

# Cordiam

UNE REVUE DU GROUPE IMPACT MEDICOM  
N°1 OCTOBRE 2014 CPPAP/ISSN en cours

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme



## LE POINT SUR...

Les recommandations diabète  
Nicolas DANCHIN

Les recommandations ESC 2013  
en stimulation cardiaque et resynchronisation  
Laurent FAUCHIER

Le futur du pacemaker à la lumière du passé  
Serge BOVEDA

Recommandations sur le traitement des dyslipidémies :  
Europe versus USA  
David ROSENBAUM



## LA PAROLE À

Interview  
Yves JULLIÈRE

Interview  
Bernard CHARBONNEL



## heART

La fontaine Stravinsky  
Pascal GUERET



[www.e-cordiam.fr](http://www.e-cordiam.fr)



Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.

# SEVIKAR®

Olmésartan médoxomil - amlodipine  
Comprimé pelliculé

20 mg / 5 mg

40 mg / 5 mg

40 mg / 10 mg

3  
dosages

## Une solution synergique pour plus de puissance



SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg et 40 mg/10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Olmésartan médoxomil 20 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine), olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) ou olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg (13,888 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) par comprimé pelliculé.

**DONNEES CLINIQUES\*. Indications thérapeutiques.** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.

**Posologie et mode d'administration\*. Posologie.** Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau).

Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour. **Adultes.** Un comprimé par jour. SEVIKAR® 20 mg/5 mg, comprimé pelliculé : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par

20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls. SEVIKAR® 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 20 mg/5 mg. SEVIKAR® 40 mg/10 mg, comprimé pelliculé : patients dont

la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 40 mg/5 mg. Adaptation progressive de la dose de chacun des composants recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. **Sujets âgés (65 ans et plus).** **Insuffisance rénale. Insuffisance hépatique. Population**

**pédiatrique. Mode d'administration. Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients. 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse. Insuffisance hépatique sévère et obstruction des voies biliaires. En raison de la présence d'amlodipine, SEVIKAR® est également contre-indiqué chez les patients

présentant : une hypotension sévère, un choc (y compris un choc cardiogénique), une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade), une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë.

**Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\*. Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée. Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Hypertension rénovasculaire. Insuffisance rénale et transplantation rénale. Insuffisance hépatique. Hyperkaliémie. Lithium. Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Hyperaldostéronisme primaire. Insuffisance cardiaque. Différences ethniques. Sujets âgés. Grossesse. Autres précautions. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\*. Associations déconseillées.** Médicaments modifiant la kaliémie. Lithium. **Grossesse et allaitement\*. Grossesse.** 1<sup>er</sup> trimestre : utilisation déconseillée. 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres : utilisation contre-indiquée.

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse.

**Allaitement.** Utilisation déconseillée. **Fertilité.\* Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\*. Effets indésirables\*.** Fréquents : sensations vertigineuses, fatigue, céphalées, œdème, œdème périphérique, œdème prenant le godet. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). **Surdosage\*. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES\*. Propriétés pharmacodynamiques\*. Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02. Propriétés pharmacocinétiques\*. Données de sécurité préclinique\*. DONNEES PHARMACEUTIQUES\*. Durée de conservation.** 5 ans. **Nature et contenu de l'emballage extérieur. NUMEROS D'AMM.** SEVIKAR® 20 mg/5 mg. 3400938858266 : 30 comprimés. 3400938858495 : 90 comprimés. SEVIKAR® 40 mg/5 mg. 3400938857894 : 30 comprimés. 3400938858037 : 90 comprimés. SEVIKAR® 40 mg/10 mg. 3400938857436 : 30 comprimés. 34009388 57726 : 90 comprimés. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION.** 3 octobre 2008/12 juillet 2013. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** 9 juillet 2014. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. **PRIX.** SEVIKAR® 20 mg/5 mg. 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. SEVIKAR® 40 mg/5 mg. 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. SEVIKAR® 40 mg/10 mg. 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. Remb Séc Soc à 65%. Agréé Coll. **TITULAIRE DE L'AMM/EXPLOITANT.** DAIICHI SANKYO FRANCE SAS - 1, rue Eugène et Armand Peugeot - 92500 Rueil-Malmaison - Standard Tél. : 01 55 62 14 60 - Information Médicale et Pharmacovigilance Tél. : 0 800 00 87 85 (N° vert). SEV/MLA/072014-FR. \*Une information complète est disponible sur le site Internet de l'Ansm (<http://www.ansm.sante.fr>) ou peut être demandée auprès de notre laboratoire.



ourquoi une nouvelle revue ?

Maintenir l'offre des revues de formation médicale continue est une nécessité pour maintenir l'excellence clinique. Les médecins français, et notamment les cardiologues, ont eu la chance de bénéficier au cours des 25 dernières années d'une offre particulièrement riche. C'est un des éléments essentiels qui ont abouti à ce que, sans contrainte, les français soient parmi les meilleurs au monde pour l'adoption des traitements promus par les recommandations des sociétés savantes (ça fait un peu cocorico fanfaron, mais c'est pourtant la réalité !). Les conséquences favorables pour la santé de nos patients ont suivi.

Le modèle économique utilisé jusqu'ici par la plupart des revues reposait avant tout sur le soutien de l'industrie pharmaceutique. Dans le contexte actuel, ce soutien est devenu plus difficile à obtenir et de nombreuses revues ont dû espacer leur rythme de parution ou ont même disparu. À terme, il est certain que le système de financement des revues devra évoluer et que les médecins devront participer volontairement à la prise en charge de leur formation, en y contribuant par leur abonnement. Nous sommes donc bien dans une période de transition, d'autant que se surajoute une problématique partagée par toute la presse : le passage, partiel ou total, à la diffusion par internet et à la lecture sur les outils informatiques de notre quotidien, tablettes, smartphones, et autre écrans.

On pourra donc s'étonner, dans ce contexte délicat, de voir apparaître dans un paysage en partie sinistré, une nouvelle revue centrée sur les maladies cardiovasculaires et les maladies métaboliques qui y sont indissolublement liées. L'objectif de Cordiam est clair : faire le lien entre deux mondes qui se rejoignent au quotidien. Pour cela, nous souhaitons mettre en avant les grandes recommandations consensuelles qui vont éclairer notre pratique, en les regardant si nécessaire avec un œil critique. Mais la pratique médicale ne se limite évidemment pas aux seules recommandations. Cordiam fera aussi le point sur les avancées les plus récentes, à travers les comptes-rendus de congrès et les résultats des grands essais, et tentera d'éclairer les cliniciens face aux choix diagnostiques ou thérapeutiques qui demeurent discutés.

Les entretiens avec les hommes et les femmes qui font nos disciplines nous apporteront une vision plus personnelle, tandis qu'un choix d'images « spectaculaires » ou particulièrement didactiques nous ouvrira des perspectives souvent inattendues. Enfin, plus loin peut-être de nos préoccupations de tous les jours, une rubrique spécifique nous rappellera la place majeure que tient le cœur dans de nombreuses formes d'expression artistique.

L'ensemble du comité de rédaction de la revue, ainsi que toute l'équipe qui y collabore, espèrent répondre ainsi aux besoins des praticiens.

Cordiam ne sera pas immuable : nous attendons de vous de nous aider à la faire évoluer au fil du temps, à travers les suggestions et critiques (bienveillantes !) que vous pourrez nous adresser.

**Nicolas Danchin**  
Rédacteur en chef

**Rédacteur en chef**  
Nicolas Danchin

**Rédacteurs en chef adjoints**  
Michel Farnier  
Paul Valensi

**Comité éditorial**  
Nadia Aissaoui  
Eric Bonnefoy Cudraz  
Serge Boveda  
Bertrand Cariou  
François Carré  
Bernard Charbonnel  
Yves Cottin  
Sébastien Czernichow  
Erwan Donal  
Laurent Fauchier  
Bruno Guerci  
Pascal Gueret  
Yves Juillièrre  
Jean-Yves Le Heuzey  
Jean-François Leclercq  
Pascal Leprince  
Eloi Marijon  
Nicolas Meneveau  
Jean-Luc Monin  
Pascal Poncelet  
Etienne Puymirat  
Alban Redheuil  
Philippe Romejko  
David Rosenbaum

**Coordination médicale**  
Sarah Cohen  
Paule Guimbail

**Responsable numérique**  
Béatrice Borde

**Contact commercial**  
Suzanne Ricard  
Tél. : +33 (0)1 40 88 94 48

**Direction artistique**  
Françoise Genton

Imprimerie : Grafeez  
5, rue Paul Napoléon Roinard  
92 400 Courbevoie



Cordiam est une publication d'Impact Medicom  
Abonnement :  
1 an/10 numéro : 49€  
www.e-cordiam.fr  
CPPAP/ISSN en cours

cordiam@impact-medicom.com  
3-5, bd Paul-Emile Victor  
92523 Neuilly-sur-Seine cedex  
Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20  
Fax : +33 (0)1 46 41 05 21  
SAS au capital de 30 000€

**Directeur de la publication**  
Patricia Lhote

**ÉDITORIAL**3 ..... *Nicolas Danchin***LE POINT SUR...**5 Les recommandations diabète ..... *Nicolas Danchin*9 Les recommandations ESC 2013 en stimulation cardiaque  
et resynchronisation ..... *Laurent Fauchier*14 Le futur du pacemaker à la lumière du passé ..... *Serge Boveda*18 Recommandations sur le traitement des dyslipidémies :  
Europe versus USA ..... *David Rosenbaum***LA PAROLE À**22 Interview ..... *Yves Juillière*24 Interview ..... *Bernard Charbonnel***heART**27 La fontaine Stravinsky ..... *Pascal Gueret***IMAGE DU MOIS**28 Anévrisme géant du septum inter-auriculaire ..... *Jean-Luc Monin***COMMENT FAIT-ON ?**30 Comment je fais... une mesure de la FFR ? ..... *Julien Jeanneteau***QUESTION JURIDIQUE**32 Un défibrillateur dans tous les avions ?  
je vote oui ..... *Jean-François Leclercq*34 Porter secours dans un avion : le risque est-il vraiment  
inconsidéré ? ..... *Frédérique Claudot, Yves Juillière***L'ÉNIGME ECG**36 ..... *Nicolas Combes***ACTUALITÉ 2014**37 Le cœur au centre du débat ..... *Bertrand Cariou***CONGRÈS ESC**38 PARADIGM-HF ..... *Nicolas Danchin*40 SIGNIFY ..... *Sarah Cohen*43 ODYSSEY ..... *Jean-Louis Gayet*45 ATLANTIC ..... *Nicolas Danchin*47 X-VERT ..... *Jean-Louis Gayet***CONGRÈS EASD**49 ..... *Jean-Louis Gayet***ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE**50 ..... *Pierre Attali*



## Les recommandations 2013 de l'ESC, en collaboration avec l'EASD, sur diabète, pré-diabète et maladies cardiovasculaires

Nicolas Danchin, HEGP, Paris - nicolasdanchin@yahoo.fr

**L**es recommandations diffusées à la fin de 2013 et publiées tout récemment<sup>(1)</sup> débutent par un rappel épidémiologique, soulignant que 360 millions de personnes dans le monde étaient atteintes d'un diabète en 2011, dont 95% souffraient d'un diabète de type 2. À ce chiffre, s'ajoute celui de 300 millions de personnes ayant des anomalies du métabolisme glucidique les prédisposant à développer un diabète.

Le diabète survient dans le contexte d'un mode de vie occidentalisé, avec un apport excessif en acides gras saturés, une activité physique insuffisante, l'ensemble conduisant à l'obésité, à l'insulino-résistance puis à l'épuisement des cellules bêta du pancréas et finalement au diabète. L'ensemble de ces facteurs étiologiques, regroupés sous le vocable de « syndrome métabolique » explique que le risque de complications macro-vasculaires existe dès les premiers stades, tandis que les complications micro-vasculaires, essentiellement liées à l'hyperglycémie chronique, se développent plus tardivement, quand le diabète est installé.

Au final, plus de la moitié des décès chez les sujets diabétiques sont d'origine cardiovasculaire.

## II Définitions

LE DIABÈTE DE TYPE 1 est caractérisé par une destruction des cellules bêta du pancréas, aboutissant rapidement à un déficit complet en insuline ; il concerne généralement l'adulte jeune, mais peut aussi se voir chez la personne plus âgée et s'installer plus lentement (diabète auto-immun latent).

LE DIABÈTE DE TYPE 2 est la conséquence de l'insulino-résistance et d'une défaillance des cellules bêta du pancréas ; il survient habituellement chez les adultes d'âge mûr, associé à l'obésité (surtout abdominale) et à la sédentarité.

Avec la progression de l'obésité infantile et de l'adulte jeune, on voit maintenant parfois des diabètes de type 2 survenir chez les adultes jeunes.

LE « PRÉ-DIABÈTE » correspond à l'intolérance au glucose à jeun ou après une charge glucidique. Il correspond à la transition entre un état de normoglycémie et la survenue d'un diabète authentique (Tableau 1).

CRITÈRES DE DÉFINITION DU DIABÈTE		
	Glycémie Seuils plasmatiques	HbA1c ADA et OMS
Intolérance au glucose à jeun	1,10g/L (6,1 mmol/L)	
Intolérance au glucose 3 heures après charge	1,40g/L (7,8 mmol/L)	
Diabète : glycémie à jeun	1,26g/L (7,0 mmol/L)	≥ 6,5 %
Diabète : glycémie 2 heures après charge	2,00g/L (11,1 mmol/L)	

Tableau 1

En pratique, les recommandations pour établir le diagnostic de diabète sont les suivantes (Tableau 2).

RECOMMANDATIONS SUR LES EXAMENS À UTILISER POUR LE DIAGNOSTIC DE DIABÈTE		
	Classe	Niveau
Il est recommandé d'utiliser l'HbA1c et la glycémie à jeun pour diagnostiquer un diabète, ou une épreuve de charge orale, en cas de doute.	I	A
Chez les patients avec une maladie cardiovasculaire connue, il est recommandé de commencer la recherche de diabète par le dosage de l'HbA1c et de la glycémie à jeun, et d'ajouter une épreuve de charge si les données initiales ne sont pas concluantes.	I	A

Tableau 2

# LE POINT SUR...

## Conséquences cardiovasculaires du diabète

Les troubles du métabolisme glucidique s'accompagnent d'anomalies du stress oxydatif, qui jouent un rôle majeur dans le développement des complications micro- et macro-vasculaires.

L'accumulation de radicaux libres dans la paroi artérielle entraîne des phénomènes inflammatoires locaux qui peuvent persister après normalisation de la glycémie : cette « mémoire métabolique » explique que la prévention du risque cardiovasculaire chez le sujet diabétique nécessite d'aller au-delà de la simple équilibration de la glycémie. Enfin, le diabète s'accompagne d'anomalies marquées des différentes phases de la fonction plaquettaire, avec une hyperréactivité plaquettaire notable.

L'ensemble de ces anomalies vasculaires liées au diabète font que les patients diabétiques doivent tous être considérés comme à haut risque ou très haut risque cardiovasculaire, en fonction de l'existence d'autres facteurs de risque ou d'atteinte des organes cibles (recommandation de classe IIa, par consensus).

## Prévention des maladies cardiovasculaires chez le diabétique

### Mode de vie

Les recommandations actuelles prennent acte des incertitudes scientifiques qui existent en la matière. Elles proposent une ligne de conduite générale avec des incitations à « bien faire », plus qu'une attitude répressive (Tableau 3).

### Contrôle glycémique

Les recommandations soulignent l'importance d'une approche individualisée, cherchant à la fois à obtenir un bon contrôle glycémique et à éviter les hypoglycémies. Les études randomisées ont en effet montré qu'un bon contrôle de la glycémie permet de réduire les complications micro-vasculaires, mais aussi, à long terme les atteintes macro-vasculaires.

Le contrôle de la glycémie doit être d'autant plus strict que le sujet est jeune et sans comorbidités. Le choix des traitements hypoglycémisants n'est abordé que brièvement, car il est traité de façon spécifique dans les recommandations de l'EASD (Tableau 4).

OCTOBRE 2014

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS DU MODE DE VIE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES		
	Classe	Niveau
Il est recommandé pour toutes les personnes diabétiques ou avec intolérance au glucose d'arrêter de fumer, en proposant un soutien structuré pour obtenir le sevrage.	I	A
Pour la prévention du diabète de type 2 et le contrôle du diabète, les apports alimentaires en graisses doivent être < 35 %, avec < 10 % d'acides gras saturés et > 10 % d'acides gras mono-insaturés.	I	A
Pour la prévention du diabète de type 2 et le contrôle du diabète, un apport alimentaire de fibres de plus de 40 g/jour (ou 20 g / 1000 Kcal/jour) est recommandé.	I	A
Tous les régimes hypocaloriques peuvent être recommandés pour diminuer un poids excessif chez les diabétiques.	I	B
Les suppléments vitaminiques ou en micronutriments ne sont pas recommandés pour prévenir le risque de diabète ou le risque cardiovasculaire chez les diabétiques.	III	B
Pour la prévention du diabète de type 2 et le contrôle du diabète, et pour la prévention cardiovasculaire chez les sujets diabétiques, une activité physique modérée à vigoureuse d'au moins 150 minutes par semaine est recommandée.	I	A
L'exercice aérobie, comme l'entraînement en résistance dynamique, mais surtout leur association sont recommandés pour la prévention du diabète de type 2 et le contrôle du diabète.	I	A

Tableau 3

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE		
	Classe	Niveau
Il est recommandé d'individualiser le traitement hypoglycémiant, en fonction de la durée du diabète, des comorbidités et de l'âge.	I	C
Il est recommandé d'appliquer un contrôle strict de la glycémie (HbA1c < 7,0 %) pour diminuer le risque de complication micro-vasculaire, dans le diabète de type 1 et de type 2.	I	A
Il faut envisager une cible d'HbA1c ≤ 7,0% pour prévenir les atteintes cardiovasculaires dans le diabète de type 1 et de type 2.	IIa	C
Pour optimiser le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 1, il est recommandé d'utiliser une insuline basale, avec des contrôles fréquents de la glycémie.	I	A
La metformine doit être envisagée comme traitement de première ligne chez les sujets diabétiques de type 2, après évaluation de la fonction rénale.	IIa	B

Tableau 4

## Pression artérielle

Il est souhaitable que la pression artérielle soit < 140/85 mmHg. Pour ce faire, il est habituellement nécessaire d'utiliser des associations thérapeutiques. Chez les patients ayant une néphropathie se traduisant par une protéinurie, une pression systolique < 130 mm Hg peut être souhaitable, sous réserve qu'elle soit bien tolérée. Tous les antihypertenseurs peuvent être employés, avec une préférence pour les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC et ARA2) lorsqu'existe une protéinurie (Tableau 5).

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE		
	Classe	Niveau
Il est recommandé de traiter les patients diabétiques et hypertendus de façon individualisée, avec l'objectif d'une pression < 140/85 mm Hg.	I	A
Les associations d'antihypertenseurs sont recommandées.	I	A
Il est recommandé d'utiliser un IEC ou un ARA2, particulièrement lorsqu'existe une protéinurie ou une microalbuminurie.	I	A
L'administration simultanée de 2 bloqueurs du système rénine angiotensine est déconseillée.	III	B

Tableau 5

## II Dyslipidémie

Le diabète de type 2 s'accompagne d'une dyslipidémie caractérisée notamment par une augmentation des triglycérides et un niveau de HDL bas.

Les statines diminuent le risque cardiovasculaire des sujets diabétiques : dans une méta-analyse portant sur 18.686 sujets, le risque de décès (toute cause) est diminué de 9% et celui d'accident cardiovasculaire de 21%.

L'efficacité des statines est retrouvée également chez des sujets diabétiques de type 1, ayant une moyenne d'âge de 55 ans ; il n'y a pas d'essai thérapeutique spécifique avec les statines chez les diabétiques de type 1 plus jeunes.

