patients ont été randomisés sous Méthotrexate 15 à 20 mg/semaine et acide folique 1 mg/j, ou sous placebo et acide folique 1 mg/j. Le critère d'évaluation de l'essai a été le taux de MACE, associant décès cardio-vasculaires, infarctus et AVC, les MACE + incluant les revascularisations coronariennes, et les décès cardio-vasculaires seuls.

Le protocole prévoit très précisément l'adaptation des doses de Méthotrexate en cours d'étude en fonction des paramètres biologiques et des effets adverses éventuels. Les patients ont un âge moyen de 65 ans, un antécédent d'infarctus pour 60%, un LDL initial à 0.68 g/l, une hsCRP à 1.5 mg/l. Sous Méthotrexate on observe comme prévu une élévation des enzymes hépatiques, une baisse des cellules hématologiques, et aucun impact sur les paramètres lipidiques. On ne note aucune variation des taux d'interleukine 1 β , d'interleukine 6 ni de hsCRP confirmant que le mécanisme d'action du Méthotrexate est différent. (Tableau 4)

En termes de sécurité on observe sous Méthotrexate plus de cas d'infections, de troubles digestifs, de cancers cutanés, de problèmes stomatologiques.

Notre opinion : l'étude est clairement négative et amène deux ordres de réflexion : 1) la voie de l'interleukine 1 β interleukine 6 hs CRP semble importante pour moduler le risque cardio-vasculaire 2) l'effet protecteur dans la PR doit clairement être réévalué dans une étude randomisée bien conduite. Espérons que les essais sur la colchicine, active sur l'inflammation, seront plus contributifs.

Parution dans le NEJM (Ridker PM et coll.).

AKCEA (Safety and Efficacy of AKCEA-APO(a)-LRx to Lower Lipoprotein(a) Levels in Patients with Established Cardiovascular Disease: A Phase 2 Dose-Ranging Trial)

Sotirios Tsimikas (San Diego) a présenté les résultats d'AKCEA-APO(a)-LRx, une étude de phase 2 sur un oligonucléotide antisens employé pour réduire les taux de Lp(a). La Lp(a) est impliquée dans les complications cardio-vasculaires et la sténose aortique, des taux > 0.5 g/l étant associés au risque de récurrence, même sous statines. Il n'y a jusqu'ici aucun traitement médicamenteux validé pour baisser les taux de Lp(a), et donc aucune preuve non plus de la possibilité de réduire le risque en baissant ces taux.

Le produit ici testé, AKCEA-APO(a)-LRx, possède une extrémité de N-acétyl-galactosamine lui assurant une bonne pénétration hépatique, lieu de synthèse de l'essentiel de la Lp(a).

L'étude est multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo et porte sur des patients ayant une pathologie athéromateuse établie (coronariens, infarctus, AVC/AIT, AOMI) et une Lp(a) \geq 0.60 g/l. Les patients reçoivent le produit à l'étude à raison de 20 mg toutes les deux, quatre, ou une semaine, ou 40 ou 60 mg toutes les 4 semaines, ou un placebo, par injection sous cutanée.

La durée de traitement est de 6 à 12 mois. Le critère principal d'évaluation est la baisse de Lp(a) après 25 à 27 semaines. L'étude a porté sur 286 patients, randomisés en 5 groupes traités et un groupe placebo, avec un âge moyen de 60 ans, 90% sous statines, 94% de coronariens, une Lp(a) à 1 g/l, un LDL à 0.77 g/l.

Sous traitement on observe une baisse dose-dépendante de la Lp(a), avec pour la dose de 20 mg/semaine une baisse de 80%. A cette dose, 97.7% des patients atteignent un taux de Lp(a) \leq 0.50 g/l.

On note également une baisse des phospholipides oxydés liés à l'Apo A et à l'Apo(a), ainsi que du LDL-C qui atteint 20.5% et de l'Apo B. La sécurité d'emploi est bonne, sans effet indésirable. Ce travail est donc très intéressant et ouvre la voie à une étude de phase 3 pour réduire encore le risque cardiovasculaire des patients.

Notre opinion : une voie supplémentaire s'ouvre pour la réduction du risque CV. Reste à confirmer.

Yoga-CaRe (Effectiveness Of A Yoga-based Cardiac Rehabilitation (yoga-care) Program : A Multi-centre Randomised Controlled Trial Of 4014 Patients With Acute Myocardial Infarction From India)

Les pays à faibles moyens de santé recherchent activement des moyens peu coûteux pour le retour à une vie la plus normale possible après un SCA. Ici, l'étude montre une remarquable efficacité d'un programme de réadaptation basé sur des séances de Yoga et plus de la prise en charge classique. Evidemment, le bénéfice est multifactoriel, mais surtout l'approche est aisément transposable dans le monde entier et, du moins en France, à un coût nul par le système de santé, les séances de yoga n'étant pas prises en charge.

Le Dimanche 11 Novembre 2018

LBCT : 9 h 00 – 10 h 15 : préservation cérébrale et cardiaque et soins intensifs cardiologiques

PRINCESS (Pre-hospital Resuscitation Intra-arrest Cooling Effectiveness Survival Study - the Princess Trial)

Per Nordberg (Stockholm) a présenté les résultats de PRINCESS, une étude intéressante sur l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque ressuscité débütée très précocement avec un dispositif nasal.

En effet les études d'hypothermie thérapeutique jusqu'ici ont été le plus souvent initiées à l'arrivée à l'hôpital après réanimation réussie alors que les dommages de reperfusion sont déjà à l'œuvre, et l'essai d'hypothermie précoce par administration de sérum froid entraînait des complications

hémodynamiques trop fréquentes. Le dispositif employé ici est un embout créant une évaporation nasale permettant de débüter le refroidissement pendant la réanimation avant restauration de la circulation spontanée, et privilégiant le refroidissement cérébral.

Le critère principal d'évaluation est le score neurologique CPC 1 ou 2 à 90 jours, correspondant à des séquelles cérébrales absentes ou modérées. Les patients sont randomisés entre refroidissement immédiat ou non, et dans tous les cas sont placés en hypothermie thérapeutique à leur arrivée à l'hôpital. Les inclusions portent sur des arrêts cardiaques signalés par l'entourage, âgés de 11 ans ou plus. Sont exclus les patients de plus de 80 ans, les réanimations débütées au-delà de 15 minutes d'arrêt. Une stratification est prévue pour le sous-groupe des patients avec fibrillation ventriculaire. L'étude porte sur 677 patients, avec 75% d'hommes, 40% de FV, une réanimation débütée à 9 minutes, une hypothermie débütée à 19 minutes dans le bras concerné. La technique est efficace, la température à l'arrivée à l'hôpital est de 34.6 contre 35.8°C. L'hypothermie à 34° est atteinte en 101 minutes contre 182 minutes dans le bras contrôle avec un p < 0.001. La sécurité est bonne avec quelques saignements nasaux, et une tendance à la réduction des complications de FV, choc cardiogénique et œdème pulmonaire.