Les statines sont généralement bien tolérées ; dans une méta-analyse portant sur 91.140 participants, le traitement est cependant associé à une augmentation de 9% du risque d'apparition d'un diabète, en

particulier lorsque le traitement par statine est intensif. La balance bénéfique/risque reste cependant très en faveur du traitement par statines.

Des analyses secondaires des études ACCORD et FIELD, trouvent une réduction des événements cardiovasculaires associée au traitement par fenofibrate, chez les patients ayant des triglycérides élevés (> 2,04 g/L) et un HDL bas (< 0,34 g/L).

En revanche, les stratégies médicamenteuses destinées à augmenter le HDL sont inefficaces et les recommandations insistent sur l'importance d'un mode de vie adapté à cet égard.

Enfin, les recommandations soulignent l'absence de preuve d'un bénéfice cardiovasculaire d'une supplémentation en oméga-3 chez les sujets diabétiques (Tableau 6).

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE		
	Classe	Niveau
Le traitement par statines est recommandé avec un objectif de LDL < 0,70 g/L ou une réduction d'au moins 50 % du LDL chez les sujets diabétiques de type 1 ou de type 2 à très haut risque (maladie cardiovasculaire, atteinte rénale, au moins un facteur de risque supplémentaire ou atteinte d'un organe cible).	I	A
Le traitement par statines est recommandé avec un objectif de LDL < 1,00 g/L chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque (sans facteur de risque associé et sans atteinte d'un organe cible).	I	A
Le traitement par statines peut être envisagé chez les sujets diabétiques de type 1 à haut risque, quel que soit le niveau de LDL initial.	IIb	C
On peut envisager un objectif secondaire de non-HDL cholestérol < 1,00 g/L chez les patients diabétiques à très haut risque et < 1,30 g/L chez ceux à haut risque.	IIb	C
L'intensification du traitement par statines doit être envisagé avant d'y associer un traitement par ezetimibe.	IIa	C
L'utilisation de médicaments augmentant le HDL n'est pas recommandée.	III	A

Tableau 6

# LE POINT SUR...

## II Fonction plaquettaire

Les recommandations insistent sur le manque de preuves d'efficacité probantes de l'aspirine chez les diabétiques en prévention primaire.

Pour ce qui est des inhibiteurs du P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) il est souligné qu'il n'y a pas de preuve d'une plus ou moins grande efficacité chez les sujets diabétiques que chez les non diabétiques (Tableau 7).

## II Approche multifactorielle

L'évaluation globale du risque cardiovasculaire, prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque, est souhaitable.

Les objectifs pour les principaux facteurs de risque sont résumés dans le tableau suivant :

GLOBALEMENT	
Facteurs de risques	Objectifs
Pression artérielle	< 140/85 mmHg (si néphropathie < 130 mm Hg)
LDL-cholestérol	Très haut risque : < 0,70 g/L ou baisse de 50% du LDL Haut risque < 1,00 g/L
Antiagrégants plaquettaires	Patients avec maladie cardiovasculaire : aspirine 75-160 mg/j
Tabac Tabagisme passif	Arrêt impératif Aucun
Activité physique	Modérée à vigoureuse ≥ 150 minutes par semaine
Poids	Stabilisation du poids chez les patients diabétiques en surpoids ou obèses, par contrôle de l'équilibre calorique. Baisse de poids chez les sujets avec intolérance au glucose pour prévenir l'apparition d'un diabète de type 2.
Régime alimentaire : - Apport lipidique total - Graisses saturées - Acides gras monoinsaturés - Apport de fibres	< 35 % < 10 % < 10 % > 40 g/j (ou 20 g / 1000 Kcal / j)

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES TRAITEMENTS ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE		
	Classe	Niveau
L'aspirine n'est pas recommandée chez les patients diabétiques à faible risque cardiovasculaire.	III	A
Un traitement antiagrégant peut être envisagé en prévention primaire chez les diabétiques à haut risque, au cas par cas.	IIb	C
L'aspirine à la dose de 75-160 mg/j est recommandée en prévention secondaire chez les diabétiques.	I	A
Un inhibiteur du P2Y12 est recommandé chez les patients diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu pour une durée d'un an et après angioplastie pour une durée en fonction du type de stent. Chez les patients ayant une angioplastie pour un syndrome coronaire aigu, le prasugrel et le ticagrelor doivent être utilisés préférentiellement.	I	A
Le clopidogrel est recommandé comme traitement antiagrégant, en cas d'intolérance à l'aspirine.	I	B

Tableau 7

L'auteur déclare avoir les liens d'intérêts suivants  
Bourses de recherche : Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-aventis, Servier, and The Medicines Company  
Honoraires pour conférences ou honoraires de consultance : Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, MSD-Schering, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier and The Medicines Company

### RÉFÉRENCE

(1) Ryden L et al. *Eur Heart J.* 2013 ; 34 : 3035-87

La seconde partie  
des recommandations traitera  
plus spécifiquement de la prise  
en charge de la maladie coronaire  
chez les sujets diabétiques...  
à suivre !





## Les recommandations ESC 2013 en stimulation cardiaque et resynchronisation

Laurent Fauchier, CHU Trousseau, Tours - [lfau@univ-tours.fr](mailto:lfau@univ-tours.fr)

**L**es dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour la stimulation cardiaque et la resynchronisation ont été publiées en juin 2013 (avec 3 rédacteurs et 4 relecteurs français). Nous en faisons ici un résumé non exhaustif. Elles tiennent compte de nouveaux résultats dans différents groupes de patients avec syncope et de nouvelles informations dans le domaine de la resynchronisation <sup>(1)</sup>.

### Stimulation conventionnelle antibradycardique

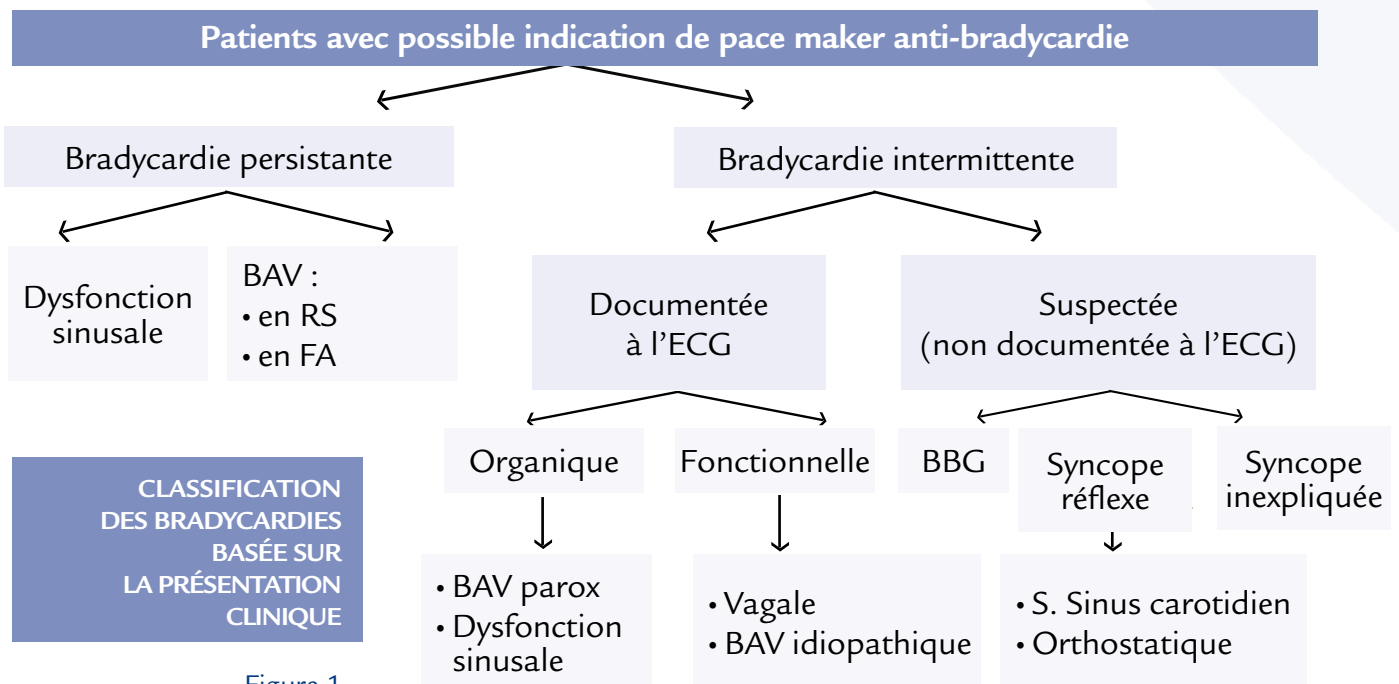


Figure 1

Une des nouveautés importantes dans la représentation tient à la différenciation entre les bradycardies permanentes, intermittentes ou suspectées (Figure 1). Cet élément clinique est ajouté à toutes les précédentes classifications et étiologies des bradycardies (par dysfonction sinusale ou bloc auriculo-ventriculaire) pour aider aux prises de décisions (Tableaux 1, 2 et 3).

Pour les bradycardies persistantes ou intermittentes, on retiendra les indications de pacemaker de niveau 1 pour les blocs atrioventriculaires du 3<sup>ème</sup> degré ou 2<sup>ème</sup> degré à partir du Mobitz 2. Les pauses asymptomatiques de plus de 6 secondes par dysfonction sinusale ou par bloc AV sont maintenant des indications de stimulation retenues avec un niveau 2a.

# LE POINT SUR...

INDICATIONS DE PACEMAKER EN CAS DE BRADYCARDIE PERSISTANTE		
Recommandations	Classe	Niveau
<b>Dysfonction sinusale</b> Pacemaker indiqué quand les symptômes peuvent clairement être attribués à une bradycardie.	I	B
<b>Dysfonction sinusale</b> Pacemaker peut être indiqué quand les symptômes sont probablement dus à une bradycardie, même si la preuve n'est pas certaine.	IIb	C
<b>Dysfonction sinusale</b> Pacemaker non indiqué pour les patients avec bradycardie sinusale asymptomatique ou de cause réversible.	III	C
<b>Bloc AV acquis</b> Pacemaker indiqué pour les patients avec bloc AV du III° ou II° de type 2 indépendamment des symptômes.	I	C
<b>Bloc AV acquis</b> Pacemaker doit être envisagé pour les patients avec bloc AV II° de type 1 (LW) créant des symptômes ou localisé en intra- ou infra-hissien à l'EEP.	IIa	C
<b>Bloc AV acquis</b> Pacemaker non indiqué pour les patients avec bloc AV de cause réversible.	III	C

Tableau 1

INDICATIONS DE PACEMAKER EN CAS DE BRADYCARDIE INTERMITTENTE DOCUMENTÉE À L'ECC		
Recommandations	Classe	Niveau
<b>Dysfonction sinusale (dont maladie rythmique auriculaire)</b> Pacemaker indiqué pour les patients avec documentation de bradycardie symptomatique par dysfonction sinusale.	I	B
<b>Bloc AV intermittent/paroxystique (dont FA avec conduction AV lente)</b> Pacemaker indiqué pour les patients avec bloc AV intermittent /paroxystique du III° ou II°.	I	C
<b>Syncope réflexe avec asystolie</b> Pacemaker à envisager pour les patients ≥ 40 ans avec syncopes réflexes récurrentes et imprévisibles et pause documentée symptomatique par arrêt sinusal ou bloc AV ou la combinaison des 2.	IIa	B
<b>Pauses asymptomatiques (sinusales ou par bloc AV)</b> Pacemaker à envisager pour les patients avec antécédent de syncopes et pause documentée asymptomatique > 6s par arrêt sinusal ou bloc AV.	IIa	C
<b>Bloc AV acquis</b> Pacemaker non indiqué pour les causes réversibles de bradycardie.	III	C

Tableau 2

Pour les bradycardies non documentées mais suspectées, on retiendra entre autres choses l'indication de pacemaker de niveau 1 pour les blocs de branche alternant, qu'ils soient ou non symptomatiques. Par ailleurs, il est proposé de réaliser une exploration électrophysiologique en cas de syncope inexpliquée avec bloc de branche (qu'il soit gauche ou droit) et d'implanter un stimulateur cardiaque si cette exploration est anormale.

INDICATIONS DE PACEMAKER EN CAS DE BRADYCARDIE RÉFLEXE ET/OU NON DOCUMENTÉE À L'ECC		
Recommandations	Classe	Niveau
<b>Syncope par syndrome du sinus carotidien</b> Pacemaker indiqué pour les patients avec syndrome du sinus carotidien, composante cardioinhibitrice dominante et syncopes réflexes récurrentes et imprévisibles.	I	B
<b>Syncopes avec réponse cardioinhibitrice au test d'inclinaison</b> Pacemaker peut être indiqué pour les patients avec réponse cardioinhibitrice au test d'inclinaison avec syncopes réflexes récurrentes et imprévisibles et âge > 40 ans après échec des alternatives de traitement.	IIb	B
<b>Syncope sans composante cardioinhibitrice au test d'inclinaison</b> Pacemaker non indiqué en l'absence de composante cardioinhibitrice.	III	B
<b>Syncope inexpliquée et test à l'ATP positif</b> Pacemaker peut être utile pour diminuer les récurrences de syncopes.	IIb	B
<b>Syncope inexpliquée</b> Pacemaker non indiqué pour les patients avec syncope inexpliquée sans preuve de bradycardie ou trouble de conduction.	III	C
<b>Chutes inexpliquées</b> Pacemaker non indiqué pour les patients avec chutes inexpliquées.	III	B
<b>BB, syncope inexpliquée et exploration EP anormale</b> Pacemaker indiqué si syncope, BB et exploration EP anormale définie par HV ≥ 70 ms, ou II ou III° bloc His-Purkinje à la stimulation atriale croissante ou lors test pharmacologique.	I	B
<b>BB alternant</b> Pacemaker indiqué pour les patients avec BB alternant avec ou sans symptômes.	I	C
<b>BB, syncope inexpliquée sans diagnostic lors des investigations</b> Pacemaker peut être envisagé pour certains patients avec syncope inexpliquée et BB.	IIb	B
<b>BB asymptomatique</b> Pacemaker non indiqué pour BB chez les patients asymptomatiques.	III	B

Tableau 3

Le lecteur trouvera dans le texte complet des arbres décisionnels dont un pour la prise en charge des syncopes inexpliquées en fonction de la FEVG et/ou de la présence d'un BBG, et un autre sur le mode de stimulation optimal simple ou double chambre, asservi ou non à l'effort, et avec ou sans algorithme pour privilégier la conduction ventriculaire spontanée. Ils sont basés sur les résultats des essais cliniques de morbi-mortalité ayant comparé ces modes de stimulation (Tableau 4).

## Stimulation biventriculaire pour resynchronisation dans l'insuffisance cardiaque

Les résultats de nouveaux essais cliniques depuis les précédentes recommandations ont en grande partie concerné les thérapeutiques de resynchronisation (CRT) par stimulation biventriculaire.

Le niveau de recommandation le plus élevé pour ce traitement concerne les patients avec fraction d'éjection basse, bloc de branche gauche et durée de QRS à plus de 150 ms, maintenant étendu aux patients avec insuffisance cardiaque modérée NYHA II.

Le profil des patients le plus à même de bénéficier de la CRT est représenté sur la figure 2.

Les niveaux de recommandations sont un peu plus bas pour les patients avec QRS à plus de 150 ms sans bloc de branche gauche (classe 2 A) et pour les patients avec durée de QRS entre 120 et 150 ms (classe 2 B) (Tableau 5).

COMPARAISON DES MODES DE STIMULATION DOUBLE OU SIMPLE CHAMBRE	
Critère d'évaluation	Bénéfice du DDD sur VI
Mortalité	Pas de bénéfice
AVC, embolie	Bénéfice (dans meta-analysis seulement)
Fibrillation atriale	Bénéfice
IC et hospitalisation pour IC	Pas de bénéfice
Capacité d'exercice	Bénéfice
Syndrome du pacemaker	Bénéfice
Capacités fonctionnelles	Pas de bénéfice
Qualité de vie	Variable
Complications	Plus de complications avec DDD

Tableau 4



### INDICATIONS DE RESYNCHRONISATION (CRT) POUR LES PATIENTS EN RYTHME SINUSAL

#### Ampleur du bénéfice avec la CRT

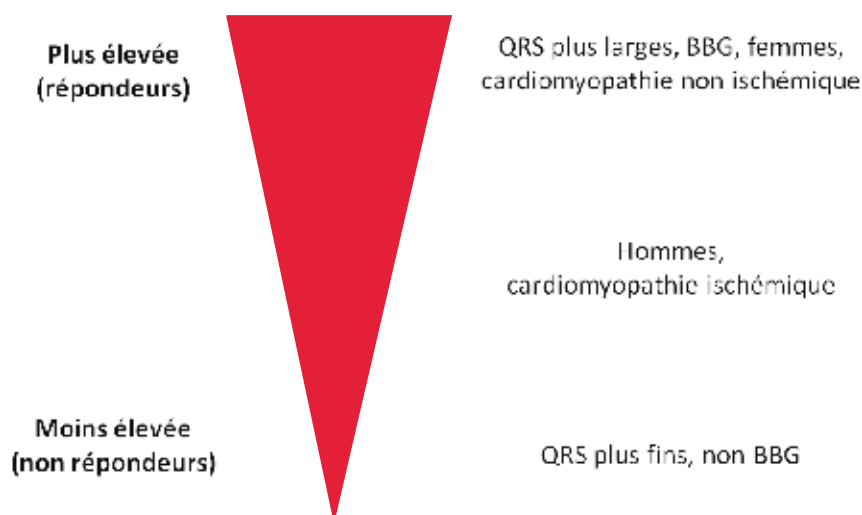


Figure 2

# LE POINT SUR...

INDICATIONS DE THÉRAPIE AVEC RESYNCHRONISATION CARDIAQUE (CRT) PAR STIMULATION BIVENTRICULAIRE		
Recommandations	Classe	Niveau
<b>Patients en rythme sinusal</b>		
<b>BBG et QRS &gt; 150 ms :</b> CRT recommandée chez les patients avec IC chronique et FEVG ≤ 35% en classe NYHA II malgré un traitement médical adéquat.	I	A
<b>BBG et QRS 120-150 ms :</b> CRT à envisager pour les patients avec IC chronique et FEVG ≤ 35% en classe NYHA II malgré un traitement médical adéquat.	I	B
<b>Non-BBG et QRS &gt; 150 ms :</b> CRT à envisager pour les patients avec IC chronique et FEVG ≤ 35% en classe NYHA II malgré un traitement médical adéquat.	IIa	B
<b>Non-BBG et QRS 120-150 ms :</b> CRT peut être envisagée pour les patients avec IC chronique et FEVG ≤ 35% en classe NYHA II malgré un traitement médical adéquat.	IIb	B
<b>QRS &lt; 120 ms :</b> CRT non recommandée pour les patients avec IC chronique avec QRS < 120 ms.	III	B
<b>Patients avec fibrillation atriale</b>		
<b>Patients avec IC, QRS large et FEVG diminuée :</b> • CRT doit être envisagée pour les patients avec IC, QRS ≥ 120 ms et FEVG ≤ 35% en classe NYHA III malgré un traitement médical adéquat, avec si possible une stimulation biventriculaire proche de 100%.	IIa	B
• L'ablation du noeud AV doit être réalisée en cas de stimulation biventriculaire insuffisante.	IIa	B
<b>Patients avec FC non contrôlée, candidats à l'ablation du noeud AV :</b> CRT doit être envisagée pour les patients avec FEVG diminuée, candidats à l'ablation du noeud AV pour le contrôle de la FC.	IIa	B
<b>Upgrade ou indication conventionnelle de PM associée à une IC</b>		
Upgrade d'un pacemaker/DAI conventionnel indiqué pour les patients avec IC, FEVG < 35% et pourcentage élevé de stimulation ventriculaire en classe NYHA III malgré un traitement médical adéquat.	I	B
Implantation "de novo" de CRT à envisager pour les patients avec IC, FEVG diminuée et prévision d'un taux de stimulation ventriculaire élevé, en vue de diminuer le risque d'aggravation de l'IC.	IIa	B

Tableau 5

Il a été tenu compte des résultats de l'étude Block-HF publiée en 2013 montrant l'intérêt d'une resynchronisation pour les patients avec IC et nécessitant une stimulation pour une indication conventionnelle antibradycardique, malgré les complications liées à la procédure.