Le résultat global est décevant avec un taux CPC 1 et 2 de 16.6% dans le bras étude contre 13.5% dans le bras contrôle avec un p à 0.26. Pour les patients en FV les taux sont de 34.8% contre 25.9% avec un p à 0.11. Toutefois le taux de patients en CPC 1 pour ceux avec FV est de 32.6% contre 20% avec un p à 0.02.

On observe par ailleurs une corrélation inverse entre la rapidité de démarrage du refroidissement et le taux de séquelles neurologiques avec 33% de CPC 1 et 2 si instauré en moins de 13 minutes contre 9% si débuté au-delà de 25 minutes. Pour les patients en FV c'est 70% avant 13 minutes contre 19% au-delà de 25 minutes.

Si l'étude est donc globalement négative, la tendance forte au bénéfice pour le sous-groupe des patients avec FV amène forcément à réfléchir et cela mérite certainement de poursuivre les efforts dans cette voie.

Notre opinion : l'hypothermie en vue de protéger cerveau et myocarde après un arrêt circulatoire vient de trouver une nouvelle méthode. Mais *il faut l'appliquer très tôt* et encore l'expérimenter.

T-TIME (A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Clinical Trial of Low-Dose Adjunctive Alteplase During Primary PCI) (T-TIME)

L'étude T-TIME présentée par Colin Berry (UK) évalue une petite dose d'Altéplase administrée par voie intra-coronaire comparativement au placebo pour réduire le phénomène de non reperfusion en phase aiguë d'infarctus traité par angioplastie. Les patients ont été randomisés en 1/1/1 sous placebo ou Altéplase 10mg ou Altéplase 20 mg, administrés en intra-coronaire sur 5 à 10 minutes.

Ont été concernés les infarctus en phase aiguë sur une lésion proximale ou moyenne d'une artère coronaire principale et traités avant 6 heures après début des symptômes.

	Rapide	Retardé	p
Nb patients	346	362	
CEP %	4.4	21.3	< 0.001
Décès %	0.6	1.1	0.69
Décès CV %	0.6	1.1	0.69
Récidives ischémiques %	4.1	20.7	< 0.001
Infarctus %	1.2	0.8	0.72
Saignements graves %	0.3	0.8	0.62
Pic troponine	14	14	0.42
Durée séjour (jours)	3.8	3.6	0.046

Tableau 5

Le produit est administré après reperfusion et avant stenting par injection manuelle par cathéter d'une solution de 20 ml. Une IRM cardiaque entre 2 et 7 jours puis à 3 mois permet d'évaluer l'impact sur la non reperfusion. L'étude a porté sur 440 patients, d'âge moyen 60 ans, avec un infarctus antérieur dans 43% des cas, une prise en charge moyenne en moins de 3 heures. Le flux initial est TIMI 0 dans 80% des cas. Une thrombo-aspiration est effectuée dans 30% des cas. Les résultats montrent un taux de nécrose du VG de 2.3% sous placebo entre 2 et 7 jours en IRM, contre 2.6% sous Altéplase 10 et 3.5% sous Altéplase 20 avec un p à 0.28. Les tests en sous-groupe montrent des résultats homogènes sauf pour les patients traités entre 4 et 6 heures après douleur qui tirent un bénéfice de l'Altéplase 20. L'aire sous la courbe de Troponine T est significativement augmentée dans les deux bras Altéplase comparé au placebo. L'étude est donc totalement négative, voire avec une tendance délétère, et repose en fait le problème du ou des mécanismes de cette non reperfusion qui restent encore largement incompris, rendant difficile d'imaginer un traitement adapté dans ces conditions

EARLY (Optimal Timing of Intervention in Non ST-elevation Acute Coronary Syndromes Without Pretreatment).

Laurent Bonello (Marseille) a rapporté les résultats de l'essai EARLY, étude collaborative française sur le « timing » de la coronarographie chez les patients présentant un NSTEMI et non prétraités par un anti P2Y12. Si la stratégie invasive a fait la preuve de sa supériorité dans la gestion de ce type de patients, le délai d'intervention et la place du prétraitement anti-agrégant restent débattus. Le but de l'essai EARLY a été de comparer une stratégie rapide avec coronarographie avant 2 heures, à une stratégie plus lente dans les 12 à 72 heures, chez des patients à risque intermédiaire et élevé, non prétraités par des anti-P2Y12.

Le critère d'évaluation est la survenue MACE (décès cardiovasculaires et récurrences ischémiques) à 1 mois. L'étude a porté sur 708 patients, avec un âge moyen de 65 ans, et 20% sont quand même sous un anti P2Y12 à l'entrée.

L'angioplastie est le traitement retenu dans 78% des cas. Le délai moyen est de 18 heures dans le groupe retardé et 0 heure dans le groupe rapide. (Tableau 5)

L'analyse en sous-groupes montre des résultats homogènes à l'exception des patients non dilatés qui ne tirent pas de bénéfice de cette approche rapide.

Notre opinion : EARLY est donc positive et peut paraître impressionnante, toutefois tout le bénéfice est tiré par la seule récurrence ischémique, sans réduction de mortalité, infarctus ou saignement. On peut également se demander ce que serait devenu le résultat si les patients avaient été prétraités dès l'arrivée par anti P2Y12, comme cela se pratique très couramment.

LBCT : 10h45 – 12h15 : nouvelles approches dans l'insuffisance cardiaque.

PIONEER-HF Trial (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the PIONEER-HF Randomized Controlled Trial).

Eric J. Velazquez (New Haven, CT) a rapporté les résultats de PIONEER-HF une étude très intéressante sur l'introduction en phase aiguë de décompensation cardiaque de l'association Sacubitril/Valsartan (SacVal). Les options thérapeutiques validées sont en effet jusqu'ici très limitées pour ces patients en poussée. L'étude a concerné des patients hospitalisés pour une poussée d'insuffisance cardiaque systolique, stabilisés, et randomisés sous SacVal ou Enalapril.

La dose est ensuite adaptée sur 8 semaines. Le critère principal d'évaluation a été la variation du taux de NT-proBNP. On enregistre aussi les paramètres de sécurité notamment rénaux et tensionnels, ainsi que les complications cliniques. Les inclusions ont concerné des patients admis pour une poussée d'insuffisance cardiaque aiguë, avec une FEVG documentée $\leq 40\%$ dans les 6 derniers mois, un NT-proBNP ≥ 1600 ou

	SacVal	Enalapril	RR	p	NNT
Nb patients	440	441			
Dégradation rénale %	13.6	14.7	0.93	NS	
Hyperkaliémie %	11.6	9.3	1.25	NS	
Hypotension %	15.0	12.7	1.18	NS	
Angio-œdème %	0.2	1.4	0.17	NS	
MACE %	9.3	16.8	0.54	0.001	13
Décès %	2.3	3.4	0.66	0.311	
Réhospital Card %	8.0	13.8	0.56	0.005	
Assistance circ %	0.2	0.2	0.99	0.999	
Tx cardiaques %	0	0	1.00	1.000	

Tableau 6

un BNP ≥ 400 , et stabilisés dans les 6 dernières heures. Si la PAS est entre 100 et 120 mmHg on débute SacVal 24/26 mg x 2/j ou Enalapril 2.5 x 2/j. Si la PAS est d'au moins 120 mmHg on débute SacVal 49/51 ou Enalapril 5 mg en deux prises aussi.

La dose est ensuite titrée pour atteindre si possible SacVal 97/103 x 2 ou Enalapril 10 mg x 2/j. Les patients : âge moyen de 61 ans, 30% de femmes, 36% de sujets noirs, 52% sans IEC ou ARA 2 préalables, une FEVG moyenne du groupe à 25%, une PAS à 118 mmHg. On observe une baisse du NT-proBNP de 29% supérieure sous SacVal ($p < 0.0001$). Les autres résultats (56 jours). (Tableau 6)

L'analyse en sous-groupes montre des résultats comparables dans les sous-groupes étudiés.

Notre opinion : le SacVal permet donc une réduction plus marquée du NT-proBNP (on ne dose pas le BNP sous SacVal puisqu'il s'accumule sous l'effet du sacubitril sans témoigner d'un stress atrial), une réduction des réadmissions pour insuffisance cardiaque, avec une bonne tolérance. On note également une tendance favorable bien que non significative à la réduction des décès. L'introduction systématique dès la phase aiguë stabilisée de l'association Sacubitril/Valsartan dans l'insuffisance cardiaque devrait donc devenir la règle rapidement.

Publication dans le NEJM.

TRED-HF (Withdrawal of Pharmacological Heart Failure Therapy in Recovered Dilated Cardiomyopathy - A Randomised Controlled Trial) (TRED-HF)

Brian P. Halliday (Londres) a présenté les résultats de TRED-HF, une étude intéressante explorant la possibilité d'arrêter les traitements médicamenteux chez des patients insuffisants cardiaques systoliques en rémission. Il s'agit d'une étude pilote en ouvert portant sur des patients avec cardiomyopathie dilatée préalable avec un VG dilaté et une FEVG $< 40\%$, ayant récupéré sous traitement avec un volume VG normalisé, une FEVG $> 50\%$, un NT-proBNP < 250 ng/l et en classe NYHA 1.

Le protocole était de diminuer puis arrêter d'abord les diurétiques, puis les minéralocorticoïdes, puis les bêta-bloquants et enfin les IEC et ARA2. Les patients sont revus cliniquement toutes les 4 semaines, le taux de NT pro BNP est surveillé. Les patients sont réévalués à 16 semaines puis 6 mois.

Dans le bras maintenu sous traitement (groupe contrôle), on essaie de même d'arrêter les traitements selon le même protocole dans un second temps. Le critère principal d'évaluation est la rechute de CMD définie par une baisse de plus de 10% de la FE passant sous les 50%, ou une augmentation du VTDVG de plus de 10%, ou

une augmentation par deux du NT pro BNP, ou l'apparition de signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Dans ce cas le traitement médicamenteux est immédiatement réinstauré. L'étude porte sur 25 patients randomisés dans le bras arrêt et 26 patients dans le groupe contrôle. En base on note une FEVG initiale au diagnostic à 25%, une maladie évoluant depuis 4.9 ans, 80% de CMD idiopathiques, les patients sont tous en rythme sinusal, avec une FEVG à 60% et un NT-proBNP à 72 ng/l. Tous sont sous IEC ou ARA 2, 88% sont sous bêta-bloquants, 47% sous minéralocorticoïdes et 12% sous diurétiques.

Dans le groupe « arrêt » on observe 44% de rechutes durant le protocole d'arrêt.

Dans le groupe contrôle secondairement soumis à un arrêt des traitements on observe 36% de rechutes. La sécurité du protocole est bonne, sans décès, hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou troubles du rythme ventriculaire observés. Tous les patients en rechute sont à nouveau en classe NYHA 1 après reprise du traitement. Le taux de rechute est donc élevé, et ce sur un suivi court, il serait vraisemblablement bien plus élevé à moyen ou long terme. Les patients normalisés sous traitement sont donc en général en rémission, et non pas guéris, et il est important au vu de cette étude de les encourager fortement à rester sous traitement. En cas d'essai de sevrage fortement souhaité de leur part, un suivi très rapproché doit être mis en place pour redémarrer rapidement les traitements au moindre signe et éviter ainsi des accidents.

Notre opinion : la notion de rémission dans les cardiopathie hypokinétiques est très relative, et à moins d'événements

intercurrents graves, la sécurité du patient impose de poursuivre le traitement. Cette étude a le considérable mérite de nous donner des éléments objectifs permettant d'en expliquer les enjeux aux principaux intéressés !

Effects of Rivaroxaban on Thrombotic Events in Heart Failure (HF) Patients with Coronary Disease and Sinus Rhythm, the COMMANDER-HF trial

L'étude COMMANDER-HF, a été présentée par Barry Greenberg (La Jolla) et a évalué le Rivaroxaban 2.5 mg x 2/j comparativement au placebo chez des patients insuffisants cardiaques systoliques (ICS) coronariens en rythme sinusal.