La recommandation IIa s'explique possiblement par le bénéfice clinique relativement limité et les difficultés à envisager compte tenu de la population large des patients âgés qui pourraient être concernés, le niveau de preuve B étant justifié par l'attente des résultats de l'étude BIOPACE pour confirmation. L'absence d'indication de resynchronisation pour les patients à QRS fins est rappelée et se trouve renforcée par les derniers résultats de l'étude Echo-CRT.

DAI POUR LES PATIENTS AVEC INDICATION DE CRT		
Résultats comparant CRT-D et CRT-P en prévention primaire :		
	CRT-D	CRT-P
Réduction de mortalité	Niveau de preuve similaire mais CRT-D un peu meilleur	Niveau de preuve similaire mais CRT-P un peu moins efficace
Taux de complications	Plus élevé	Plus bas
Coûts	Plus élevés	Plus bas
Décision clinique entre CRT-P et CRT-D en prévention primaire :		
En faveur du CRT-D	En faveur du CRT-P	
Espérance de vie >1 an	IC avancée	
IC stable en classe NYHA II	Insuffisance rénale sévère ou dialyse	
Cardiopathie ischémique (score de risque MADIT bas ou moyen)	Autres comorbidités majeures	
Absence de comorbidité	Fragilité	
	Cachexie	

Tableau 6

Ces nouvelles recommandations essaient de répondre à des dilemmes cliniques fréquents comme le choix entre CRT-D ou CRT-P.

Des tableaux avec des critères cliniques de bon sens orientent ainsi vers la possibilité de stimulation bi-ventriculaire sans défibrillateur (DAI), lorsque l'insuffisance cardiaque est plus sévère, chez des patients plus âgés, sans cardiopathie ischémique, et/ou avec une espérance de vie plus basse.

Ces recommandations ont été rédigées et discutées dans un souci de simplicité avec une valeur importante au jugement clinique pour les situations où il n'y a pas de consensus formel (Tableau 6).

Plutôt que de se limiter de manière laconique à attribuer un niveau 2 de recommandations intermédiaires, les intervenants ont essayé d'expliquer les divergences de point de vue et les dilemmes expliquant l'absence d'avis formel sur certains sujets.

## Les autres éléments de ces recommandations

Une des nouveautés dans ces recommandations concerne les conditions de réalisation d'examen d'IRM chez les patients porteurs de stimulateurs/DAI, du fait des nouveaux matériels avec compatibilité IRM élargie (Tableau 7).

Outre des éléments utiles pour la prise en charge de situations particulières, allant de la phase aiguë de l'infarctus aux maladies rares telles que les dystrophies musculaires, les cardiomyopathies hypertrophiques, les cytopathies mitochondriales ou les syndromes de QT long, on retiendra à la fin de ces recommandations les considérations sur la prise en charge par suivi à distance (recommandation IIa, niveau de preuve A) à la suite des essais publiés ces dernières années.

IRM CHEZ LES PATIENTS AVEC PROTHÈSES CARDIAQUES ÉLECTRIQUES		
Recommandations	Classe	Niveau
<b>Prothèses électriques conventionnelles</b> une IRM 1.5 T peut être réalisée avec un risque faible de complications si des précautions appropriées sont prises (cf infra).	IIb	B
<b>Prothèses électriques IRM compatibles</b> une IRM 1.5 T peut être réalisée de manière sûre en suivant les instructions du constructeur.	IIa	B
<b>Prothèses électriques conventionnelles</b>	<b>Prothèses électriques IRM compatibles</b>	
	Selon les conditions du constructeur :	
Un monitoring par personnel qualifié pendant l'IRM est essentiel.	Un monitoring par personnel qualifié pendant l'IRM est essentiel.	
Contre-indiquer les patients avec sondes <6 semaines et ceux avec sondes épicaudiques ou abandonnées.	Contre-indiquer les patients avec sondes <6 semaines et ceux avec sondes épicaudiques ou abandonnées.	
Programmer un mode asynchrone pour les patients dépendants du PM.	Programmation automatique par un appareil externe activé par le médecin.	
À l'inverse, utiliser un mode inhibé pour les patients non stimulodépendants afin d'éviter une stimulation inappropriée due à une interférence électromagnétique.		
Désactiver autres fonctions du pacemaker.		
Désactiver monitoring et thérapies des arythmies (ATP/choc).		
Reprogrammer l'appareil immédiatement après IRM.	Reprogrammer l'appareil immédiatement après IRM.	

Tableau 7

### RÉFÉRENCE

(1) Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O.-A, Cleland J, Deharo J.-C, Delgado V, Elliott P.-M, Gorenek B, Israel C.-W, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas P.-E. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013;34:2281-329.



## Le futur du pacemaker à la lumière du passé

Serge Boveda, Clinique Pasteur, Toulouse - sboveda@clinique-pasteur.com

### Stimuler les cœurs : le début d'une success-story !

La première conférence internationale concernant la stimulation cardiaque fut organisée en Septembre 1958, aux États-Unis, par l'Institut Rockefeller. Un total de 24 ingénieurs, chirurgiens et cardiologues participèrent à cet événement fondateur.

Les représentants de l'industrie, absents de cette première réunion de pionniers, la plupart des innovations furent alors rapportées par de petites équipes de chercheurs au sein d'hôpitaux universitaires.

Pourtant, dès 1958, des questions cruciales étaient déjà posées (1) :

- La stimulation serait-elle possible chez des patients ayant une maladie cardiaque chronique ?
- Comment les stimulateurs pourraient-ils être inhibés automatiquement en cas d'activité cardiaque spontanée ?
- La miniaturisation du générateur et son implantation à l'intérieur du corps étaient-elles possibles ?
- Quelle était la fréquence de stimulation cardiaque idéale et comment cela pourrait-il être modifié après l'implantation du générateur ?
- La détection atriale et le respect de la séquence auriculo-ventriculaire étaient également des préoccupations majeures.

Cette entreprise fascinante (Figure 1) avait pourtant déjà débuté bien plus tôt, dès 1871, avec la stimulation de cœurs d'animaux par Steinert. Un an plus tard, Greene fit de même chez l'homme. Puis en 1889, John McWilliam, professeur à l'Université d'Aberdeen, publia « ... la stimulation électrique répétée doit être utilisée pour maintenir le rythme cardiaque chez les patients souffrant de bradycardie... » (2).

#### DATES CLÉS DANS L'HISTOIRE DE LA STIMULATION CARDIAQUE

- 1952 Zoll PB — Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electrical stimulation [3]
- 1958 Elmquist R, Senning A — An implantable pacemaker for the heart [6]
- 1969 Berkovits BV et al. — Bifocal demand pacing [10]
- 1994 Cazeau S et al. — Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy [18]
- 2014 Reddy VY et al. — Permanent Leadless Cardiac Pacing [20]

Tableau 1

Cependant, tout a véritablement démarré en 1952 (Tableau 1) lorsque Paul M. Zoll du Beth Israël Hospital de Boston décrivit comment il avait ressuscité un patient en arrêt cardiaque en utilisant des électrodes sous-cutanées liées à un générateur externe (3).

Durant les années 1950, plusieurs hôpitaux se sont ainsi dotés de stimulateurs cardiaques externes. De fait, la stimulation cardiaque externe temporaire pour la réanimation en urgence était la principale modalité dont pouvaient bénéficier les patients jusqu'en 1957. Cette année-là, C. Walton Lillehei et ses collègues, de l'Université du Minnesota franchirent une première étape en suturant la partie distale d'une électrode sur le myocarde du ventricule droit, tandis que l'autre extrémité était reliée à un générateur à travers la paroi thoracique, chez un patient porteur d'un bloc auriculo-ventriculaire complet postopératoire (4).

Si les premiers générateurs externes étaient encombrants, ils furent bientôt miniaturisés pour permettre aux patients de les emmener partout avec eux (Figure 1).

Cette même année 1957, un groupe de chercheurs européens conçut un générateur qui pouvait être inhibé quand il détectait des complexes QRS spontanés.

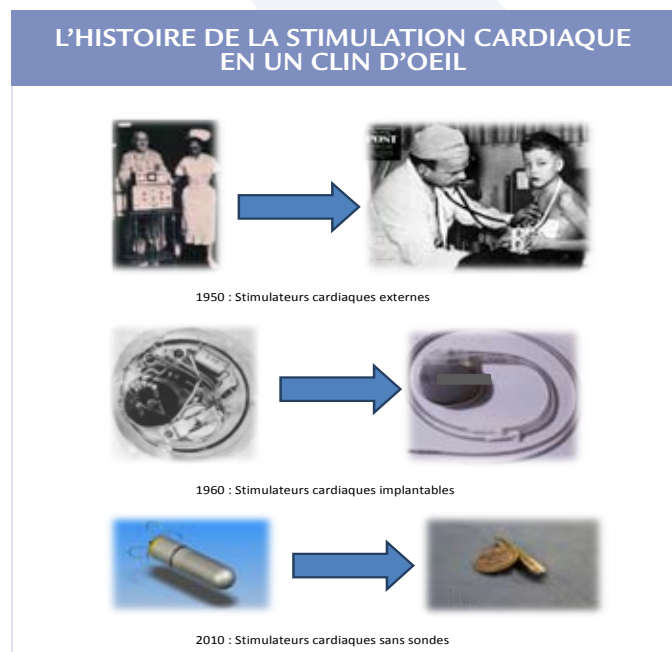


Figure 1

En 1958, deux patients de l'hôpital Montefiore à New York reçurent un stimulateur cardiaque avec un boîtier externe et une sonde placée pour la première fois par voie veineuse endocardique dans le ventricule droit. Pourtant, malgré ces progrès rapides, Parsonnet et Bernstein déclaraient la même année : « ... Personne n'a montré que la stimulation cardiaque pourrait contribuer régulièrement à sauver des vies... » (1).

En Septembre 1958, lors de la première conférence internationale sur la stimulation cardiaque, Zoll présentait une cohorte de plus de 100 patients qui avaient bénéficié de cette technique.

À l'hôpital Montefiore, Furman avait pu stimuler un patient pendant 23 jours en continu, puis par intermittence, pendant au total 96 jours (5). Plusieurs groupes de chercheurs de l'époque travaillaient également sur des stimulateurs implantables asynchrones (VOO) conçus pour la stimulation cardiaque chronique.

En 1959, malgré leur absence, faute d'invitation, à la conférence de l'Institut Rockefeller de l'année précédente, les équipes de Senning et son collègue Elmqvist en Suède (6) et de Chardack associé à Greatbatch aux États-Unis (7) réalisaient, en parallèle, la première implantation complète (générateur et sonde) d'un stimulateur cardiaque chez l'homme : **le stimulateur totalement implantable venait alors de naître...**

Depuis ces glorieuses années 1950, le stimulateur cardiaque a constamment évolué (Tableau 1).

- Les années 1960 ont été consacrées à la miniaturisation (Figure 1) du générateur (initialement implanté par voie abdominale) et à l'amélioration de sa longévité grâce à des batteries au lithium (8).
- Les années 1970 ont vu naître les stimulateurs double chambre (DDD) (9, 10).
- Les années 1980 apportèrent l'asservissement du stimulateur cardiaque à l'activité physique du patient (VIR, DDDR) (11, 12).
- Les années 1990 ont permis d'implanter de plus petits boîtiers, avec une plus grande longévité (environ 7 ans), des algorithmes sophistiqués tels que les systèmes de repli (DDD à VIR) en cas de fibrillation auriculaire paroxystique, les délais AV adaptables et les hystérésis. Dans le même temps, les programmeurs devenaient également plus puissants et faciles à utiliser.
- Les années 2000 / 2010 ont vu l'avènement de la resynchronisation cardiaque et du suivi à distance des prothèses implantables avec la télécardiologie.

## || Resynchronisation cardiaque : stimuler, mais pas seulement...

L'une des évolutions majeures de la stimulation cardiaque a eu lieu à la fin du siècle dernier, avec le développement de la resynchronisation. Cette technique a permis pour la première fois de stimuler le ventricule gauche par l'intermédiaire du sinus coronaire afin de traiter les patients insuffisants cardiaques réfractaires aux traitements conventionnels. L'idée de la stimulation biventriculaire ou resynchronisation cardiaque est venue d'une série d'études animales réalisées à la fin des années 1980 et au début des années 1990. Déjà, en 1986 Burkhoff et collègues démontraient que la pression ventriculaire gauche diminuait de façon linéaire en fonction de l'augmentation de la durée du QRS (13). Les effets hémodynamiques du bloc de branche gauche dans l'insuffisance cardiaque chronique comprennent la diminution de la fraction d'éjection, la réduction du débit cardiaque, de la pression artérielle moyenne et de la  $dP/dt$  (14, 15). Suite à l'étude de Burkhoff, Lattuca et ses collègues (16) émirent l'hypothèse que la stimulation simultanée du ventricule gauche et du ventricule droit permettrait de diminuer la durée de QRS et d'augmenter la fonction contractile en réduisant l'asynchronisme intraventriculaire.

Ces systèmes de stimulation furent initialement implantés par thoracotomie au moyen d'une sonde épicaudique. Cette approche fut cependant associée à une morbidité importante et à un risque significatif de mortalité. Des travaux ultérieurs ont alors permis de comprendre que le sinus coronaire pouvait fournir une approche alternative à la stimulation du ventricule gauche par une de ses branches. Yee (17), ainsi que Daubert, Cazeau et Ritter (18) furent parmi les premiers à mettre au point cette technique et à prouver sa faisabilité et son efficacité. Au cours des deux dernières décennies, la resynchronisation cardiaque a évolué du concept initial à l'application clinique en routine.

## || Le stimulateur sans sonde : une rupture technologique

Les sondes sont depuis toujours le talon d'Achille de la stimulation cardiaque. En effet, les complications liées aux sondes sont nombreuses : déplacement de sonde, pneumothorax, perforation, thrombose veineuse et embolie, rupture des sondes, hématome nécessitant une ré-intervention, extériorisation et infections. Par ailleurs, le risque d'infection augmente considérablement à chaque changement de boîtier, c'est-à-dire tous les 7 ans environ. Ainsi, l'absence de sonde laisse penser qu'il y aurait moins de complications.

# LE POINT SUR...

Cette amélioration, dès 1970 (19), Joseph William Spickler l'avait imaginée avec un système miniature sans sonde: une simple capsule située au contact du myocarde. A l'époque, l'évolution technologique ne lui avait pas permis de voir aboutir son projet. Ces dernières années, les constructeurs ont pu surmonter ce défi technique et les premières capsules ont été implantées chez l'homme tout récemment avec des résultats extrêmement prometteurs (20).

Ce stimulateur sans sonde est « un système tout-en-un » : la capsule comprend l'électronique, la batterie et la sonde. L'implantation est réalisée à l'aide d'un cathéter orientable, introduit par la veine fémorale, qui permet la progression du stimulateur jusqu'à la pointe du ventricule droit. Ainsi, la mise en place de ce système s'apparente davantage à un acte de rythmologie interventionnelle, qu'à une intervention chirurgicale. Il n'y a donc plus de cicatrice visible après l'intervention. On peut imaginer par ailleurs que ces dispositifs pourront être implantés à titre ambulatoire. Pour un des deux appareils actuellement disponibles, la capsule pèse deux grammes environ, pour un volume de 0,8 ml, avec une longévité de 7 à 10 ans. Il s'agit d'un stimulateur VVIR avec un accéléromètre, disposant de toutes les fonctions diagnostiques. Il est également IRM compatible et programmable après l'intervention. Pour l'instant, seuls des stimulateurs simple chambre (VVIR) sans sonde sont disponibles. Les ingénieurs travaillent sur la conception de stimulateurs double chambre et bi-ventriculaires. Pour cela, il faut qu'il y ait plusieurs capsules qui puissent communiquer entre elles, chacun de ces dispositifs ayant une forme et une fonction différentes. Le défi ultime sera la possibilité de positionner une ou plusieurs capsules dans le ventricule gauche, afin de permettre une délivrance optimale du traitement par resynchronisation chez l'insuffisant cardiaque. Des systèmes dotés de microcentrales permettant de récupérer de l'énergie produite par les battements du cœur sont également à l'étude. Ainsi, tout cela pourrait fonctionner de façon autonome entre les différentes capsules mises en place au niveau de l'oreillette, du ventricule droit et du ventricule gauche. Parallèlement, il est probable que dans un futur proche ces stimulateurs pourront être encore plus miniaturisés. En dehors de ces évolutions techniques à venir, quelques questions restent en suspens. Les plus importantes d'entre elles concernent le risque de migration dans la circulation, mais également l'évolution à long terme, la fibrose et la possibilité de récupérer si nécessaire ces stimulateurs, par exemple en cas de changements itératifs, ou d'infection, même si celle-ci paraît beaucoup moins probable qu'avec les dispositifs conventionnels.

## II Que nous réserve l'avenir ?

La stimulation cardiaque a rapidement évolué en un peu plus de 50 ans, grâce aux progrès de l'électronique, de l'informatique, des nanotechnologies et de la médecine. Les ingénieurs et les cardiologues se sont lancés le défi de reproduire, aussi fidèlement que possible, le cycle cardiaque physiologique et l'activité mécanique des ventricules droit et gauche. Un pas important vient d'être franchi avec l'implantation chez l'homme du stimulateur sans sonde (20).

Les futurs stimulateurs seront donc très probablement sans sonde, intégrant bien entendu tous les algorithmes actuels, la resynchronisation des deux ventricules, possiblement en plusieurs sites et peut-être même la possibilité de délivrer des substances pharmacologiques in situ. En outre, ces appareils pourront également intégrer des capteurs permettant de « monitoriser » l'état physiologique et hémodynamique d'un patient dans le but de délivrer le traitement électrique et/ou pharmacologique le plus approprié afin d'optimiser les performances du myocarde.

Toutes ces fonctions pourront être surveillées et possiblement modifiées par le suivi à distance des appareils, aujourd'hui intégré dans la pratique courante. On peut aussi imaginer que dans l'avenir, les progrès se poursuivront vers une miniaturisation plus poussée et une augmentation de la longévité, mais aussi certainement vers la recherche de nouveaux matériaux bio-compatibles ou encore, vers l'évolution ultime que serait la thérapie cellulaire ou le « pacemaker biologique ».

## II Et l'aventure continue...

La recherche dans le domaine de la stimulation cardiaque a été particulièrement active depuis ses premiers pas, à partir de la deuxième moitié du siècle dernier et pendant toutes ces décennies, avec des enjeux médico-économiques majeurs.

Les progrès à accomplir restent encore importants et il y a fort à parier que nous serons encore longtemps surpris par l'évolution de ces fascinants petits boîtiers, devenus maintenant capsules métalliques...

Pour combien de temps ?...

Liens d'intérêt déclaré par l'auteur : consultant Medtronic, Boston Scientific et Sorin Group.

### RÉFÉRENCES

- (1) Jeffrey K. *The next step in cardiac pacing: the view from 1958.* *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992 Jun; 15(6):961-7
- (2) Bloomfield P, Boon NA. *A century of cardiac pacing.* *BMJ.* 1989 Feb 11;298(6670):343-4
- (3) Zoll PM. *Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation.* *N Engl J Med* 1952; 247:768-771
- (4) Allen P, Lillehei CW. *Use of induced cardiac arrest in open heart surgery.* *Minnesota Med* 1957; 40:672-676
- (5) Furman S, Robinson G. *Stimulation of the ventricular endocardial surface in control of complete heart block.* *Ann Surg* 1959; 150:841-845

OCTOBRE 2014



## LE STIMULATEUR SANS SONDE, ÉTAPE INTERMÉDIAIRE VERS LE STIMULATEUR BIOLOGIQUE

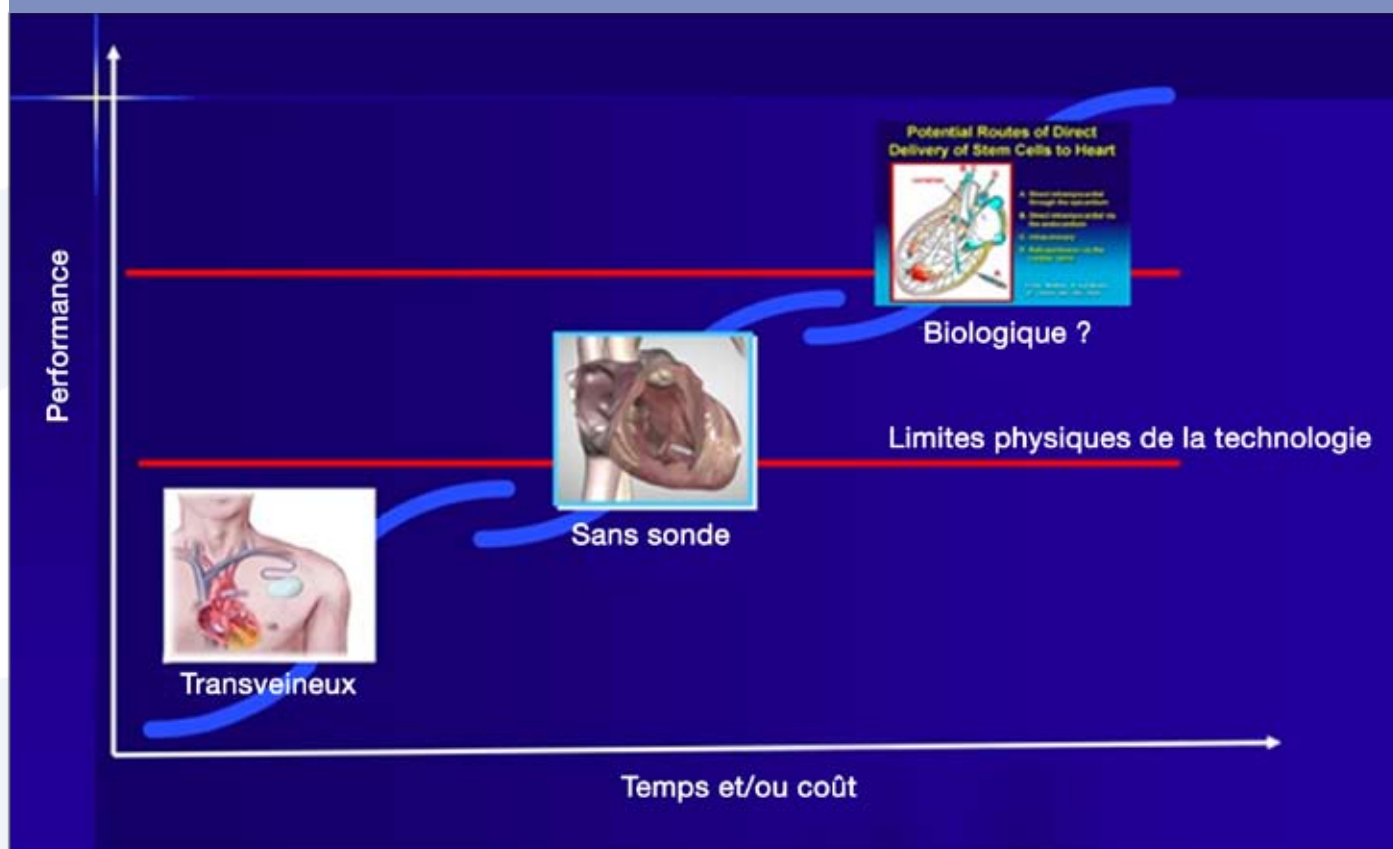


Figure 2

### RÉFÉRENCES

- (1) Jeffrey K. The next step in cardiac pacing: the view from 1958. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992 Jun; 15(6):961-7
- (2) Bloomfield P, Boon NA. A century of cardiac pacing. *BMJ.* 1989 Feb 11;298(6670):343-4
- (3) Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med* 1952; 247:768-771
- (4) Allen P, Lillehei CW. Use of induced cardiac arrest in open heart surgery. *Minnesota Med* 1957; 40:672-676
- (5) Furman S, Robinson G. Stimulation of the ventricular endocardial surface in control of complete heart block. *Ann Surg* 1959; 150:841-845
- (6) Elmqvist R, Senning A. An implantable pacemaker for the heart. In:CN Smyth (ed.): *Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris 24-27 June 1959.* London, Iliffe & Sons, 1960, pp. 253-254
- (7) Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W. A transistorized, self contained implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery* 1960; 48:643-654
- (8) Schneider A, Moser J, Webb THE, et al. A new high energy density cell with a lithium anode. *Proc US Army Signal Corps Power Sources Conf, Atlantic City, NJ, 1970*
- (9) Nathan DA, Center S, Wu C-Y, et al. An implantable synchronous pacemaker for the long term correction of complete heart block. *Circulation* 1963; 27:682-685
- (10) Berkovits BV, Castellanos A Jr, Lemberg L. Bifocal demand pacing. *Circulation*, 1969; 40 (suppl.): III44
- (11) Donaldson RM, Rickards AF. Rate responsive pacing using the evoked QT principle. A physiological alternative to atrial synchronous pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1983 Nov; 6(6):1344-9
- (12) Shapland JE, MacCarter D, Tockman B, Knudson M. Physiologic benefits of rate responsiveness. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1983 Mar; 6(2 Pt 2):329-32
- (13) Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986;251:H428-H435
- (14) Ziao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-447
- (15) Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: Effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.*2000; 35(5): 1221-7
- (16) Lattuca JJ, Cohen TJ, Mower MM. Biventricular pacing to improve cardiac hemodynamics. *Clin Rev* 1990;38:882A
- (17) Saxon LA, Boehmer JP, Hummels H, et al., for the VIGOR CHF and VENTAK CHF Investigators. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: Two prospective randomized trials. *Am J Cardiol* 1999;83:120D-123D
- (18) Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Munder O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.*1994 Nov; 17(11 Pt 2):1974-9
- (19) Spickler JW et al. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiology* 1970; 3(3-4):325-331
- (20) Reddy VY, Knops RE, Sperzel J et al. Permanent Leadless Cardiac Pacing: Results of the LEADLESS Trial. *Circulation* 2014 Apr 8;129(14):1466-71



# Recommandations sur le traitement des dyslipidémies : Europe versus USA

David Rosenbaum, CHU Pitié Salpêtrière, Paris - david.rosenbaum@psl.aphp.fr

**E**n novembre 2013, l'ACC et l'AHA ont publié de nouvelles recommandations sur le traitement des dyslipidémies et la diminution du risque cardiovasculaire. Ce document, publié presque 10 ans après les précédentes, a déclenché beaucoup de controverses et semé une certaine confusion en raison de discordances notables avec les recommandations européennes EAS/ESC sur le traitement des dyslipidémies.

Nous allons donc vous guider entre ces 2 documents tout en essayant de ne pas prendre partie en faveur de l'un ou l'autre.

Nous aborderons les différents aspects suivants : méthodologie, qui traiter, que traiter et comment traiter.

## Spectre des recommandations

La première chose remarquable est le fait que les recommandations ACC/AHA sont uniquement basées sur les preuves existantes, c'est à dire exclusivement sur les études randomisées.

Au contraire, les recommandations EAS/ESC ont utilisé un panel de données beaucoup plus large afin de donner des directions pour le traitement de toutes les dyslipidémies (mixtes et hypertriglycéridémies).

En commun, toutes les deux ne considèrent que la réduction du risque cardiovasculaire dans la décision de débuter un traitement hypolipémiant mais étant donné le vaste ensemble de données disponible sur les statines, les recommandations ACC/AHA donnent toute leur part aux statines tandis que celles de l'ESC/EAS abordent d'autres traitements.

Enfin toutes les 2 insistent sur une prise en charge globale, hygiéno-diététique, en partenariat avec le patient.

## II Qui traiter ?

Les deux recommandations considèrent des grandes catégories de patients qui doivent recevoir un traitement hypolipémiant (Tableau 1).

La définition de la maladie athéromateuse est légèrement différente entre les deux. Les recommandations américaines considèrent les événements cliniques tandis que les européennes considèrent en plus la mise en évidence d'un athérome infraclinique.

Par ailleurs, il est à noter que, comme dans les études, les patients insuffisants rénaux chroniques sont exclus du spectre des guidelines ACC/AHA alors qu'ils sont considérés à très haut risque dans les autres. Dans le même ordre d'idée, les facteurs pris en compte dans l'évaluation du risque cardiovasculaire global sont plus nombreux dans les recommandations européennes.

Il existe aussi une discordance dans l'interprétation des niveaux de preuve apportés et dans les recommandations après 75 ans où les recommandations européennes sont moins prescriptives.

Un des points majeur d'évolution par rapport aux anciennes guidelines est le fait de recommander d'initier un traitement médicamenteux chez les patients en prévention primaire dont le risque d'événement est  $> 7,5\%$  à 10 ans alors que les précédentes recommandaient un seuil plus élevé (Tableau 1).

Ce seuil de  $7,5\%$  correspond à un seuil à  $2,5\%$  dans le modèle SCORE utilisé par les recommandations européennes. Mais dans ces dernières, les patients en prévention primaire avec un SCORE à  $2,5\%$  sont considérés comme à risque modéré et doivent bénéficier en premier lieu d'un traitement non médicamenteux pour obtenir un LDL  $< 1,15\text{g/L}$ .

Ainsi on voit que plus de statines seraient prescrites en suivant les recommandations américaines.

Il découle de cet abaissement du seuil que les sujets jeunes à haut risque pourront bénéficier d'une statine plus précocement en raison d'un risque à long terme plus élevé.

## GROUPES À RISQUE ET OBJECTIFS DE TRAITEMENT DANS LES 2 RECOMMANDATIONS

ACC/AHA		EAS/ESC	
Groupe de patients	Traitement recommandé	Groupe de patients	Traitement recommandé
Prévention secondaire	Statine forte dose Si -50% de réduction non obtenue, envisager une association	Prévention secondaire	Obtention d'un LDL < 0,7g/L ou -50%
Diabète (type 1 ou 2) sans maladie athéromateuse mais avec LDL-C entre 0,7 et 1,9 g/l	Haut risque cardiovasculaire : statine forte dose, -50% de LDL-C  Bas risque : statine moyenne dose -30/50% de LDL-C	Diabète (type 1 ou 2) avec atteinte d'un organe cible	Obtention d'un LDL < 0,7g/L ou -50%
Élévation du LDL-C > 1,9g/L	Statine forte dose pour obtention d'une réduction de -50%	Hypercholestérolémie familiale	Obtention d'un LDL < 1g/L ou réduction maximale possible en utilisant des associations d'hypolipémiants
Risque à 10 ans estimé > 7,5% en utilisant le calculateur ACC/AHA	Risque > 7,5% : statine forte dose	Risque SCORE à 10 ans >10% Très haut risque	Obtention d'un LDL < 0,7g/L ou -50%
	Risque entre 5 et 7,5% : statine moyenne dose en début de traitement	Risque SCORE à 10 ans 5-10% Haut risque	Obtention d'un LDL < 1g/L
		Risque SCORE à 10 ans 1-5% Risque modéré	Obtention d'un LDL < 1,15g/L
Risque à moduler avec : - Score calcique - IPS - CRPus		Risque à moduler avec : TG, niveau social, obésité abdominale, Lp(a), hypercholestérolémie familiale, athérome infraclinique, insuffisance rénale, histoire familiale, HDL-C	

Tableau 1

Le mauvais côté est que les personnes âgées de plus de 70 ans devraient toutes, au contraire, prendre une statine en raison du risque à court terme important du fait de leur âge. Cela pose le problème de la polymédication et des effets secondaires des statines dans cette population.



# LE POINT SUR...

## II Que traiter ?

Les deux recommandations sont bien sûr axées sur la réduction du LDL-C et du risque cardiovasculaire. Cependant, les recommandations américaines décrivent spécifiquement le cas de patients à haut risque cardiovasculaire qui doivent recevoir un traitement hypolipémiant quel que soit leur LDL-C.

Par contre les recommandations européennes identifient des patients à risque relativement bas à court terme mais avec des taux de LDL élevés nécessitant un traitement sans prendre en considération le risque cardiovasculaire.

Enfin les recommandations EAS/ESC reconnaissent le rôle potentiel d'autres fractions lipidiques (Cholestérol non HDL, ApoB, HDL bas, lipoprotéines riches en TG, remnants) pour moduler la décision thérapeutique en cas de LDL normal ou limite.

En ce qui concerne le calcul du risque, les recommandations européennes se basent sur le calcul du SCORE et les américaines sur un nouveau calculateur dont l'ambition est d'actualiser Framingham avec des données récentes. En cas de doute, les recommandations américaines proposent de considérer des facteurs additionnels : la CRP us, l'histoire familiale, le score calcique coronaire et l'index de pression systolique.

La fonction rénale, l'IMT carotidienne, l'apoB, la microalbuminurie et la VO2 sont d'utilité incertaine pour eux tandis que d'autres facteurs sont davantage pris en compte dans les recommandations européennes (histoire familiale, obésité, TG, HDL).

## II Comment traiter ?

Dans les deux recommandations, les statines sont bien sûr le traitement de choix pour la réduction du risque cardiovasculaire mais c'est dans leur emploi que les principales différences émergent entre les 2 textes.

En effet, les recommandations ACC/AHA ne conseillent plus de LDL-cible à atteindre mais des réductions relatives du LDL de départ en utilisant des statines à fortes ou moyennes doses.

Ces doses sont issues des molécules testées dans les études randomisées et prises en compte dans la méthodologie d'élaboration du texte.

### STATINES ET DOSES RECOMMANDÉES DANS LES RECOMMANDATIONS ACC/AHA

Forte dose	Rosuvastatine 20mg, Atorvastatine 40 et 80mg	LDL-C : -50%
Moyenne dose	Rosuvastatine 10 mg Atorvastatine 10mg Simvastatine 20 ou 40mg Pravastatine 40mg Fluvastatine 40mg	LDL-C : -30% à -50%

Tableau 2

Dans les groupes à haut risque, il est recommandé d'intensifier le traitement si le % de réduction n'est pas atteint avec les thérapies recommandées aux doses indiquées (Tableau 2).

Par ailleurs le calcul du % de réduction est en lui-même aussi un problème étant donné les variations du LDL-C avec le temps et le fait que certains patients puissent déjà être sous faibles doses de statines au moment de l'intensification du traitement.

Enfin il est recommandé de baisser les doses de statines si le LDL-C tombe en dessous de 0,4g/L à 2 reprises, ce qui ne repose sur aucune étude randomisée et est plutôt en contradiction avec les données de sécurité des études.

Les objectifs de traitement sont résumés dans le [tableau 1](#).

## II Conclusion

Les recommandations américaines sont venues bousculer les notions jusqu'à présent assez uniformes des recommandations du traitement des dyslipidémies au travers de la planète.

Sur le fond, rien n'est remis en cause mais elles posent des questions intéressantes sur la façon dont nous traitons et nous suivons les patients ainsi que sur les forces et les limites de la médecine basée sur les preuves.

L'auteur déclare avoir les liens d'intérêts suivants  
Consultant pour ROCHE (2013) et Novartis (2014)  
Interventions pour MSD Congrès : Daiichi Sankyo, Novartis  
Recherche : investigateur principal d'un projet de recherche clinique financé par AMGEN.

SYNTHÈSE DES POINTS COMMUNS ET DES DIFFÉRENCES ENTRE LES 2 RECOMMANDATIONS	
Recommandations EAS/ESC 2011	Recommandations ACC/AHA 2013
Le LDL-C est un facteur de risque cardiovasculaire majeur	
Les preuves scientifiques ont été systématiquement évaluées	
Une prise en charge globale est nécessaire en partenariat avec le patient	
Un spectre plus large d'études ont été prises en compte La prise en charge de toutes les dyslipidémies à été évoquée	Seules les preuves issues d'études randomisées ont été prises en compte
4 groupes de patients	
Patients insuffisants rénaux considérés comme à très haut risque	Exclusion des patients insuffisants rénaux chroniques
Évènements cliniques + athérome infraclinique	Évènements cliniques
Prise en compte des facteurs de risque additionnels : hyperTG, niveau social, histoire familiale de maladie précoce ou de longévité, élévation de la Lp(a), obésité abdominale, athérome infraclinique, niveau de HDL-C	
Risque calculé selon l'équation SCORE	Calculateur de risque dédié
Prise en compte de modulateurs de risque (IPS, score calcique...) mais différents entre les 2 recommandations	
Le LDL-C est la cible principale	
Recommandation de traitement basée sur le LDL-C et le risque cardiovasculaire	Recommandation de traitement basée uniquement sur le risque cardiovasculaire
Prise en compte et recommandations sur les autres fractions lipidiques	
Les statines sont le traitement du risque cardiovasculaire	
Utilisation libre des statines	Utilisation des statines évaluées dans les études aux doses des études
Objectif de valeur cible de LDL-C	Objectif de réduction relative du LDL-C

Tableau 3





## Yves Juillière, président de la SFC : impliquer les jeunes générations pour participer au dynamisme de la société

*Yves Juillière, CHU Nancy - Brabois - yves.juilliere@wanadoo.fr*

**Y**ves Juillière, professeur au CHU de Nancy a succédé à Albert Hagège à la présidence de la Société Française de Cardiologie. Le dernier Lorrain à avoir occupé ce poste était le Pr Faivre en 1974. Il aborde ses nouvelles fonctions avec dynamisme et confiance. Son objectif essentiel : impliquer davantage les jeunes cardiologues dans les différentes activités de la Société, les faire participer en favorisant leur venue aux réunions des groupes de travail.

### Voulez vous nous rappeler brièvement votre parcours hospitalo universitaire ?

J'ai fait toutes mes études de médecine à Nancy. Interne de cardiologie en 1981, j'ai été nommé PUPH en 1991, j'avais alors 34 ans. Je me suis d'abord initié à la coronarographie /dilatation, et ai eu l'opportunité de compléter ma formation auprès de Patrick Serruys à Rotterdam. Sur les conseils de Monsieur Cherrier, je me suis ensuite orienté vers l'insuffisance cardiaque car nous étions, avec Nicolas Danchin 2 PUPH à faire de la cardiologie interventionnelle. Ayant soutenu ma thèse sur les cardiomyopathies dilatées, j'ai adhéré au groupe Insuffisance Cardiaque et Cardiomyopathies de la SFC dès 1985, puis assuré la présidence de ce groupe de 2000 à 2004 en succédant à Michel Komajda et Michel Desnos.

### Vous avez ainsi occupé des fonctions très tôt au sein de la SFC avant d'accéder à la présidence ?

Je suis entré au CA de la SFC en 2004, en 2006 Jean-Claude Daubert président de SFC, m'a confié la direction de la Commission Recherche Clinique. J'ai intégré le bureau de la SFC en 2010 comme secrétaire général, puis vice président en 2012.

### Vous voici Président pour 2 ans, quelles vont être vos actions prioritaires ?

Les JE SFC sont maintenant le plus grand congrès médical francophone et le deuxième Congrès Européen de Cardiologie après l'ESC. Nous avons eu cette année plus de 8000 participants. C'est une très belle vitrine pour la cardiologie francophone au niveau international. Dans le contexte actuel extrêmement difficile nous nous attacherons à maintenir la qualité et l'audience de cette manifestation. Un autre point me tient particulièrement à cœur : **relancer les réunions des groupes de travail de la SFC** afin que leurs membres soient enclins à travailler ensemble. En effet au fil des années nous sommes arrivés à la tenue d'une seule réunion pour l'année 2013.

J'ai donc décidé qu'il y aurait dès 2014 deux réunions (avril et octobre) et j'espère en 2015 passer à trois (avril, juin et octobre) sachant qu'en janvier au moment des JE les groupes et filiales ont également la possibilité de se retrouver.