La thrombine, qui est activée dans cette situation peut en effet agir sur les événements thrombo-emboliques, mais également sur l'inflammation et la dysfonction endothéliale, et donc sur la progression de l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque (IC), surtout systolique, se complique fréquemment de phénomènes cardioemboliques, mais principalement en cas de FA non anticoagulée. L'IC s'accompagne d'une activation des voies liées à la thrombine, facteur de mauvais pronostic. La FA survient de manière erratique et se manifeste plutôt par une aggravation brutale des signes d'insuffisance cardiaque, plus rarement par une embolie périphérique, souvent grave du fait de la taille des thrombus pouvant se former dans l'OG. Il était logique de se demander si un traitement anticoagulant moderne, comme le Rivaroxaban, pouvait apporter un bénéfice aux patients encore en rythme sinusal (RS). Faïez Zannad et coll. ont donc tenté de résoudre cette interro-

gation en randomisant plus de 5000 insuffisants cardiaques chroniques en RS, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 40% et un BNP supérieur à la normale. Ces patients, recrutés après une aggravation, sous traitement médical standard optimisé, ont été randomisés pour recevoir du Rivaroxaban 2.5 mg X 2/j ou du placebo. Le critère principal a été un composite des décès, IDM, AVC. Le critère de sécurité a été la survenue d'hémorragies significatives : mortelles ou à risque de handicap.

Avec un suivi médian de 21.1 mois, aucun bénéfice ni risque supplémentaire n'ont été décelés. L'ajout de faibles doses de l'AOD Rivaroxaban n'a pas apporté de bénéfice ni de risque hémorragique.

Les études anciennes avec la Warfarine, qui auraient pu confirmer le concept, avaient pourtant été négatives. Par contre la même dose de Rivaroxaban avait révélé une certaine efficacité sur les événements coronariens dans les études ATLAS-ACS 2 TIMI-51 (post-SCA) et COMPASS. La première, après un combat de longue haleine avec la FDA, n'a permis aucune AMM aux USA, pour des raisons de méthodologie et d'analyse soulevées par les experts US. Et elle est tombée dans l'oubli, malgré un battage important à l'époque de sa présentation. COMPASS, présentée récemment, a comparé le Rivaroxaban 5 ou 2.5 mg X2/j au placebo, en plus de l'aspirine chez des coronariens stables. Dans les deux essais, la dose de Rivaroxaban de 5 mg X 2/J a franchement déçu (pas d'efficacité supérieure, et plus de complications) ; la dose de 2.5 mg X 2/j avait montré un bénéfice comparativement à l'aspirine seule, mais aucun groupe DAPT (double traitement anti-agrégant) n'était présent.

L'analyse sur les patients insuffisants cardiaques était post-hoc donc nécessitait confirmation. Ici le critère principal d'évaluation (CEP) a été la somme des décès, infarctus et AVC. Le critère secondaire a été la somme des décès cardio-vasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, tout cela est très pertinent. Les patients, coronariens, ont été inclus suite à une hospitalisation pour poussée d'insuffisance cardiaque, et jusqu'à 30 jours après leur sortie. (Tableau 7)

	Rivaroxaban	placebo	RR	p
Nombre patients	2507	2515		
CEP %	25.0	26.2	0.94	0.27
Décès %	21.8	22.1	0.98	
Infarctus %	3.9	4.7	0.83	
AVC %	2.0	3.0	0.66	

Tableau 7

	Rivaroxaban	placebo	RR	p
Critère composite* %	13.1	15.5	0.83	0.013
IdM %	3.9	4.7	0.83	NS
AVC ischémiques %	1.6	2.5	0.64	< 0.05
Morts subites %	7.6	8.5	0.88	NS
EP symptomatiques %	0.4	0.4	1.24	NS
TVP symptomatiques %	0.2	0.3	0.71	NS
*Critère thrombo-embolique				

Tableau 8

Le critère d'évaluation principal est donc nettement dirigé par le poids statistique du taux de décès, plus élevé que prévu (dans les deux groupes), qui masque le bénéfice incontestable sur les événements thrombo-emboliques.

Ceci est confirmé par le test d'homogénéité entre les trois composants du CEP.

Une analyse post-hoc a donc été réalisée sur les infarctus du myocarde, AVC ischémiques, morts subites et embolies pulmonaires ou thromboses veineuses profondes (TVP). Si l'analyse est post-hoc, les critères recueillis étaient tous pré-spécifiés dans le protocole de l'étude et gardent une certaine validité. (Tableau 8)

L'étude est donc négative sur le critère principal retenu, toutefois la réduction des seules complications thrombo-emboliques est bien présente dans l'analyse post-hoc. Ceci restera toutefois à vérifier dans une nouvelle étude prospective de grande taille avant d'envisager d'utiliser le Rivaroxaban dans cette indication.

Notre opinion : d'un point de vue de clinicien, le pari d'une telle étude était risqué. D'abord, les patients n'étaient pas « très malades » : une FEVG moyenne en dessous de 40% signifie qu'une partie substantielle des patients était dans la

zone autour de 35% où l'on sait que le traitement influe peu ou pas sur le pronostic, surtout à 21 mois. Et qu'un faible nombre allait passer en FA, surtout sans qu'on s'en aperçoive (et qu'on les place alors sous des doses appropriées d'AOD) !

Defait, à part quelques contorsions statistiques, l'essai n'apporte rien, et comment être surpris ? D'abord le critère principal était trop ambitieux, car ces patients, en dehors d'accidents coronariens, puisqu'il s'agissait par définition de coronariens, ne risquaient pas grand-chose vu leur FEVG plutôt à la limite supérieure des essais sur l'ICS, voire même au-delà ! Un effet sur les accidents emboliques, d'origine cardiaque ou veineuse, risquait fort d'être noyé dans le critère composite. C'est ce qui est arrivé.

D'autre part, un bénéfice sur les événements coronariens et veineux n'était pas une surprise après les deux essais ayant servi de point de départ.

Enfin, la dose utilisée de Rivaroxaban **était théoriquement largement infra-thérapeutique** pour la prévention des accidents cardioemboliques de la FA. Dès lors, même si une FA devait survenir silencieusement, la dose d'AOD n'était

pas adaptée à la prévention des embolies (si l'on s'en tient à l'AMM).

Cela n'enlève rien au Rivaroxaban, c'est juste qu'on ne voit pas le bénéfice qu'il aurait pu procurer aux patients de l'essai, dans les conditions de l'essai. D'autre part encore, la plupart des essais actuels avec le Rivaroxaban se font en deux prises quotidiennes, ce qui va à l'encontre des essais (et des AMM) dans la FA et le traitement de la MTEV (après la phase initiale), comme si les chercheurs ne croyaient pas à l'efficacité en monoprise, en particulier pour ces faibles doses. Clairement, le Rivaroxaban a du potentiel encore à découvrir ou à confirmer, des réponses à apporter. Il faut juste des chercheurs pour poser les bonnes questions et faire les études adéquates. Les données recueillies ici viendront alimenter la base de données créée avec COMPASS et confirmer le bénéfice chez les coronariens. Il restera cependant à comparer Rivaroxaban 2.5 mg X 2/j plus aspirine au DAPT. Ce que COMPASS a soigneusement évité de faire.