Je tiens prioritairement à sensibiliser les jeunes, les encourager et les convaincre de l'importance et de l'intérêt de participer à ces réunions. Pour faciliter leur venue nous avons décidé de prendre en charge une dizaine d'entre eux dans chaque groupe pour leur permettre d'assister à ces réunions. J'envisage et je souhaiterais à terme avoir une réunion dédiée aux jeunes qui présenteraient leurs travaux devant les « anciens ». J'évoquais il y a un instant ma première venue, tout jeune interne, à ces « samedis de la cardio ». J'ai gardé un souvenir ému de ma première présentation devant cette « docte assemblée » et je sais qu'il en est de même pour beaucoup de mes confrères. Au sein de la SFC existe depuis 2008 un groupe des Jeunes Cardiologues en formation qui doit participer à ce dynamisme.

Enfin, je crois qu'il est indispensable d'entreprendre une réorganisation des structures de la SFC. En effet au fil des années la Société est devenue une véritable entreprise, alors qu'elle n'est règlementairement qu'une association loi 1901. Il nous faut davantage de professionnalisme, au niveau juridique en particulier, pour prendre certaines décisions.

## II Votre opinion sur le DPC ?

Le principe est séduisant si l'on se réfère à ce que souhaite le gouvernement.

Les médecins qui vont aller se former et les structures qui organisent les formations sont rémunérés.

Les programmes de DPC ont commencé mais cela va mobiliser des sommes d'argent considérables.

J'ai quelques inquiétudes car cela représente des masses financières très importantes pour les organismes payeurs dans un contexte difficile.

Pour notre discipline nous avons créé avec le syndicat des cardiologues l'ODP2C, *organisme de développement professionnel continu en cardiologie* en associant le CNCH et le CNCF respectant ainsi la parité libérale et hospitalière. Il y a une présidence alternante, ainsi Jean-Marc Davy pour les hospitaliers succède à Patrick Assyag pour les libéraux.

## Vous présidez toujours la commission de la recherche clinique. Quel est le rôle de la SFC pour en assurer la promotion ?

C'est un sujet très important pour la SFC, nous disposons de deux structures différentes.

**La commission de recherche clinique** est là pour promouvoir des études que certains de nos confrères voudraient réaliser et qui ne peuvent obtenir le soutien financier des laboratoires.

La SFC est alors promoteur du projet, nous sommes la structure qui va endosser les responsabilités, nous assurons les démarches auprès des comités de protection des personnes, la CNIL et l'ensemble des déclarations administratives qui sont très contraignantes. Deux personnes à la société sont dédiées à la promotion de la recherche clinique.

C'est un des « plus » de la SFC. Le financement des études peut provenir des bourses attribuées par la SFC ou par la Fondation Cœur et Recherche.

**La commission des registres** présidée par Nicolas Danchin existe depuis 2006.

À ce jour 41 registres ont été entrepris, 23 terminés et 18 en cours avec plus d'un million de malades inclus dans les différents registres.

Ceci a donné lieu à 38 articles dans des revues à comité de lecture ainsi que de nombreuses publications (orales, posters, abstracts).

## Votre « sur-spécialité » étant l'insuffisance cardiaque quel espoir peut apporter le cœur artificiel Carmat ?

Etant donné mon implication dans l'insuffisance cardiaque, j'ai connu l'arrivée des IEC puis des bêta-bloquants, et constaté l'apport de ces thérapeutiques.

En effet, la mortalité diminue à âge égal mais le nombre d'hospitalisations augmente car il y a de plus en plus de gens âgés. Dans le registre de la CNAM en 2009 la moyenne d'âge pour une première hospitalisation est de 80 ans et 70000 patients sont déclarés en insuffisance cardiaque ce qui représente un coût considérable pour la société.

L'intérêt du cœur artificiel CARMAT est évident.

Je trouve remarquable qu'il ait fonctionné plus de 2 mois c'est incontestablement positif chez un patient âgé avec un cœur en bout de course dont tous les organes ont souffert.

On a proposé ce cœur artificiel totalement implanté à un patient qui ne pouvait plus bénéficier d'une transplantation. Mais dans l'avenir il pourra être proposé à des sujets plus jeunes et voir ses indications s'élargir.



Propos recueillis par Paule GUIMBAIL



## Le diabète : la maladie cardio métabolique d'actualité

*Bernard Charbonnel, Université de Nantes  
bernard.charbonnel@univ-nantes.fr*

### L'explosion attendue du diabète : un argument « publicitaire » ou une authentique réalité ?

Il est convenu de dire, depuis plusieurs années maintenant, qu'il existe une véritable « épidémie » de diabète. « L'explosion » dont vous parlez n'est donc pas attendue, elle est déjà là, et ces chiffres épidémiologiques inquiétants vont malheureusement continuer de s'amplifier très vite dans les années qui viennent. L'OMS donnait le chiffre de 300 millions de diabétiques en 2010, environ 6,5 % de la population mondiale, et prévoyait plus de 450 millions de diabétiques en 2030 ! Lorsqu'on voit les chiffres récemment publiés en Chine, il est vraisemblable que ces projections sont en dessous de la réalité.

Ceci étant dit, il est clair que cette « épidémie » est surtout le fait des anciens pays émergents, en parallèle des progrès économiques réalisés dans la plupart d'entre eux. Dans les pays dits développés, dont la France (actuellement plus de 3 millions de diabétiques), il semble exister actuellement un ralentissement de la progression des chiffres de diabète, mais il n'en reste pas moins que les chiffres continuent de progresser.

Les raisons de cette « épidémie » sont connues : occidentalisation du mode de vie, avec ce que cela suppose d'apports alimentaires inappropriés, plutôt dans les classes sociales défavorisées, et de sédentarité, à quoi s'ajoute le vieillissement de la population puisque le diabète, du moins le diabète de type 2, est une maladie d'après la cinquantaine (même si, de plus en plus, dans certains pays où la susceptibilité génétique pour le diabète est élevée, on constate des diabètes de type 2 chez les jeunes, y compris les enfants).

Il est donc faux de parler « d'argument publicitaire », il s'agit au contraire d'attirer l'attention de tous les responsables publics sur une réalité, un grave danger pour la santé, et les finances, publiques.

### Que retenir des 30 dernières années sur le traitement du diabète : les avancées ont-elles été sensibles ?

Depuis la fin des années 70, il n'y a pas eu, pour traiter le diabète, de révolution. Mais il y a eu de nombreuses avancées, chacune apparemment limitée, mais qui, additionnées les unes aux autres, rendent le traitement du diabète en 2014, bien différent et plus efficace qu'il n'était en 1980. Citons, sans pouvoir entrer dans le détail dans le cadre de cette interview :

- **Les progrès de l'insulinothérapie**, pour le diabète de type 1 comme pour le diabète de type 2 : les analogues de l'insuline, qu'il s'agisse des analogues longs, ou des analogues rapides, ont profondément modifié les schémas d'insuline par rapport aux insulines animales mal purifiées d'autrefois. La généralisation des pompes à insuline est également un gros progrès pour les diabétiques de type 1.
- **L'autosurveillance glycémique** est un vrai progrès par rapport à l'autosurveillance urinaire d'il y a 30 ans, du moins pour les malades sous insuline car son intérêt est limité, pour autant qu'il existe, chez les diabétiques de type 2 non insulinotraités.
- Dans le domaine du traitement pharmacologique du diabète de type 2, en dehors de l'insuline, il y a eu nombre de **nouvelles classes thérapeutiques**.

C'est un progrès incontestable, même s'il ne résout pas, loin de là, les difficultés de prise en charge, que d'avoir à disposition une gamme de thérapeutiques hypoglycémiantes (glitazones, incrétines, SGLT2-inhibiteurs...) au-delà des seuls sulfamides et metformine disponibles en 1980. On peut ainsi personnaliser la thérapeutique, et mieux l'adapter aux besoins de chaque patient, ce qui veut dire mieux traiter. En tout cas, les valeurs moyennes de l'HbA1c se sont améliorées dans tous les pays développés, en partie grâce à cette diversification des thérapeutiques disponibles, en partie grâce à une meilleure sensibilisation au problème de santé publique que représente le diabète.



- **Les succès de la chirurgie bariatrique** sont un vrai progrès, même si la place exacte de ce traitement reste à mieux préciser.

- Il y a eu également un progrès considérable dans les connaissances. Sans parler ici des connaissances fondamentales, dans le domaine clinique, il y a maintenant **de nombreuses grandes études d'événements**, ce qui n'était pas le cas en 1980 : le DCCT pour le diabète de type 1, l'UKPDS puis ACCORD, ADVANCE et VADT pour le diabète de type 2.

Ces dernières études soulèvent d'ailleurs finalement plus de questions qu'elles n'en résolvent.

- Au total, l'expérience clinique comme les études épidémiologiques montrent que, du moins en pourcentage, autrement dit en valeur relative, **les complications du diabète, qu'il s'agisse des complications microvasculaires ou cardio-vasculaire, ont considérablement régressé**, grâce aux progrès de la prise en charge, en rapport avec toutes les avancées ci-dessus.

Ce bon chiffre, qui devrait encore s'améliorer dans les années à venir, doit être relativisé en valeur absolue car le chiffre des complications graves augmente, du fait de l'augmentation exponentielle du nombre des diabétiques.

## Le niveau de connaissance de la maladie diabétique par la population générale a-t-il progressé ?

Le niveau de connaissance de la maladie diabétique au niveau du grand public, n'a peut-être pas progressé au sens strict de ce mot, car une vraie connaissance des mécanismes de survenue du diabète reste sommaire, mais ceci n'est pas spécifique au diabète dans le domaine scientifique.

On a un peu tendance, ne serait-ce que parce que c'est le principal message au sujet du diabète dans les médias, à confondre diabète et mauvaise hygiène de vie.

Certes, l'occidentalisation du style de vie favorise les maladies métaboliques mais le diabète va bien au-delà de l'obésité, ne serait-ce qu'à cause de l'importance des facteurs génétiques contrôlant la fonction de la cellule  $\beta$  : **le diabète est avant tout une maladie de la cellule  $\beta$** , autrement dit une pathologie caractérisée par une insuffisance dans la production d'insuline.

Cette maladie de la cellule  $\beta$  entraîne d'autant plus la survenue d'un diabète qu'il existe, avec l'occidentalisation du mode de vie, une résistance à l'insuline en rapport avec l'obésité abdominale et le dépôt de lipides dans des organes où les lipides ne devraient pas être, notamment le foie.

Cette connaissance, un peu technique il est vrai, n'est pas passée dans le grand public.

On aimerait, en matière de communication grand public au sujet du diabète, que soient mieux développés tous les aspects techniques, qui sont essentiels, et qu'on ne parle pas exclusivement, comme c'est trop souvent le cas, des règles d'hygiène de vie, lesquelles sont bien sûr importantes mais s'inscrivent dans une éducation pour la santé qui n'a rien de spécifique vis-à-vis du diabète.

Cela étant dit, si les connaissances restent sommaires, il y a eu une vraie progression de la sensibilité du grand public à la maladie diabétique, on sait que c'est fréquent, on sait que c'est sérieux, on sait qu'il y a de meilleurs traitements qu'autrefois, l'image très négative qu'avait le diabète il y a une quinzaine d'années, liée à son rapport à l'obésité, a tendance à s'estomper.

## La perception par les patients diabétiques de leur maladie a-t-elle changé au fil du temps ?

Il est difficile de répondre globalement à cette question. Tout dépend de chaque individu.

Les diabétiques de type 1, qui sont des jeunes sensibilisés à toute la technologie moderne, ont souvent une perception plus positive de leur maladie qu'autrefois, liée précisément à l'environnement technique « branché » de l'insulinothérapie et de l'autosurveillance glycémique.

Je ne suis pas sûr qu'il y ait une grande évolution de la perception de leur maladie par les patients diabétiques de type 2.

## LA PAROLE À

### Comment voyez-vous l'avenir (enjeux de santé publique, médicaments du futur) ?

L'enjeu de santé publique à moyen terme, en nous limitant à la France, est clairement **un problème de coût** (problème de coût qui se pose d'ailleurs dans tous les pays, mais avec des systèmes de prise en charge très différents d'un pays à l'autre).

La question de l'ALD diabète sera nécessairement posée dans les années à venir, elle est difficile car on voit mal ne pas rembourser les complications, qui justement coûtent très cher, et un non-remboursement, même partiel, du diabète non compliqué ferait passer un message bien négatif en termes de prévention des complications, pour des patients qui, précisément, ne sont pas ceux qui coûtent le plus cher.

On aimerait une amélioration de l'organisation de la prise en charge, on en parle beaucoup en France depuis de nombreuses années, il y a eu les réseaux, il y a eu l'accréditation des équipes d'éducation thérapeutique, il y a actuellement le parcours de soins...

Tout ceci va dans le bon sens, c'est une réflexion nécessaire, certaines initiatives, généralement locales, ont débouché sur quelques progrès ponctuels mais je suis personnellement un peu déçu des maigres résultats de ces innombrables discussions et réunions.

**Une bonne organisation de la prise en charge**, ciblée sur les patients difficiles, représenterait pourtant **un vrai progrès de santé publique** en matière de diabète.

Il n'y a malheureusement pas de nouveaux médicaments en développement dont on peut raisonnablement penser qu'ils seront disponibles dans un futur à moyen terme, simplement l'amélioration à la marge de médicaments existants, en particulier les insulines.

### Si vous aviez une baguette magique, que feriez-vous ?

Je mettrais à la disposition des patients, en priorité bien sûr les diabétiques de type 1, mais aussi les diabétiques de type 2, des cellules  $\beta$  toutes neuves car la déficience des cellules  $\beta$  est finalement la vraie cause du diabète et le vrai traitement serait donc de les remplacer.

C'est ce que fait actuellement la **greffe du pancréas**, dont la greffe d'îlots est un substitut, mais il faut y associer des traitements anti-rejet, qui ont des inconvénients majeurs, ce qui explique que, pour l'essentiel, cette technique soit réservée aux patients en fin de maladie chez qui on greffe le rein. Il y a bien entendu beaucoup d'espoir autour des cellules souches.

L'autre approche est celle du « **pancréas artificiel** », la machine miniaturisée implantée qui calculerait et délivrerait la dose d'insuline nécessaire, au fur et à mesure, sur la base d'une mesure continue de la glycémie. Il y a des progrès, certaines équipes françaises sont d'ailleurs en pointe dans ce domaine...

Pour rejoindre la question précédente sur **les médicaments du futur**, remplacer la cellule  $\beta$  déficiente est évidemment l'approche la plus ambitieuse, sur laquelle travaillent de nombreuses équipes de chercheurs, depuis de très nombreuses années.

Certes, les résultats sont bien lents pour ne pas dire décevants, du moins actuellement. Mais on finira par y arriver...

Propos recueillis par Paule GUIMBAIL



**www.e-cordiam.fr**  
Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

**RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :**

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders



## La fontaine Stravinsky et le cœur de Niki de St Phalle

*Pascal Gueret, CHU Henri Mondor, Créteil - pascal.gueret@hmn.aphp.fr*

**A** côté de Beaubourg, sur les toits de l'IRCAM souterrain, est installée la « fontaine Stravinsky », ou « fontaine des automates », œuvre commune de Niki de Saint Phalle et de Jean Tinguely.

L'origine du projet remonte à 1981 lorsque Pierre Boulez, directeur de « l'Institut Recherche et Coordination Acoustique et Musique » (IRCAM) suggère à Madame Claude Pompidou qui était très amatrice d'art contemporain et à Jacques Chirac, alors Maire de Paris d'agrémenter d'une fontaine la place Stravinsky.

Jean Tinguely qui a été sollicité accepte la proposition du Ministère de la Culture, après avoir posé comme condition de pouvoir travailler en collaboration avec sa femme.

Le projet démarre en 1982 et la fontaine sera inaugurée le 16 mars 1983, soit à 1 semaine près, 70 ans après la création du ballet « le sacre du Printemps » (8 mars 1913) avec le parfum de scandale que nous connaissons.



Les 2 artistes vont illustrer des œuvres dynamiques du musicien en particulier des ballets puisque cette place porte le nom d'Igor Stravinsky, notamment l'Oiseau de feu créé en 1912 et le Sacre du Printemps.

La fontaine comportera 16 sculptures, dont 7 réalisées par Jean Tinguely, 6 par Niki de Saint Phalle et les 3 dernières par le duo. Nombre de ces sculptures sont animées par la force de l'eau et d'autres sont motorisées, créant ainsi une œuvre en perpétuel mouvement.

Les sons émis par les mouvements imprimés aux sculptures évoquent la musique. Située sur une place, lieu traditionnel de rencontre, de repos et de promenade dans la cité, cette composition peut être examinée sous différents angles de vision. Elle représente essentiellement des animaux comme un éléphant bleu ou un perroquet stylisé (l'oiseau de feu) et des symboles comme la corne d'abondance de la vie, le triangle de la mort, les lèvres de l'amour et un cœur facilement identifiable et très caractéristique du style de St Phalle.

L'artiste a beaucoup utilisé le cœur comme mode d'expression et symbole dans son œuvre artistique. On en retrouve sur les cuisses ou les seins des nanas. Ils adoptent tous la même forme, proche des dessins d'enfant ou des graffitis populaires. Celui-ci est de dimensions adaptées au lieu et à celles des autres sculptures. Sa structure est composée de polyester armé de fibres de verre et d'un socle en acier.

Il est peint de couleurs vives et gaies disposées en bandes parallèles. Il est surmonté d'un petit jet d'eau qui participe à la dynamique de l'ensemble. Les réalisations de Tinguely sont assez austères, composées d'acier et peintes en noir alors que, en contraste, celles de Niki sont recouvertes de couleurs vives.

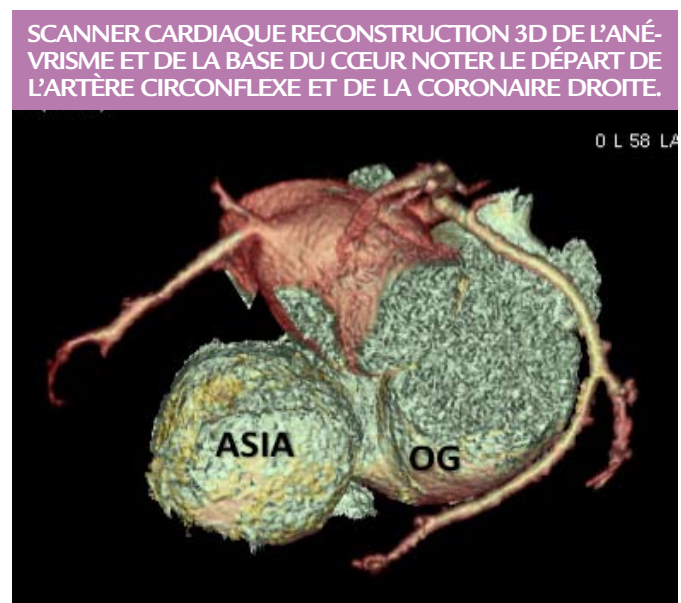
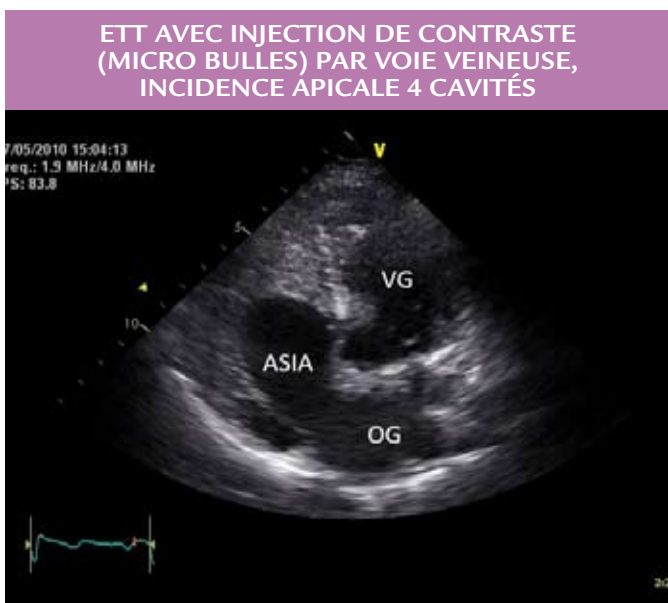
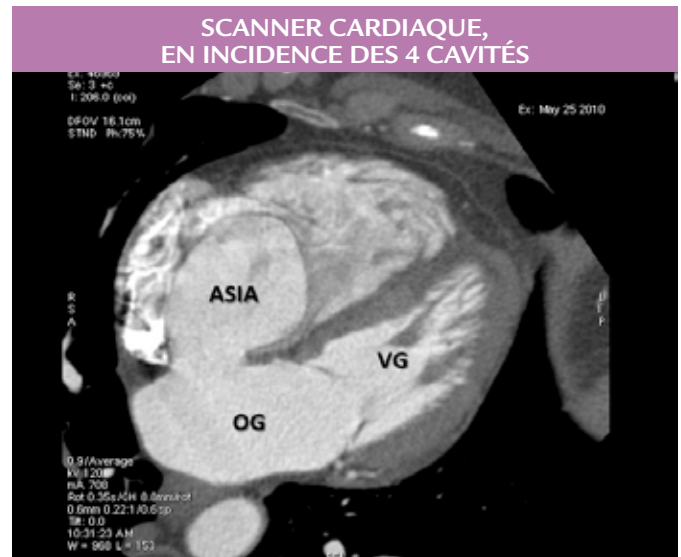
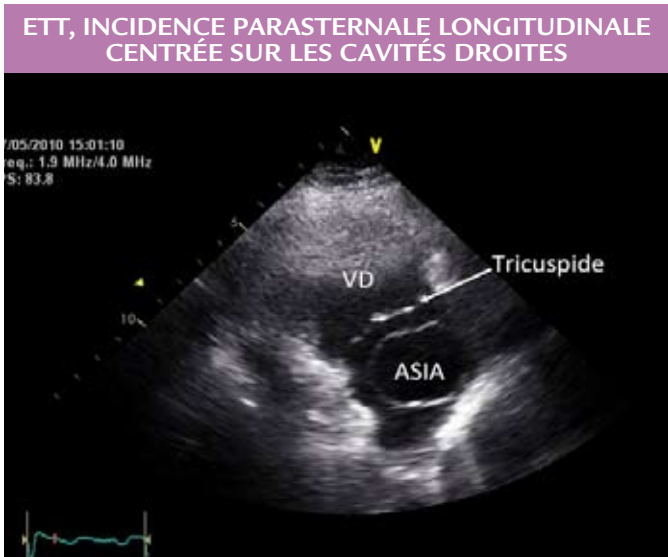
L'œuvre de Niki donne l'impression d'être spontanée, généreuse et gaie à cette époque de sa vie alors que celle de Tinguely est plus cérébrale et scientifique. Dans ce couple de créateurs, Jean est le cerveau et Niki le cœur.



## Anévrisme géant du septum inter-auriculaire

Jean-Luc Monin, CHU Henri Mondor, Créteil - [jean-luc.monin@hmn.aphp.fr](mailto:jean-luc.monin@hmn.aphp.fr)

**U**ne femme de 62 ans nous est adressée pour échographie de stress car elle présente des oppressions thoraciques à l'effort avec lipothymies. L'échographie retrouve une masse arrondie très mobile dans l'oreillette droite (OD), semblant rebondir entre le fond de l'OD et la valve tricuspide, à travers laquelle elle s'enclave en diastole. Le scanner cardiaque confirme la présence d'un anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA) géant s'enclavant dans la valve tricuspide, sans anomalie significative des artères coronaires épiscopales. Compte tenu de la présence de symptômes à l'effort, la patiente est opérée avec résection de l'ASIA sous circulation extra-corporelle et fermeture de la cloison inter-auriculaire par un patch de péricarde. Les suites opératoires notées sont simples et les symptômes disparaissent.





NOUVELLE REVUE  
offre exceptionnelle

ABONNEZ-VOUS VITE à la NOUVELLE REVUE  
dédiée à la CARDIOLOGIE, au DIABÈTE  
et aux MALADIES MÉTABOLIQUES

**10 numéros/an**  
**+ Accès Internet illimité**  
**www.e-cordiam.fr**



## ABONNEMENT À LA REVUE CORDIAM

Bulletin à découper et à renvoyer complété accompagné du règlement à :  
IMPACT MEDICOM 3-5, Bd Paul Émile Victor – 92200 Neuilly-sur-Seine

Contactez-nous : [www.e-cordiam.fr](http://www.e-cordiam.fr) - Tél. : 01 47 22 52 20 - [cordiam-abo@impact-medicom.com](mailto:cordiam-abo@impact-medicom.com)

RAISON SOCIALE : \_\_\_\_\_

CIVILITE : \_\_\_\_\_

NOM : \_\_\_\_\_

PRENOM : \_\_\_\_\_

PRATIQUE :  HOSPITALIÈRE  LIBÉRALE

AUTRE SPÉCIALITÉ : \_\_\_\_\_

EMAIL\* : \_\_\_\_\_

N°RPPS\* : \_\_\_\_\_

N°ADELI\* : \_\_\_\_\_

ÉTUDIANT : joindre une copie de la carte étudiant

ADRESSE : \_\_\_\_\_

CP : \_\_\_\_\_

VILLE : \_\_\_\_\_

TÉL. : \_\_\_\_\_

FAX : \_\_\_\_\_

\* Informations obligatoires

### OFFRE DE LANCEMENT

VOTRE TARIF POUR LA PREMIÈRE ANNÉE D'ABONNEMENT  
(10 numéros) en version PAPIER + NUMÉRIQUE

MÉDECIN : **28€ au lieu de 49€**

ÉTUDIANT : **18€ au lieu de 30€**

HORS France MÉTROPOLITAINE : **40€ au lieu de 70€**

VOTRE RÈGLEMENT PAR :

CHÈQUE à l'ordre d'IMPACT MEDICOM

Carte bancaire Visa

N° : \_\_\_\_\_

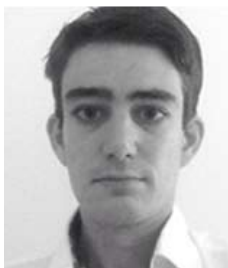
Date d'expiration : \_\_\_\_\_

N°CWV : \_\_\_\_\_ (3 derniers chiffres au dos de votre carte bancaire)

OUI Je m'abonne avec un abonnement à \_\_\_\_\_ €

DATE : \_\_\_\_\_

SIGNATURE : \_\_\_\_\_



## Comment je fais... une mesure de la FFR ?

*J. Jeanneteau, Clinique Saint Joseph, Angers - julienjeanneteau@yahoo.fr*

### II Cas clinique

Un patient de 63 ans, tabagique, présentant une artérite des membres inférieurs, est adressé pour un bilan coronarographique en raison d'un angor d'effort invalidant avec échocardiographie d'effort peu contributive. Le bilan coronarographique met en évidence une atteinte monotronculaire au niveau de l'artère interventriculaire antérieure (IVA). Cette longue lésion de l'IVA débute juste après la première septale est estimée à 50% par le logiciel de quantification (Figure 1).

On notera qu'il s'agit d'une lésion de bifurcation incluant la portion proximale de l'artère diagonale. On décide de réaliser une mesure de FFR au niveau de l'IVA avant de discuter d'une revascularisation.

CORONAROGRAPHIE EN INCIDENCE OBLIQUE ANTERIEURE DROITE 30° - CRANIALE 30°. LÉSION D'ALLURE INTERMÉDIAIRE MAIS LONGUE DE L'IVA, DÉBUTANT JUSTE APRÈS LA PREMIÈRE SEPTALE



Figure 1

### II Rappels sur la FFR

L'acronyme FFR signifie Fractional Flow Reserve. L'objectif de la FFR est d'estimer le rapport entre le débit maximal au niveau du territoire vascularisé par l'artère sténosée et le débit maximal au niveau de ce même territoire si l'artère était normale. Ainsi, si la FFR

est à 0.8, cela signifie qu'il existe une diminution de 20% du débit coronaire maximal du fait de la sténose. Le débit maximal est obtenu lorsque les résistances microvasculaires sont effondrées : pour cela, une hyperhémie est induite par de fortes doses d'adénosine en intra-coronaire. Comme les résistances sont très faibles et équivalentes au cours de cette hyperhémie, le rapport de débits devient alors un rapport de pressions (1).

$$\text{FFR} = \frac{Q \text{ max sténose}}{Q \text{ max normal}}$$
$$\text{FFR} = \frac{[(Pd - Pv)/R \text{ sténose}]}{[(Pa - Pv)/R \text{ normal}]}$$
$$\text{FFR} = Pd/Pa$$

Q max sténose : débit maximal dans le territoire de la sténose

Q max normal : débit maximal dans un territoire normal

Pd : pression en distalité de la sténose

Pa : pression aortique

Pv : pression veineuse centrale, jugée négligeable par rapport aux pressions artérielles

R sténose : résistance vasculaire en hyperhémie dans le territoire de la sténose

R normal : résistance vasculaire en hyperhémie dans un territoire normal

En cas de FFR supérieure à 0.8, il n'y a pas lieu de proposer une revascularisation. L'étude FAME (2) a été la première étude à démontrer qu'en considérant un seuil de 0.8, l'angioplastie guidée par FFR (c'est-à-dire une approche hémodynamique) apportait un bénéfice en terme de morbi-mortalité (critère composite associant décès, infarctus et revascularisation) par rapport à l'angioplastie guidée par la seule évaluation anatomique.

La Société européenne de Cardiologie recommande l'usage de la FFR pour guider la revascularisation myocardique, avec un niveau de recommandation très élevé de classe IA lorsqu'aucun autre test de quantification de l'ischémie n'est réalisable (3-4).

Si l'apport de la FFR dans la stratégie de prise en charge du patient coronarien est indéniable, elle reste cependant encore sous utilisée en France du fait de l'absence de remboursement par la Sécurité Sociale.

## II Mesure de la FFR en pratique

La réalisation de cette mesure est possible dans un cathéter diagnostique 5F.

Avant de débiter la procédure, 1 à 2 mg d'isosorbide dinitrate sont injectés en intra-coronaire afin de lever les résistances épicaudiques (proximales).

Le capteur de pression est positionné dans un premier temps juste à l'extrémité du cathéter guide qui s'abouche dans l'artère coronaire (flèche bleue).

Cela permet de calibrer la pression mesurée à l'extrémité du cathéter guide et celle mesurée par le guide de FFR (qui doivent être égales).

Par la suite, on fait avancer le guide jusqu'à ce que le capteur soit situé en distalité de la coronaire étudiée (flèche rouge). La mesure est alors effectuée, après induction d'une hyperhémie, par injection rapide de 100 à 150 microgrammes d'adénosine (striadyne) en intra-coronaire (Figure 3). Deux mesures concordantes permettent de valider le résultat (très bonne reproductibilité en pratique).

CORONAROGRAPHIE EN INCIDENCE OBLIQUE ANTERIEURE DROITE 30° - CRÂNIALE 30°. L'ADÉNOSINE EST INJECTÉE DANS L'OSTIUM DU TRONC COMMUN AU NIVEAU DU CATHÉTER GUIDE (FLÈCHE BLEUE). LA PRESSION EST MESURÉE AU NIVEAU DU CATHÉTER (DONC EN AMONT DE LA LÉSION), AINSI QU'EN AVAL DE LA STÉNOSE, AU NIVEAU DE LA PARTIE RADIO-OPAQUE DU GUIDE FFR, DANS LA DISTALITÉ DE L'IVA (FLÈCHE ROUGE).

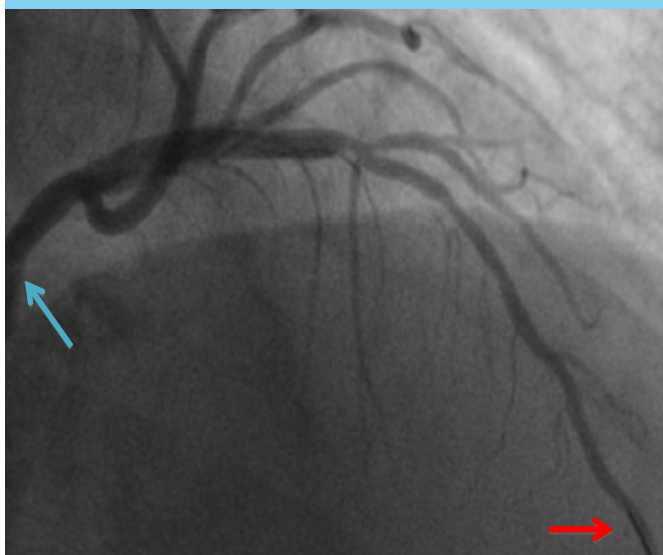


Figure 2

LA FFR EST MESURÉE À 0,76. LA COURBE ROUGE EST LA PRESSION MESURÉE À L'EXTRÉMITÉ DU CATHÉTER (PA, PRESSION AORTIQUE). LA COURBE VERTE EST LA PRESSION MESURÉE EN AVAL DE LA LÉSION PAR LE CAPTEUR SITUÉ SUR LE GUIDE DE FFR (PD, PRESSION DISTALE).

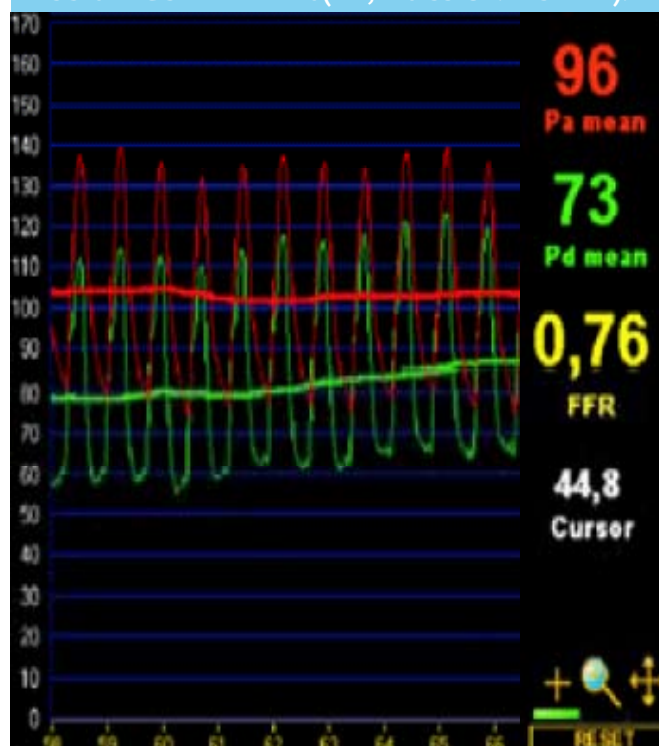


Figure 3

## II Fin du cas clinique

La mesure de FFR étant inférieure à 0.8 (=diminution du débit coronaire maximal > 20% dans le territoire sténosé), il existe une indication de revascularisation sur l'IVA. Une angioplastie de l'artère IVA a été réalisée avec pose d'un stent actif après discussion médico-chirurgicale. Un kissing IVA-diagonale a été nécessaire avec obtention d'un résultat angiographique satisfaisant. Le patient est actuellement asymptomatique.

### RÉFÉRENCE

1. Puymirat E et al. Fractional flow reserve : Concepts, applications and use in France in 2010. *Archives of Cardiovascular Disease* ; 2010 (103) : 615-22.
2. Tonino PA et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009 ;360 :213-24.
3. Wijns W et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;(31)20:2501-55.
4. Montalescot G et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*.2013;34(38):2949-3003.



### Je vote pour un défibrillateur dans tous les avions...

Jean François Leclercq, Paris et Le Chesnay - jf\_lecl@yahoo.fr

#### II Historiette

Je somnolais paisiblement dans le vol de la compagnie chilienne LAN qui m'emmenait à l'île de Pâques quand j'entends en espagnol puis en anglais qu'on demande un médecin. Statistiquement c'est un malaise vagal, et dans un avion plein il y a plusieurs médecins. Je ne bouge pas et effectivement j'en vois passer deux. Mais quand on annonce que le passager va vraiment mal et que l'avion fait demi-tour, je me lève... et vais me présenter à l'arrière.

En arrivant, je vois dans un tiroir ouvert un défibrillateur semi-automatique, d'une marque inconnue.

Quand je décline ma spécialité, les deux confrères (un chilien et un allemand) ont un mouvement de recul et me laissent la place auprès du passager que le personnel de bord a allongé par terre près de la porte de sortie arrière gauche.

C'est un ingénieur allemand de 65 ans, prénomné Siegfried (je vous jure que c'est vrai...).

J'échange quelques mots en anglais avec lui : il est hypertendu sous sartan, et il a depuis une demi-heure une grande douleur médiosthoracique qu'il n'a jamais eu auparavant.

Il est couvert de sueurs, son pouls est rapide à 100 mais bien frappé.

J'attrape un tensiomètre, je le gonfle : je ne trouve pas de tension ?? Je relève la tête et je le vois qui convulse...

Manifestement, il vient de fibriller devant moi. Je commence immédiatement à le masser et je demande le défibrillateur que je viens de voir.

La chef de cabine (une superbe brune aux yeux verts) commence à placer les patches autocollants, je lui indique la position optimale et je la laisse manipuler le bidule que je ne connais pas.

Moins de 30 secondes après elle me dit qu'elle est prête et je lui dis de choquer.

Après le choc je donne 2 coups sur le sternum et... le patient reprend connaissance.

Le diagnostic de FV primaire sur infarctus récent est évident.

Les deux confrères avaient mis en place une perfusion. Il y a des médicaments injectables dans le tiroir. Mais plutôt que de passer une ampoule de ce qui me tombe sous la main (et quoi ? un bêta-bloqueur ? de la TNT ? de toutes façons il n'y a pas de morphine), je préfère me contenter de l'oxygène et du « cocooning » en expliquant au patient de quoi il s'agit et qu'il faut qu'il reste le plus calme possible sans bouger, ce qu'il comprend.

Après 10 minutes de calme, je laisse le patient surveillé par les confrères et la brune aux yeux verts et je demande à parler au commandant de bord : il avait déjà fait demi-tour vers Santiago (il y a 3.500 habitants permanents à l'île de Pâques et bien sûr pas de structure médicale digne de ce nom) mais je lui demande de prévenir le SAMU local pour qu'il nous attende en bout de piste.

Effectivement à notre arrivée une heure plus tard, le collègue local, parfaitement francophone, était là et le prend en charge.

La thrombolyse faite dans le camion entraîne une seconde FV choquée, mais est efficace. Je pense qu'il a eu parfaitement raison car on circule très mal à Santiago qui est une ville moderne et très étendue où le transfert en salle de coro aurait pris pas mal de temps...

Une angioplastie de l'IVA sera faite ultérieurement avec succès.

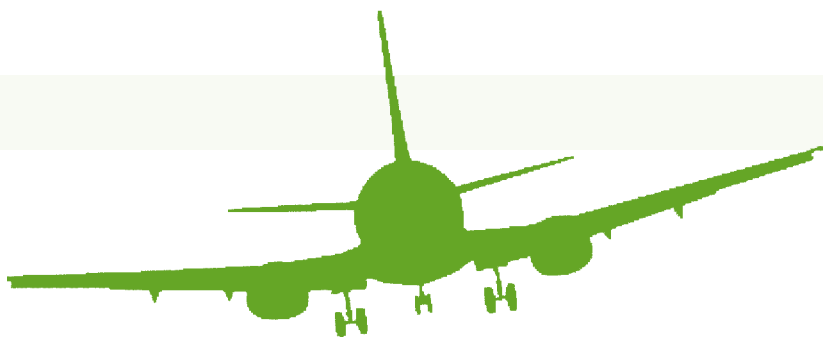
Siegfried a trouvé mon adresse mail en faisant Pubmed à son retour à Hambourg (vive internet !) et m'a donné de ses bonnes nouvelles : il a seulement une petite hypokinésie de la pointe et une FEVG normale.