Faiez Zannad et al. for the COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. NEJM 2018 ; 379 : 1332-42

The EMPA-Heart Trial (EMPA-HEART CardioliNK-6 Trial: A Randomized Trial Evaluating The Effect Of Empagliflozin On Left Ventricular Structure, Function And Biomarkers In People With Type 2 Diabetes (T2D) And Coronary Heart Disease). Présentation par Subodh Verma (Toronto)

L'étude EMPA-REG Outcome avait randomisé plus de 7000 diabétiques de type 2 avec des complications CV : coronariens, AOMI, AVC, avec 10% d'insuffisants cardiaques, une HbA1c d'inclusion entre 7 et 10%, une DFGe \geq 30 ml/mn et avait permis d'observer les améliorations suivantes sous empagliflozine (10 mg/j) : -14% pour les MACE, -38% pour les décès CV, -32% pour la mortalité toutes causes et -35% pour les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (Zinman B et coll. NEJM 2015 ; 373 : 2117-28).

Toutefois, les mécanismes du bénéfice des iSGLT2 restent à comprendre (Faroukh ME, Verma S. JACC 2018 ; 71 : 2507-10) : natriurèse, réduction de l'œdème interstitiel, équilibre énergétique cardiaque, inhibition de l'échange cardiaque Na-H, amélioration de la fonction rénale et de la physiologie cardio-rénale, réduction de la pré- et de la post-charge, du stress pariétal...

Le mécanisme bénéfique pourrait être lié à la masse VG, elle-même fortement prédictive de mauvais pronostic. Cette réduction est aisée à mesurer précisément par l'IRM. Les auteurs ont donc recherché l'impact de l'empagliflozine sur le remodelage VG, mais aussi ses mécanismes d'action.

Ils ont donc isolé des DT2 coronariens stables, FEVG \geq 30%, NYHA < IV, DFGe \geq 60.

En tout, 97 patients ont été randomisés. L'effet de l'empagliflozine a été d'abord tensionnel : comparativement au placebo, la PA a baissé de 6.7/2.1 mmHg (ajustée) (p respectivement 0.003 et 0.22), l'hématocrite a augmenté de 1.91 points (p = 0.006), et l'IMVG a baissé de **3.35 g (ajusté, p = 0.01)**.

Cette régression n'a pas été homogène, ne concernant que les patients ayant un IMVG > 60 g/m² à l'inclusion. Il a aussi été observé une forte tendance à l'amélioration de la FEVG (+3.2 points, p = 0.07).

Tout ceci est survenu sans effets indésirables. Comparativement à un inhibiteur du SRAA, l'alisikiren (essai ALLAY sur l'HVG), l'empagliflozine a été bien plus efficace sur l'IMVG.

Conclusions des auteurs :

*chez des DT2 coronariens stables, 6 mois de traitement par 10 mg/j d'empagliflozine ont permis une réduction significative de la masse VG comparativement au placebo

*ces bénéfices ont été observés chez des normotendus avec une FEVG préservée, sans insuffisance cardiaque connue, et en supplément de leur traitement habituel (\geq sous bloqueurs du SRAA) et ont été plus amples chez ceux ayant l'IMVG d'inclusion le plus élevé

*cela donne à penser que l'iSGLT2 empagliflozine induit un remodelage inverse du VG précoce et cliniquement significatif pouvant contribuer aux bénéfices de type CV et insuffisance cardiaque observés dans EMPA-REG Outcome et avec d'autres iSGLT2.

Notre avis : les iSGLT2 se comportent, en dehors de leurs effets glucidiques (glycosurie, réduction d'à peu près 0.5 point de l'HbA1c) comme des diurétiques, en raison de la diurèse osmotique induite par la glycosurie.

Il survient donc une réduction de PAS (ici, 6.7 mmHg, ce qui est considérable) et une hémococoncentration (élévation de l'hématocrite). **Une grande partie du bénéfice CV est probablement liée à la réduction tensionnelle, et ce qui va avec : réduction de la post-charge, de la précharge, de la masse VG, des besoins myocardiques en oxygène.**

L'orateur a pourtant soigneusement « oublié » de mentionner une discrète élévation des AVC, non significative. Sauf qu'avec une telle réduction tensionnelle, l'effet bénéfique sur les AVC aurait dû être, disons... époustouflant. Or, c'est plutôt le contraire ! Il faut clairement tirer au clair ce mécanisme pernicieux et savoir comment le combattre. Car, répétons-le, la réduction tensionnelle liée aux iSGLT2 imposera fréquemment aux praticiens de réduire le traitement antihypertenseur pour ne pas risquer l'hypotension. Et peut-être d'augmenter ainsi encore le risque d'AVC !

Hypertension Guidelines : le point sur les controverses et... les consensus : 15h45 – 17h00

Les vieux hypertensiologues, car de toute évidence les hypertensiologues sont devenus vieux, sans relève en vue, ont tourné autour des nouvelles recommandations d'objectifs de pression artérielle, qui semblent désormais séparer les USA, qui ont adhéré timidement aux résultats plus que discutables de l'essai SPRINT, et le reste du monde, qui en est resté, avec des nuances, aux objectifs tensionnels précédents.

Mais les discussions byzantines auxquelles on a pu assister ont eu l'avantage d'être assez bien documentées et de faire remonter une notion de relation

entre la PA et les risques induits sur le très long terme, la longévité augmentant de manière vertigineuse !

Ainsi, des objectifs tensionnels valables pour une longévité de 75 ans (par exemple) le resteront-ils si la longévité raisonnablement prévisible dépasse 90 voire 100 ans ? Le différentiel de 20 mmHg de PAS entre les anciennes et les nouvelles préconisations ne serait-il pas justifié dès lors ? Les conférenciers en conviennent, une adaptation au cas par cas est également inévitable, tenant compte de la tolérance des PA basses, de l'âge physiologique...

Mais aussi des contraintes des systèmes de santé et de l'adhérence prévisible au traitement !

George Bakris (Chicago), l'une des rares autorités reconnues en matière d'HTA aux USA, après le retrait de Norman Kaplan, a exposé les circonstances ayant abouti aux nouvelles recommandations US.

Et en particulier les enseignements tirés de l'essai SPRINT. Bakris a jugé bon de rappeler que les « recommandations sont là pour orienter les médecins vers les meilleures pratiques », en se basant sur les données, le risque CV global. Mais pas des exigences divines ou des demandes issues de la Constitution. Il semblait donc important que cela soit précisé !

Il a rappelé que les rédacteurs des recommandations, en particulier en Europe et aux USA, lisent les mêmes études et, du moins en théorie, devraient aboutir aux mêmes conclusions. Or, pour la première fois dans les recommandations sur la pression artérielle, il a émergé un désaccord sur la définition de l'HTA dans la population générale.

Ainsi (NDLR : à la suite des conclusions de l'essai SPRINT),

les recommandations tensionnelles AHA/ACC préconisent de réduire la PA en dessous de 130/80 mmHg, alors que « le reste du monde » (ACP/AAFP, Canada, Amérique Latine, ESH/ESC) préconise < 140/90. Nous avons exposé en détail les réticences sur la méthodologie de SPRINT. Pourtant, les responsables US les ont transposées intégralement dans leurs recommandations.

Jackson T Wright (Cleveland, OH) a exposé plus en détail ces nouvelles recommandations ACC/AHA du JNC VIII.

Ces recommandations ont été publiées en 2017. Elles comportent des avis de bon sens, comme l'intérêt de la mesure tensionnelle à domicile ou ambulatoire pour le diagnostic et l'ajustement thérapeutique, la nécessité de règles hygiéno-diététiques, et les 3 classes habituellement conseillées en 1ère ligne : IEC/sartans, thiazidiques, anti-calciques.

L'essentiel du changement vient de la nouvelle définition de la PA normale. La normale est désormais en dessous de 120/80 mmHg.

A 120-129 mmHg de PAS, on passe de pré-hypertendu (JNC7 à PA élevée (AHA/ACC 2017) ; et entre 130 et 139 mmHg (ou PAS entre 80 et 89), on est hypertendu de niveau 1. A 140-159/90-99, on passe de stade 1 à stade 2.

Ce changement de définition et donc d'objectifs tensionnels permettrait, s'il est mis en application, une réduction de 14% des IDM, de 23% des AVC, de 25% des survenues d'insuffisance cardiaque et de 17% pour le critère combiné (Whelton PK et coll, JACC 2018, basé sur la méta-analyse des essais randomisés).

Dus lors, « pour les individus à l'HTA confirmée porteurs déjà d'une pathologie CV ou bien au risque CV à 10 ans \geq 10%, l'objectif tensionnel est < 130/80. En dehors de ces conditions, un objectif tensionnel < 130/80 « peut être raisonnable ».

Pour les \geq 65 ans ambulatoires il est recommandé de traiter pour obtenir une PAS < 130 mmHg. Chez ces patients, la en cas d'espérance de vie raccourcie et/ou de comorbidités sérieuses, la décision sera individualisée.

Au contraire, chez l'adulte dénué de pathologie CV ou de risque à 10 ans, on garde la limite de 140/90 mmHg.

Surtout, les experts soulignent la nécessité de la mesure ambulatoire pour toute attitude diagnostique ou thérapeutique. Mais ces nouvelles définitions comportent des implications : rien qu'aux USA, cela signifie que plus de 4 millions de personnes entrent dans le cadre d'un traitement antihypertenseur et que près de 8 millions vont nécessiter un ajustement thérapeutique. Les thiazidiques (beaucoup de chlorthalidone aux USA, deux fois plus puissante que l'HCTZ à doses égales et non disponible en France où autrefois c'était Hygroton®) et les anti-minéralo-corticoïdes (spironolactone) seront bien plus utilisés car de nouveaux patients vont intégrer le groupe des hypertendus réfractaires.

L'orateur signale que les données issues du sous-essai SPRINT-MIND, présentées à une rencontre sur l'Alzheimer en Juillet 2018, montrent qu'en comparaison d'un objectif < 140 mmHg, en visant < 120 mmHg ont réduit significativement :

*les détériorations cognitives légères (MCI pour Mild Cognitive Impairment)

*le critère composite MCI + démence probable

*les lésions caractéristiques de la substance blanche à l'IRM

*et que la réduction « agressive » de la PA est le seul traitement efficace pour prévenir ou ralentir les démences

Michael LeFevre (Columbia, Missouri) a exposé les recommandations 2017 de l'ACP/AAFP (American College of Physicians/American Academy of Family Physicians) pour les 60 ans et plus.

Ce groupe d'experts préconise un traitement pour réduire la PAS en dessous de 150 mmHg. Pour certains patients, la limite serait de 140 mmHg. Pour émettre ces conseils, le groupe a relevé des incohérences dans les deux principaux essais cliniques ayant abouti à la mise au point des recommandations ACC/AHA de 2017, notamment SPRINT et ACCORD. Dans la méta-analyse, les réductions de risque ont des intervalles de confiance relativement larges, incluant la possibilité d'un bénéfice important et aussi l'absence d'effet !

Par exemple :

*pour la mortalité : RR 0.93, mais IC95% entre 0.75 et 1.14 !

*pour les AVC : RR 0.86, mais IC95% entre 0.64 et 1.07

*pour les accidents cardiaques : RR 0.91 mais IC 95% entre 0.77 et 1.04.

NDLR : l'essentiel des résultats favorables est dû à la pondération lourde de l'effectif de SPRINT, où les méthodes de mesure tensionnelle ont été contestées par les experts, en particulier la mortalité (RR 0.74 IC95% 0.60 – 0.91) et les événements CV (RR 0.74, IC95% 0.58 – 0.93), mais il est vrai que cela révèle aussi des attitudes thérapeutiques plus modernes que dans les essais historiques !

Les recommandations ACC/AHA pour les 60 ans et plus, si l'on prend la PAS limite 130 mmHg :

*n'impactent pas la mortalité globale ou CV, les IDM, les incidents rénaux

*réduisent les accidents cérébraux de 23% (IC95% entre 0.64 et 0.93), RRA = 1.4 points

*pour les AVC, réduction : RR 0.78, IC95% 0.64 – 0.94, RRA = 0.6 point

*pour les événements « insuffisance cardiaque », la réduction est de 29%, IC95% 0.51 – 0.99, RRA 0.6 point.

En conclusion, les niveaux de recommandation semblent faibles pour préconiser le début ou l'alourdissement du traitement chez les 60+ ans, pour obtenir une PAS < 140 mmHg.

Dès lors, l'ajustement se fera au cas par cas, en discussion avec le patient.