*En somme, voilà  
une histoire  
toute simple,*

*non ?...*







## II Commentaires

• Tout est dans la formation du personnel de cabine. Je tire mon chapeau à celui de la LAN. Ils avaient sorti le patient de son siège, l'avaient allongé par terre et avaient découvert son thorax avant que je n'arrive. Imaginez un peu le bazar qu'aurait été la réanimation de la FV sur le patient habillé et assis sur son siège près du hublot...

• Je suis sûr que même si elle avait été toute seule à agir, la chef de cabine aurait défibrillé efficacement le patient, peut être simplement un peu moins vite.

• Personnellement sans ECG, sans scope sur le défibrillateur, ça m'a fait une drôle d'impression, ce n'est pas comme d'habitude, on se sent tout nu...

• Je me suis fait argumenter par les anesthésistes de mon établissement qui m'ont traité de dingue parce que selon eux j'avais pris des risques médico-légaux totalement inconsidérés.

Après quelques condamnations de confrères américains, la société savante US d'anesthésie a semble-t-il recommandé à ses membres de surtout rester assis et de ne rien faire dans de tels cas. Je le savais pour les gynécos américains qui ont recommandé il y a déjà plusieurs années de ne pas se mêler d'un accouchement dans un avion. Pour les réanimateurs, je trouve ça quand même un peu violent. Le délit de non-assistance à personne en danger est punissable, a fortiori quand on est compétent dans le domaine.

Alors bien sûr on peut ne pas exhiber sa qualité de médecin et se plonger dans son journal, mais après on risque de ne plus se regarder de la même façon dans la glace le matin.

• Mais surtout, surtout... s'il n'y avait pas eu de défibrillateur semi-automatique... l'histoire aurait sûrement été différente.

Même à trois praticiens à masser pendant une heure, le moins qu'on puisse dire c'est que ce n'était pas gagné pour Siegfried.

***DONC je vote  
pour qu'il y ait  
un défibrillateur  
dans tous les avions  
de ligne.  
Siegfried aussi.  
C'est le cas  
maintenant  
chez Air France-KLM,  
mais pas dans  
toutes les compagnies.  
À moins de 2 000 euros  
l'appareil  
c'est pourtant un budget  
très raisonnable !!!!!***

*Faites circuler...*



## Porter secours dans un avion : le risque est-il vraiment inconsideré ?

Frédérique Claudot\* et Yves Juillière\*\*

**S**elon une étude réalisée du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 octobre 2010 dans 5 compagnies aériennes internationales, il y aurait 1 urgence médicale pour 604 vols commerciaux. Le problème le plus courant serait les syncopes (37,4% des cas), les symptômes respiratoires (12,1%), les nausées et vomissements (9,5%), les symptômes cardiaques (7,7%). Dans 48% des cas, les soins seraient apportés par des médecins présents dans l'avion (1). Alors que vous êtes plus ou moins confortablement installé dans un avion une annonce requiert la présence d'un médecin car une personne vient de faire un malaise. Deux attitudes possibles : la première, répondre à l'appel ; la seconde, s'enfoncer confortablement dans son fauteuil et croiser les doigts pour qu'il y ait un autre médecin dans l'avion ! Devez vous intervenir ? Que risquez vous ?

### Vous avez l'obligation légale d'intervenir

En France, toute personne a l'obligation légale de porter secours ou assistance à une personne en danger ou en péril. C'est l'article 223-6 du Code Pénal qui dispose que « quiconque pouvant empêcher par son action immédiate, sans risque pour lui ou pour les tiers, soit un crime, soit un délit contre l'intégrité corporelle de la personne s'abstient volontairement de le faire est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende.

*Sera puni des mêmes peines quiconque s'abstient volontairement de porter à une personne en péril l'assistance que, sans risque pour lui ou pour les tiers, il pouvait lui prêter soit par son action personnelle, soit en provoquant un secours ».*

#### Conditions de l'infraction

Pour être poursuivi du délit d'abstention volontaire de porter assistance à une personne en péril, il faut :

- Que la personne qui s'est abstenue ait eu connaissance d'un péril imminent,
- Qu'elle ait été en mesure d'agir et qu'elle se soit abstenue volontairement,
- Que son action ne présente pas de danger pour elle ou pour un des tiers,

- Qu'elle ne puisse invoquer une excuse majeure (la maladie, s'occuper d'une autre personne dans une situation qui ne permet pas de différer les soins).

L'obligation de porter secours est renforcée pour les professionnels de santé et les professionnels du secourisme ce qui a pour conséquence de produire une jurisprudence plus sévère à leur encontre. Ainsi, la faute sera retenue à l'encontre d'un médecin que son assistance soit utile ou non, qu'il soit qualifié ou compétent ou non.

En droit américain et canadien, l'obligation de porter secours n'existe pas, sauf obligation antérieure (par exemple le médecin traitant d'un patient a l'obligation de lui porter secours) ou si la personne est responsable de l'état de la victime. En revanche, les Etats-Unis et certaines provinces canadiennes disposent de la « loi du bon samaritain » qui permet une atténuation des risques de poursuite judiciaire en cas d'intervention pour porter secours.

Un médecin américain peut donc se permettre de rester assis et de ne pas se manifester lorsqu'un appel à médecin est lancé dans un avion, mais un médecin français encourt des poursuites pénales parce qu'il aura été dénoncé (il ne faut jamais réviser ses diapositives dans un avion ou un train lorsqu'on part en congrès !... Et il faut éviter de parler « travail » lorsqu'on part en vacances). Il peut également être poursuivi parce qu'une plainte est déposée et / ou qu'une enquête est diligentée, révélant la nature des activités professionnelles des passagers.

### Votre responsabilité peut être engagée que vous interveniez ou non ...

#### Si vous n'intervenez pas

Si vous n'intervenez pas, vous pouvez, on vient de le voir, être poursuivi pour non assistance à personne en danger. Vous engagez également votre responsabilité **disciplinaire**. En effet, le Code de déontologie médicale

(art.9 ou art. R4127-9 du Code de la Santé Publique) dispose que « tout médecin qui se trouve en présence d'un malade ou d'un blessé en péril ou, informé qu'un malade ou un blessé est en péril, doit lui porter assistance ou s'assurer qu'il reçoit les soins nécessaires ».

### Si vous intervenez

Si vous intervenez, votre responsabilité peut également être engagée notamment sur un plan pénal et sur un plan civil.

- **Sur un plan pénal**, vous pouvez être poursuivi pour blessure ou homicide involontaire ou encore pour mise en danger de la vie d'autrui. Des coups et blessures sont considérés comme involontaires lorsque la victime a subi des dommages par une faute d'imprudence, de négligence, d'inattention de la part du médecin. Les peines varient en fonction des dommages causés à la victime : aucune lésion ou blessure 150€ d'amende, ITT de moins de 3 mois 1500€ d'amende, ITT de plus de 3 mois 2ans d'emprisonnement et 30 000€ d'amende enfin, en cas de décès de la victime, 3 ans d'emprisonnement et 45 000€ d'amende.

Ces peines peuvent être aggravées en cas de mise en danger de la vie d'autrui (« *Le fait d'exposer directement autrui à un risque immédiat de mort ou de blessures de nature à entraîner une mutilation ou une infirmité permanente par la violation manifestement délibérée d'une obligation particulière de prudence ou de sécurité imposée par la loi ou le règlement est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende* » art. 223-1 du Code Pénal) par exemple pour un médecin par l'application d'un traitement ou d'un acte inadapté ou contre-indiqué.

- **Sur un plan civil**, la personne à qui vous avez porté secours peut engager votre responsabilité si elle estime que votre action lui a causé un préjudice (par exemple vous lui avez cassé plusieurs côtes lors d'un massage cardiaque) et qu'elle démontre que son préjudice est en lien direct et certain avec une faute que vous avez commise. Si votre responsabilité est retenue, la prise en charge de l'indemnisation du passager sera généralement assurée par l'assurance de la compagnie aérienne qui vous considérera comme un prestataire bénévole ou comme un préposé occasionnel de la compagnie aérienne. En effet, le médecin ayant été « appelé » par un membre de l'équipage de la compagnie est considéré pendant le temps de l'intervention, comme étant « employé » temporairement et occasionnellement par le transporteur aérien.

**Attention !** Si le médecin passager intervient sans avoir été sollicité par le commandant de bord, il sera seul responsable d'un éventuel dommage causé au passager. C'est son assurance personnelle qui interviendra s'il est

en activité libérale. S'il travaille en secteur public et qu'il n'a pas d'assurance personnelle, il ne sera pas « couvert » par l'assurance de l'hôpital s'il est en congé. S'il est en mission (avec un ordre de mission en bonne et due forme) il pourra se prévaloir de l'assurance de son établissement employeur, la prudence suggérant de se renseigner auprès de la direction sur les clauses du contrat d'assurance.

## || Pourquoi pouvez-vous être poursuivi même dans un avion... étranger ?

Schématiquement, le droit qui s'applique dans un aéronef dépend de l'immatriculation de l'appareil et de ce qu'il survole au moment de l'intervention sur le passager malade. Pour éviter un éventuel vide législatif (alors que l'avion survole des eaux internationales par exemple), la Convention de Tokyo précise que l'Etat d'immatriculation de l'appareil est compétent pour connaître les infractions commises et les actes accomplis à bord. Toutefois, la convention précise également que son application n'écarte aucune compétence pénale exercée conformément aux lois nationales. Par exemple, le code pénal français dispose que la loi pénale française est applicable aux crimes et délits commis à bord ou à l'encontre des aéronefs non immatriculés en France si l'auteur ou la victime est de nationalité française, si l'avion atterrit en France, ou si l'avion a été donné en location sans équipage à une personne qui a le siège social de son exploitation, ou à défaut, sa résidence permanente sur le territoire français. Enfin, si la compagnie aérienne avec laquelle vous voyagez est une compagnie française, le droit pénal et le droit civil français s'appliquent.

## || En conclusion :

Selon une formule traditionnelle du conseil de l'ordre des médecins, « un médecin appelé doit toujours se déplacer ». En France, la jurisprudence concernant la poursuite d'un médecin passager qui a porté secours à un autre passager malade est nulle. Médecin un jour, médecin toujours... c'est là une question de responsabilité morale et non de responsabilité juridique !

### RÉFÉRENCE

(1) Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, Tobias AZ, McCarthy CE, Harrington ST, Delbridge TR, aly DM. Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. *N Engl J Med.* 2013 May 30;368(22):2075-83.

\*Frédérique Claudot est avocat au barreau de Nancy, consultante juridique du CHU de Nancy.

\*\*Yves Juillière est professeur des universités en cardiologie à la faculté de médecine de Nancy et expert de cardiologie près de la cour d'appel de Nancy.



Nicolas Combes, Clinique Pasteur, Toulouse  
n.combes@clinique-pasteur.com



**P**atient de 65 ans, cardiopathie hypertensive à fonction systolique préservée. Fibrillation atriale persistante avec ablation extensive 6 mois plus tôt. Consultation de contrôle chez un patient un peu plus essoufflé qu'après l'ablation, sans palpitations. Vous enregistrez l'ECG suivant. Qu'en pensez-vous ?

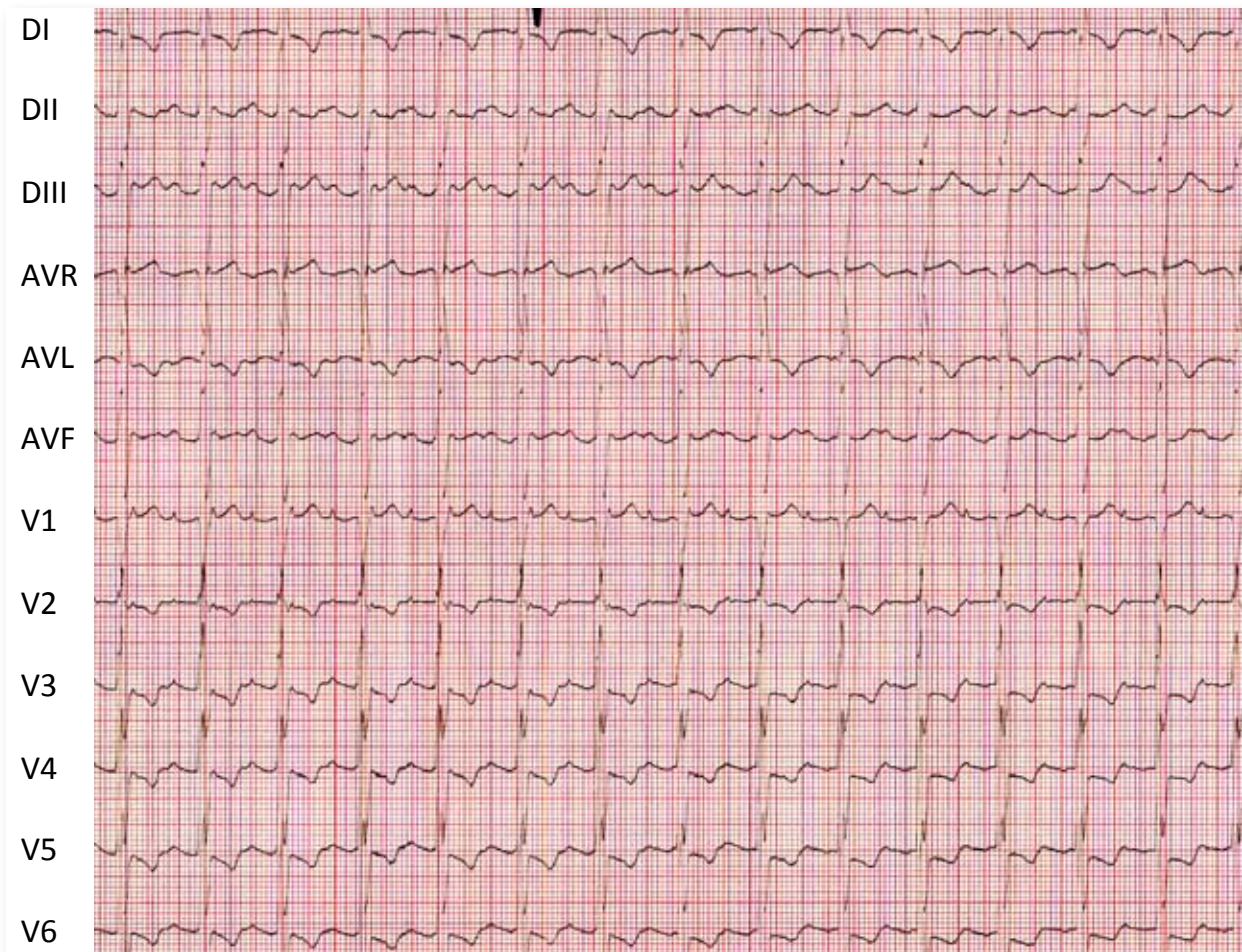
Sur ce tracé, l'analyse rapide pourrait faire penser à une tachycardie sinusale (100bpm), fréquente après une ablation dans l'oreillette gauche par modification de l'activité ganglionnaire parasympathique proche des zones d'ablation.

Ce type de tachycardie peut être symptomatique, durant en général de quelques semaines à quelques

mois et pouvant nécessiter un traitement chronotrope négatif transitoire. L'analyse de l'onde atriale révèle un aspect très atypique pour une onde sinusale : on note une positivité exclusive en V1 évoquant plutôt une origine gauche.

De plus en V2, une encoche est bien visible à la fin de chaque QRS, de même morphologie que l'onde atriale suivant. Nous sommes face à une tachycardie atriale 2/1, plutôt microvoltée.

Cet aspect atypique et le contexte post ablation de fibrillation atriale sont en faveur une réentrée de l'oreillette gauche. On surveillera le comportement à l'effort avec possible conduction ventriculaire rapide pouvant être mal tolérée. Une reprise ablative pourra être discutée en fonction de l'évolution des symptômes et du contrôle fréquentiel.





## Le cœur au centre du débat

Bertrand Cariou, CHU de Nantes INSERM UMR 1087, Nantes  
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

**L**e congrès annuel de la SFD s'est tenu à PARIS du 11 au 14 Mars 2014.

**Lors de ce rendez-vous incontournable de la Diabétologie Française, de nombreux aspects de la spécialité ont été abordés, tant fondamentaux que cliniques.**

Il n'y pas eu de communication sur des études cliniques originales majeures, mais la sécurité cardiovasculaire des nouveaux médicaments et notamment des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) a été l'objet d'un intense débat. Celui-ci a été enrichi par la publication récente des résultats des études de « safety » cardiovasculaire : SAVOR-TIMI pour la saxagliptine et EXAMINE pour l'alogliptine. Les données sont rassurantes et concordantes : pas d'excès de risque cardiovasculaire (ni de protection) et une tolérance globale excellente (pas d'excès de pancréatite notamment). Seul bémol : une augmentation modérée et inattendue de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (critère d'analyse pré-spécifiée) avec la saxagliptine (mais pas l'alogliptine). Augmentation inattendue car les données pré-cliniques obtenues *ex-vivo* chez l'animal sur des cœurs isolés-perfusés suggéraient un rôle bénéfique du GLP-1 (qui est stabilisé par les inhibiteurs de la DPP-4) sur la fonction myocardique.

Effet classe, effet molécule, effet (mal)chance ? Il est trop tôt pour conclure et il est urgent d'attendre les résultats des études en cours avec d'autres inhibiteurs de la DPP-4 : sitagliptine (TECOS), linagliptine (CAROLINA) et des analogues du GLP-1 : liraglutide (LEADER), lixisenatide (ELIXA) et exenatide retard (EXSCEL)...

Prochaine étape : la communication des données de TECOS en 2015.

Néanmoins, comme l'a souligné Bernard Charbonnel lors d'un débat d'actualité autour de la place des gliptines particulièrement animé, **ces nouvelles molécules possèdent un niveau de preuve que des antidiabétiques plus anciens (les sulfamides notamment) ne possèdent pas.**

« L'épreuve » du temps défendu par Bruno Toussaint,

rédacteur en chef de la revue *Prescrire*, peut-elle remplacer « Les Preuves » cliniques de l'*evidence-based medicine* ?

Au regard des dernières études observationnelles de cohorte en vie réelle récemment communiquées par nos collègues Anglais et Scandinaves, il semblerait que non. En effet, ces études (avec leurs limites méthodologiques) suggèrent que l'emploi des sulfamides hypoglycémiantes en médecine générale est associé à une augmentation de la mortalité comparée à la metformine en monothérapie (1) et aux gliptines en bithérapie avec la metformine (2).

Cet excès de mortalité est observé même après ajustement par un score de propension tenant compte de l'âge, du sexe, de la durée du diabète, de l'IMC, de l'HbA1C et de la fonction rénale.

L'étude prospective randomisée GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes), qui vise à comparer l'efficacité et la sécurité de 4 stratégies thérapeutiques (Sulfamide : Glimépiride ; Gliptine : Sitagliptine ; Analogue GLP-1 : Liraglutide et Insuline : Glargine) en association à la metformine chez 5000 patients suivis 7 ans (3), permettra de trancher de façon objective sur les bénéfices cliniques de chaque option.

Elle permettra également de fournir des renseignements précieux en termes de survenue d'événements cardiovasculaires et d'hospitalisations pour réaliser une étude médico-économique digne de ce nom.