Patricio López-Jaramillo (Floridablanca, Colombie) a exposé le point de vue des sud-américains, plutôt attachés aux objectifs antérieurs, par nécessité budgétaire mais aussi par obligation de simplicité de l'approche, nécessitée par une évaluation très prudente de l'adhérence au traitement ! De ce fait, il y est préconisé une approche basée sur les associations à doses fixes, favorisant la simplicité.

L'attitude européenne (ESC/ESH) a été exposée par Antonio Coca, de Barcelone. L'Europe, dans sa mise à jour des recommandations de 2018, considère qu'une PA <120/<80 mmHg est optimale, mais qu'elle est encore normale à 120-129/80-84 mmHg. Et entre 130/85 et 139/89 elle est « normale-haute » (Eur Heart J 2018 ; 39 : 3021-104).

Les européens restent prudents pour les groupes de patients non vraiment hypertendus et

gardent les définitions antérieures, car seuls ceux qui correspondent à la définition classique de l'HTA tirent bénéfice d'un traitement, sauf exception. De plus certains patients très âgés ou fragiles peuvent être notablement aggravés par une réduction tensionnelle excessive.

Au niveau de l'approche thérapeutique, l'association est conseillée, d'emblée, de préférence à doses fixes au sein d'un même comprimé.

Notre avis : on est bien obligé de constater une dissociation entre les USA et « le reste du monde ».

Elle est liée à l'intégration mal digérée des résultats de SPRINT. Dans SPRINT (NEJM 2015 ; 373 : 2103-16), les mesures tensionnelles ont été considérées, par les experts européens, comme plus proches de l'automesure que de la mesure classique en présence du personnel médical/paramédical. Dès lors, les conclusions tirées dans les recommandations seraient faussées. Dire qu'une automesure est normale en dessous de 120 mmHg de PAS c'est banal.

L'imposer en mesure casuelle au cabinet médical est excessif. D'ailleurs les complications liées aux hypotensions (chutes...) n'ont pas manqué dans SPRINT. Faut-il s'en tenir à cette constatation ? La longévité augmente et l'âge physiologique d'un individu de 65 ans n'est plus le même qu'il y a 30 ans ! Il lui reste vraisemblablement au moins 20 voire 30 ans à vivre, de préférence en bonne santé, sans AVC ni IDM.

Quelle est la PA idéale chez ces personnes ? Nous ne le savons pas de manière certaine, mais il se pourrait bien que ce soit en dessous de 130 !

17h30 - 18h45 : LBCT en revascularisation coronaire

REGROUP (Endoscopic Vein Harvest for Coronary Bypass Surgery in a Randomized Multicenter Trial With Long-Term Follow-up).

	OVH	EVH	p
Nb patients	576	574	
MACE %	15.5	13.9	0.47
Décès %	8.0	6.4	
Infarctus %	5.9	4.7	
Revascularisations %	601	5.4	

Tableau 9

L'étude REGROUP rapportée par Marco A. Zenati compare le prélèvement endoscopique des greffons veineux saphène (endoscopic vein harvesting : EVH) avec le prélèvement classique par incision chirurgicale (open vein harvesting : OVH). En effet si ce mode de prélèvement est assez populaire, notamment aux USA, du fait des complications moindres sur les cicatrices, les études antérieures étaient en faveur d'une moindre durabilité des greffons prélevés par EVH, et aussi de plus de complications cardio-vasculaires ultérieures.

Dans cette étude, les médecins préleveurs devaient avoir une vraie expertise de la technique. Le critère d'appréciation principal a été la somme des MACE, soit les décès, infarctus et revascularisations. Les inclusions portent sur des patients devant bénéficier de pontages avec au moins un greffon veineux, en CEC, sans procédure associée, et avec un expert en prélèvement endoscopique disponible.

Sur les 3394 patients « screenés », 1150 sont randomisés entre les deux techniques. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, avec un âge moyen de 66 ans, un BMI à 30, 50% de diabétiques. La durée de prélèvement des greffons est comparable avec les deux techniques, un taux de conversion d'EVH vers OVH de 5.6%. Le suivi médian est de 2.78 ans. (Tableau 9)

On observe significativement moins de complications locales sur le site de prélèvement avec la technique endoscopique.

On note également une tendance non significative à moins de récurrences de MACE avec la technique endoscopique.

Notre opinion : REGROUP montre qu'entre des mains expérimentées, le prélèvement endoscopique (EVH) des greffons saphènes est au moins aussi efficace quant aux complications ultérieures que le mode classique (OVH), tout en réduisant les complications locales au site de prélèvement.

FREEDOM Follow-On Study (Long-term Survival following Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes: the FREEDOM Follow-On Study)

Valentin Fuster (NYC, NY) a présenté les résultats du suivi à long terme de l'étude FREEDOM. Cette étude présentée en 2012 avait démontré la supériorité des pontages sur l'angioplastie chez les patients diabétiques multitrunculaires en termes de décès, infarctus et AVC à l'issue d'un suivi de 3.8 ans.

Les patients à l'époque avaient été randomisés entre stents actifs et chirurgie, avec dans les deux groupes un traitement médicamenteux optimal. Le taux de MACE était de 26.6% après angioplastie contre 18.7% après pontages, avec un p à 0.005.

Dans ce « follow-up » prolongé, 49.6% des patients ont accepté de participer, pour un suivi moyen de 7.5 ans. Le critère principal d'évaluation a été la mortalité. L'étude montre un taux de décès de 23.7% dans le bras angioplastie contre 18.7% dans le bras chirurgie avec un RR à 1.32 et un p à 0.07. Dans l'analyse des sous-groupes, on observe une interaction en fonction de l'âge, les patients plus jeunes tirant un plus net bénéfice de la chirurgie. Ce travail vient donc conforter les recommandations actuelles qui sont en faveur de la chirurgie pour les patients diabétiques multitrunculaires. Toutefois, les nouveaux stents actifs, les nouveaux traitements antidiabétiques pourraient bouger les lignes, et il faudra voir l'évolution à la lueur de ces nouvelles techniques. Mais on l'avait espéré avec la survenue des stents actifs aussi !

Notre opinion : les diabétiques multitrunculaires restent le terrain de chasse du chirurgien. Cela peut être multifactoriel, un patient opéré pouvant aussi se prendre mieux en charge pour ses facteurs de risque, et ceci n'a pas du tout été soulevé !

TiCAB (A Randomized, Double-blind Study of Ticagrelor versus Aspirin in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery)

L'étude TiCAB présentée par Heribert Schunkert (Deutsches Herzzentrum München) compare le Ticagrelor à l'Aspirine (acide acétylsalicylique) chez les patients pontés.

L'étude est randomisée, en double aveugle. Les patients sont stratifiés à l'inclusion selon qu'ils sont stables ou non. Le critère principal d'évaluation est la somme des décès cardiovasculaires, infarctus, AVC et revascularisations à 12 mois. Le critère principal de sécurité est le taux de saignements majeurs à 12 mois. Les inclusions portent sur des patients de 18 ans et plus, ayant donné leur consentement, avec indication de pontages coronariens et ayant les 3 vaisseaux lésés, ou un tronc, ou deux vaisseaux lésés et une FEVG < 50%. Les patients reçoivent du Ticagrelor 90 mg x 2/j ou de l'Aspirine 100 mg/j durant l'essai. L'étude a du être stoppée après avoir inclus 1893 patients contre 3760 prévus, en raison du retrait du sponsor principal et sur avis du DSMB. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation avec 69% de coronariens stables, 92% de patients tritronculaires. (Tableau 10) L'étude des sous-groupes montre des résultats homogènes.

Notre opinion : le Ticagrelor, certes sur une étude interrompue prématurément, ne démontre aucune supériorité sur l'Aspirine, même en tendance non significative, sur ce type de patients.

ISAR TEST 4 (Ten-Year Clinical Outcomes After Coronary Drug-Eluting Stents with Biodegradable or Permanent Polymer Coating: Results from the Randomized ISAR-TEST 4 Trial)

Sebastian Kufner (Deutsches Herzzentrum München) a rapporté les résultats de l'essai ISAR TEST 4, une étude comparant un stent à polymère permanent libérant du Sirolimus, le Cypher, un stent à po-

	Ticagrelor	Aspirine	RR	p
Nb patients	931	928		
CEP %	9.7	8.2	1.19	0.27
Décès CV %	1.2	1.4	0.85	0.68
Infarctus %	2.1	3.4	0.63	0.12
AVC %	3.2	2.6	1.21	0.49
Revascularisations %	5.0	3.9	1.28	0.28
MACE %	6.3	6.5	0.99	0.94
Décès %	2.4	2.5	0.96	0.89
Saignements majeurs %	3.7	3.2	1.17	0.53

Tableau 10

	Yukon	Xiience	Cypher	p global
Nb patients	1299	652	652	
MACE %	47.7	46.0	54.9	0.003
Décès %	31.8	30.3	37.2	0.02
Infarctus %	7.7	7.9	9.1	0.85
TLR* %	20.3	18.2	22.5	0.15
Thrombose sûre stent %	1.1	0.8	2.4	0.03

*TLR : Target Lesion Revascularization

Tableau 11

lymère permanent libérant de l'Everolimus le Xiience, et un stent avec un biopolymère dégradabile libérant du Sirolimus, le Yukon Choice.

Les inclusions ont concerné des patients ischémiques avec lésions coronaires significatives. Le critère d'évaluation principal a été le taux de MACE à 10 ans, associant les décès, infarctus et revascularisations. Les patients ont été randomisés sous Yukon pour 1299, Xiience pour 652 et Cypher pour 652. (Tableau 11)

Parution dans Circulation.

Notre opinion : les nouveaux stents avec des mailles plus fines, avec ou sans polymère biodégradable, sont donc clairement supérieurs aux stents actifs de première génération, en totale cohérence avec les données déjà disponibles.

Lundi 12 Novembre : les 2 séances principales ont été annulées, le matin, du jamais vu dans un congrès US ou même autre !!!

Prochaine AHA : 16 – 18 Novembre 2019, à Philadelphie (Philly pour les intimes), Pennsylvanie. Belle ville aux nombreux musées, ville étudiante

(le célèbre Wharton College...), ville de tradition tolérante (par opposition aux excès de puritanisme des bostoniens, et à l'origine étymologique de son nom). Espérons une meilleure mouture que 2018 ! Prévoir plusieurs jours pour les nombreux musées. Vols directs depuis CDG, mais pas par Air France ! C'est British Airways qui régale ! Si vous avez le temps, New-York n'est pas loin, ni Washington. Si vous arrivez par NY (JFK), le transfert à Philly n'est pas facile, il y a le train, mais cher et il faut rejoindre une gare ! Nous vous conseillons de louer un véhicule en aller-simple (moins de 160€), à rendre en centre ville, la plupart des loueurs sont concentrés autour de la gare. La ville n'est pas très étendue et la marche, en Novembre, ne devrait pas être très gênée par les intempéries ou des températures polaires, mais il existe des incertitudes, des vents puissants et froids pouvant se manifester.

© André Marquand, Novembre 2018. Le Docteur André Marquand déclare l'absence totale de conflit d'intérêt sur ce congrès.



© Veitamed1 / IFIC-008

TOUJOURS ACCOMPAGNÉ même à domicile



UN PROGRAMME DE TÉLÉSURVEILLANCE ET D'ACCOMPAGNEMENT POUR VOS PATIENTS SOUFFRANT D'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Une solution e-santé post-hospitalisation, associée à un suivi individuel par une équipe d'infirmier(e)s qualifié(e)s.

DES RÉSULTATS DÉMONTRÉS SUR LA SURVIE ET LES TAUX DE RÉHOSPITALISATION¹.

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

UN SERVICE PLEINEMENT COMPATIBLE AVEC L'ARTICLE 36 DE LA LFSS².

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



Basé sur l'expérience CORDIVA
www.chroniccareconnect.com
Numéro vert : 09 70 25 44 44

 **Air Liquide**
HEALTHCARE

1. Herold R, et al. Telemedical care and monitoring for patients with chronic heart failure has a positive effect on survival. Health Services Research, in press. 2. Arrêté du 6 décembre 2016 portant cahiers des charges des expérimentations relatives à la prise en charge par télésurveillance mises en oeuvre sur le fondement de l'article 36 de la loi n° 2013-1203 de financement de la sécurité sociale pour 2014. (<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=60505FC03CF20379A-9B2803A817528CF.pdf&id=337&cid=Texte=JORFTEXT000033607216&date=Texte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCDNT000033606882>)

**MAINTENANT DISPONIBLE
EN PHARMACIE D'OFFICINE**

Entresto™, prendre une nouvelle voie dès le stade NYHA* II



Entresto™
sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg
comprimés pelliculés

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.⁽¹⁾

Entresto™ peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA* avec une FEVG** ≤ 35 %, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.⁽²⁾

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

* NYHA = New York Heart Association ** FEVG = Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™ 2. Avis de la Commission de la Transparence Entresto™ 2017

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

 **NOVARTIS**