**Quoi qu'il en soit, le risque cardiovasculaire reste au cœur de la prise en charge du patient diabétique et nous aurons l'occasion de l'évoquer à nouveau dans de prochains numéros.**

### RÉFÉRENCES

- (1) Morgan CL et al. Association between first-line monotherapy with sulfonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events : a retrospective, observational study. *Diabetes Obesity Metabolism* 2014 (sous presse)
- (2) Currie CJ et al. Combination therapy with metformin plus DPP-4 inhibitors and risk of all-cause mortality. *EASD Meeting 2013 Barcelona*. Oral presentation. Abstract OP200.
- (3) <https://portal.bsc.gwu.edu/fr/web/grade>



## L'association valsartan-inhibiteur de la néprilysine est supérieure à l'enalapril dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique

**PARADIGM-HF : Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial**

### II Contexte et hypothèse :

Depuis près de 25 ans, les IEC constituent la composante centrale du traitement de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique, en association aux bêta-bloquants et aux anti-aldostérone. La néprilysine est une endopeptidase neutre, qui dégrade plusieurs peptides endogènes (peptides natriurétiques, bradykinine, adrénomédulline) ; son inhibition permet de rétablir les niveaux de ces peptides et permet ainsi de lutter contre la rétention hydrosodée et la vasoconstriction. L'inhibition combinée de la néprilysine et du système rénine angiotensine est susceptible de donner des résultats cliniques favorables synergiques. Dans les premiers essais cliniques, l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'enzyme de conversion a cependant entraîné un risque d'angioœdème inacceptable. Le LCZ696, testé dans PARADIGM-HF, associe un inhibiteur de la néprilysine et du valsartan, inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine.

L'étude PARADIGM-HF est une étude à long terme comparant directement le LCZ696 et l'enalapril chez des patients insuffisants cardiaques chroniques avec dysfonction ventriculaire gauche.

### II Critères d'inclusion

Patients adultes de 18 ans ou plus, ayant une insuffisance cardiaque NYHA classe II à IV, avec une fraction d'éjection (FEVG)  $\leq 40\%$  (critère abaissé à  $\leq 35\%$  par un amendement en cours d'étude).

*Les critères suivants devaient être présents :*

- BNP  $\geq 150$  pg/ml ou NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml (seuils ramenés à 100 pg/ml et 400 pg/ml, en cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année précédente)
- Sous IEC ou ARA2 avec une dose stable d'IEC (ou ARA2) et de bêta-bloquants pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion.

*Peu de critères d'exclusion :*

- Hypotension artérielle systolique à moins de 100 mm Hg au screening (ou 95 mm Hg lors de la visite de randomisation)
- Débit de filtration glomérulaire  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Kaliémie  $> 5,2$  mmol/l (screening) ou  $5,4$  mmol/l (randomisation)
- Effets secondaires graves des IEC ou ARA2, en particulier angio-œdème.

### II Plan d'étude

Première période de 2 semaines avec remplacement de l'IEC ou ARA2 pris au long cours par enalapril (2 fois 10 mg), puis LCZ696 en simple aveugle pendant 4-6 semaines à une dose de 100 mg augmentée à 200 mg deux fois/j.

En l'absence d'intolérance lors des deux phases initiales : randomisation en double aveugle, entre LCZ696 200 mg deux fois/j et enalapril 10 mg deux fois/j.

### II Critères de jugement

**Critère principal :**

Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque

**Critères secondaires :**

- Mortalité toute cause
- Modification des symptômes (selon le Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)
- Apparition d'une fibrillation atriale
- Dégradation de la fonction rénale

### II Taille de l'échantillon

Estimation : 8000 patients suivis pendant 34 mois, avec 1229 décès cardiovasculaires et 2410 décès cardiovasculaires ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque, pour détecter une baisse de 15% des décès cardiovasculaires, avec une puissance de 80% et une baisse de 15% du critère principal, avec une puissance de 97%.

**Lors de sa 3<sup>ème</sup> analyse**, au printemps 2014, et alors que le recrutement de l'ensemble de la population était terminé, le Data Safety Monitoring Board a recommandé **l'arrêt de l'étude pour efficacité majeure**.

### II Population

Recrutement dans 47 pays et 1043 centres entre décembre 2009 et novembre 2012.

10521 patients participant à la phase de run-in ; 8399 patients randomisés et inclus dans l'étude : 4187 sous LCZ696 et 4212 sous enalapril.

## CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

	LCZ696	Enalapril
Age moyen (années)	64 ± 11	64 ± 11
Femmes (%)	21	23
Hypertension (%)	71	70,5
Diabète (%)	35	35
Fibrillation atriale (%)	36	37
Cardiomyopathie ischémique (%)	60	60
FEVG moyenne (%) ischémique	30 ± 6	29 ± 6
NYHA (%)		
- II	72	69
- III	23	25
Traitements à la randomisation		
- Bêtabloquants	93	93
- Digitaliques	29	31
- Diurétiques	80	80
- Anti-aldostérone	54	57
- Défibrillateur	15	15
- Resynchronisateur	7	7

## II Résultats

- **Durée médiane de suivi :**  
27 mois ; 20 patients perdus de vue (11 LCZ696 et 9 enalapril)
- **Critère de jugement principal : mortalité cardio-vasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque :**  
Résultat significatif: 21,8% vs 26,5%; HR 0,80 (0,73-0,87), P<0,001
- **Éléments du critère principal :**  
Mortalité cardiovasculaire : 13,3% vs 16,5% ; HR 0,80 (0,71-0,89), P<0,001  
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque : 12,8% vs 15,6% ; HR 0,79 (0,71-0,89), P<0,001
- **Mortalité totale :**  
17,0% vs 19,8%, HR 0,84 (0,76-0,93), P<0,001
- **Analyses de sous-groupes :**  
Résultats comparables dans tous les sous-groupes étudiés, à l'exception d'une interaction avec la classe NYHA : effet sur le critère principal moins marqué chez les patients en classe III ou IV (mais pas d'interaction entre traitement, classe NYHA et mortalité cardiovasculaire).
- **Événements indésirables et tolérance :**
  - Taux d'abandon plus élevé sous enalapril que sous LCZ696 pendant la phase de run-in
  - Arrêt du traitement 17,8% vs 19,8% (P=0,02)
  - Dose moyenne en fin d'étude 375 mg/j vs 19 mg/j
  - Hypotension plus fréquente sous LCZ696 14,0% vs 9,2%
  - Toux plus fréquente sous enalapril 11,3% vs 14,3%
  - Angio-oedème 0,4% vs 0,2%

## II Conclusion

L'inhibition combinée de la néprilysine et des récepteurs à l'angiotensine par le LCZ696 réduit de façon significative et importante (20%) le risque de décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, par rapport à l'enalapril. La mortalité globale est réduite de 16%.

Nicolas Danchin

## RÉACTION



**Yves Juillière. Cardiologie,  
Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux,  
CHU Nancy-Brabois.**

## PARADIGM-HF : une révolution ?

Cette année, l'étude PARADIGM-HF change la donne dans le traitement de l'IC chronique du patient déjà traité. Le médicament testé, un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (valsartan) couplé avec un inhibiteur de la néprilysine (ARNI), comparé non pas à un placebo mais à l'énalapril bien prescrit (posologie moyenne de 18,9 mg/j), démontre une supériorité statistique sur tous les paramètres de morbi-mortalité (15 à 20% de réduction selon le critère) et dans tous les sous-groupes pré-définis avec une tolérance clinique très satisfaisante.

Certes, il y a significativement plus d'hypotension symptomatique. On n'en est pas surpris car ce nouveau produit a finalement plus d'action vasodilatatrice que l'IEC : il bloque le système rénine-angiotensine par le valsartan mais aussi la dégradation des peptides natriurétiques et celle de la bradykinine par le blocage de la néprilysine (endopeptidase neutre), entraînant une accumulation des deux hormones de fort pouvoir vasodilatateur chacune. Mais cela n'entraîne pas de retrait de la drogue. Et le produit a une meilleure tolérance rénale que l'IEC, ce qui n'était pas gagné !

L'accumulation de bradykinine est responsable d'un taux d'angioedèmes un peu supérieur à celui lié à l'IEC mais non significative. Il convient cependant d'être attentif à ce risque puisque l'étude a éliminé, par une double phase de run-in, les patients intolérants à l'un ou l'autre produit, et donc ceux qui ont développé un angioedème. En cas de mise sur le marché, cela devra être surveillé car même si la tolérance globale a été bonne, 11% des patients se sont avérés initialement intolérants à l'IEC ou à l'ARNI.

Ces résultats risquent fort de conduire les Sociétés Savantes à revoir leurs recommandations. Il ne s'agit plus d'ajouter une nouvelle classe. Il s'agit d'un traitement qui se pose en candidat au remplacement de l'IEC, tout au début de la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique, chez le patient symptomatique, en substitution chez un patient déjà traité. Une révolution !

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec Abbott Vascular, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boston Scientific, Bristol-Myers-Squibb, MSD-Schering-Plough, Novartis, Sanofi-Aventis et Servier.

OCTOBRE 2014



## Maladie coronaire stable sans insuffisance cardiaque : l'ivabradine ne convainc pas

**SIGNIFY : Study Assessing the Morbidity–Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease without Heart Failure**

### II Contexte et Hypothèse :

Un rythme cardiaque élevé est un marqueur établi de risque cardiovasculaire dans la population générale et chez les patients avec maladie cardiovasculaire. Les analyses précédentes ont montré que l'ivabradine fait baisser la fréquence cardiaque (FC) sans modifier la pression artérielle, diminue les symptômes et réduit l'ischémie chez les patients atteints d'angor stable, et améliore le devenir des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique.

Des analyses post hoc de l'étude BEAUTIFUL ont suggéré que l'ivabradine pourrait améliorer le devenir des patients avec une fréquence cardiaque (FC) >70/min, en particulier chez les patients angineux.

Le but de l'étude SIGNIFY a été de déterminer si le traitement par ivabradine permettait, chez des patients coronariens stables sans dysfonction ventriculaire gauche recevant un traitement optimal, de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire au long cours.

### II Méthodologie de l'étude

#### Type d'étude et traitement étudié

Etude multicentrique (51 pays, 1139 centres) menée en double aveugle, randomisant 19 102 patients recevant soit de l'ivabradine (n=9550) à une dose allant jusqu'à 10 mg deux fois par jour (initialement 7.5mg X 2/jour ou 5 mg X2/j si âge ≥ 75 ans puis dose ajustée pour obtenir une fréquence cardiaque cible de 55 à 60 battements par minute) soit un placebo (n=9552) en plus d'un traitement de fond standard.

#### Critère de jugement principal

Critère composite : survenue de décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou d'infarctus du myocarde (IDM) non fatal

#### Critères secondaires de jugement

Décès d'origine CV, IDM non fatal, mortalité toute cause  
Suivi : 27.8 mois

### II Population

#### Critères d'inclusion :

- Patients de plus de 55 ans, avec une coronaropathie stable, sans insuffisance cardiaque clinique et avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) >40%, en rythme sinusal avec FC ≥ 70/min sur 2 ECG consécutifs

- avec au moins un autre facteur de risque CV majeur parmi
  - angine de poitrine de classe ≥ II sur l'échelle de la Société Canadienne de Cardiologie (échelle allant de I à IV, les valeurs les plus élevées indiquant une plus grande limitation de l'activité physique due à l'angor)
  - ischémie myocardique documentée dans l'année précédente
  - événement coronaire majeur nécessitant une hospitalisation dans l'année précédente
- ou avec 2 facteurs de risque CV mineurs parmi :
  - un niveau de HDL-cholestérol < 40 mg/dL
  - un niveau de LDL-cholestérol > 160 mg/dL malgré un traitement hypolipémiant
  - diabète de type 1 ou 2
  - maladie artérielle périphérique
  - tabagisme actif
  - âge de ≥ 70 ans

### II Critères d'exclusion

Patients avec FEVG < 40%, angor instable

#### PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

	Ivabradine (n=9550)	Placebo (n=9552)
Âge moyen (années)	65 ± 7	65 ± 7
Femmes (%)	27	28
Diabète (%)	43	43
Hypertension (%)	87	86
Tabagisme actif (%)	24	24
Angor CCS ≥ II (%)	63	63
Asymptomatiques (%)	25	25
Antécédents d'AVC (%)	7	7
Artériopathie périphérique (%)	21	21
FEVG (%)	56 ± 8.5	56.5 ± 9
Traitements concomitants (%)		
- Antiagrégants/anticoagulants	98	98
- Aspirine	92	91.5
- Statine	92	92
- Bêta-bloquant	83	83
- IEC	60	59
- ARA2	23	24
- Dihydropyridine	27	27
- Verapamil/diltiazem	5	4
- Nitrés	40.5	39.5



## II Résultats

Diminution de la FC de 9.7 battements par minute dans le groupe ivabradine versus placebo (IC 95% [-10.0 ; -9.5])

### Critère principal, critères secondaires

- L'analyse du critère primaire (décès de cause CV ou DM non fatal) ne montre pas de différence significative entre le groupe ivabradine versus placebo (6.8% versus 6.4% respectivement, HR=1.08, IC 95% [0.96-1.20] p=0.20) (Figure 1).
- On ne met pas en évidence de différence significative concernant les *différents composants du critère principal*, que ce soit pour le décès d'origine CV (HR 1.10, IC95% [0.94-1.28], p=0.25) ou pour l'IDM non fatal (HR 1.04 ; IC 95% [0.90-1.21], p=0.60).
- Le taux de décès toute cause n'est pas non plus significativement différent entre les 2 groupes (HR 1.06 ; IC 95% [0.94-1.21], p=0.35). Plus largement, on ne constate pas non plus de différence pour chacun des *autres critères secondaires*.

### Analyse de sous-groupes :

- Analyse pré-spécifiée dans la population des patients ayant un angor de classe 2 ou plus (Figure 2)
  - Critère principal: décès CV ou infarctus: 1.18 (1.03-1.35), P=0.018
  - Mortalité CV 1.16 (0.97-1.40) P=0.11
  - Infarctus non fatal 1.18 (0.97-1.42) P=0.09
  - Revascularisation myocardique programmée 2.8 vs 3.5% HR 0.82 (NS)
  - Amélioration de l'angor au 3<sup>ème</sup> mois 24.8 vs 19.4 (P<0.01)
- Dans les autres sous-groupes étudiés, il n'y a pas d'interaction significative entre ivabradine et survenue du critère principal.

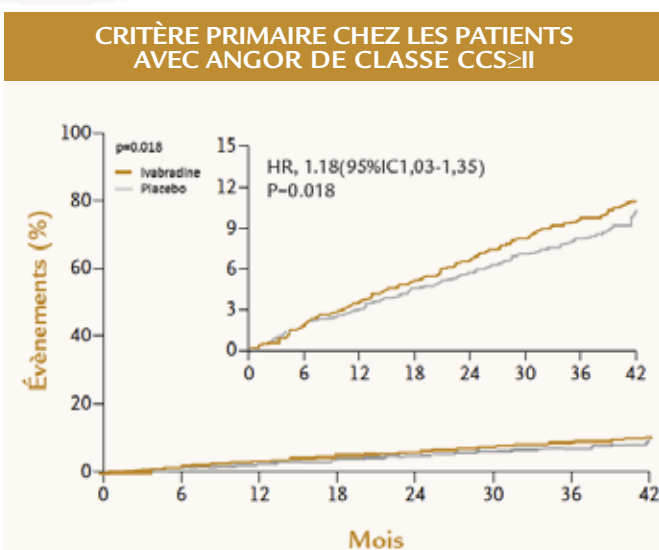


Figure 2

### RÉFÉRENCE

Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; the SIGNIFY Investigators. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014 Aug 31.

### SURVENUE DU CRITÈRE PRIMAIRE

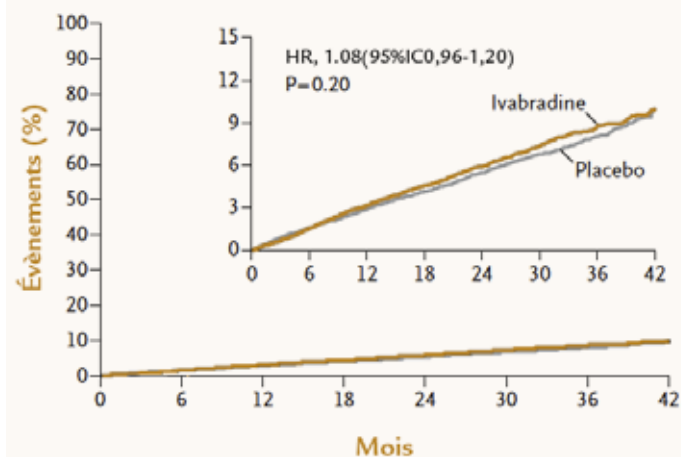


Figure 1

### Effets secondaires :

73% des patients sous ivabradine ont présenté des effets secondaires versus 67% dans le groupe placebo (p<0.001) : bradycardie symptomatique (7.9%, vs. 1.2% dans le groupe placebo), bradycardie asymptomatique (11.0% vs. 1.3%), fibrillation auriculaire (5.3% vs. 3.8%), phosphènes (5.4% vs. 0.5%) (p<0.001 pour chacun des symptômes). Ces effets secondaires ont conduit à l'arrêt de l'ivabradine dans 13% des cas et du placebo dans 7% des cas (p<0.001).

Il n'y a pas de différence dans l'incidence de fibrillation ventriculaire (0.3%) ni des torsades de pointes, qui sont exceptionnelles dans les deux groupes.

## II Conclusion

Baisser la FC avec l'ivabradine chez les patients avec cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque clinique ne permet pas de réduire le risque de décès CV ou d'IDM non-fatal. Ainsi l'étude SIGNIFY ne confirme pas l'hypothèse de BEAUTIFUL supposant que la réduction de FC peut améliorer le devenir des patients avec angor stable.

Dans le sous-groupe des patients angineux (classe CCS ≥II), il y a une augmentation du risque de décès CV ou d'IDM non fatal, même si il semble y avoir une amélioration des symptômes et du recours à l'angioplastie coronaire.

Sarah Cohen



Nicolas Danchin, HEGP, Paris  
nicolasdanchin@yahoo.fr

## SIGNIFY, une déception... et des interrogations

L'ivabradine est un médicament original, à l'efficacité anti-angineuse reconnue, neutre sur le plan hémodynamique, et dont l'étude SHIFT a montré qu'il améliorerait le devenir des patients insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, en diminuant la fréquence des ré-hospitalisations et en reculant la mortalité cardiovasculaire ; dans cette étude, la mortalité globale était également numériquement plus faible chez les patients traités par ivabradine. Les résultats de l'étude SIGNIFY apparaissent donc, en regard de ceux de SHIFT, franchement décevants.

Il faut dire que l'hypothèse testée dans SIGNIFY était pour le moins hardie : démontrer le bénéfice du traitement par ivabradine chez des patients coronariens stables sans dysfonction ventriculaire, ni antécédent d'insuffisance cardiaque, traités selon les standards les plus actuels, et ayant une fréquence cardiaque dépassant 70 battements par minute. Il s'agissait là d'une population à faible risque, à la différence de ceux ayant une dysfonction ventriculaire gauche. L'impact d'une fréquence cardiaque élevée dans une telle population n'a été que peu étudié et ne semble pas toujours déterminant : ainsi, dans l'enquête FAST-MI 2005\*, une fréquence cardiaque >75 battements par minute dans les suites d'un infarctus est associée à une augmentation du risque de mortalité à un an, mais pas au-delà (jusqu'à 5 ans), c'est-à-dire quand la maladie est entrée dans sa phase stable (précisément celle correspondant aux patients de SIGNIFY).

Le résultat de l'étude sur le critère principal, pour l'ensemble de la population, est clair : il n'y a pas de bénéfice à ajouter de l'ivabradine au traitement classique, puisque le pronostic n'est pas amélioré et que le traitement ne diminue pas le recours aux gestes de revascularisation myocardique.

En revanche, les données de l'analyse pré-spécifiée chez les patients ayant une symptomatologie angineuse, où le traitement paraît augmenter le risque de décès cardiovasculaire ou infarctus, constituent une surprise et interpellent.

En regardant les caractéristiques initiales des patients angineux, par rapport à ceux ayant une symptomatologie de classe I ou asymptomatiques, on constate qu'il

s'agit d'une population dont le profil est plutôt moins sévère, population plus jeune, ayant dans l'ensemble moins de comorbidités (diabète, artériopathie périphérique, tabagisme). En dépit de ce profil apparemment plus favorable, la mortalité n'est pas plus basse (4,8% sous placebo, que les patients soient angineux ou non). On pourrait penser que l'ischémie myocardique, dont témoignerait l'angor, explique une mortalité plus élevée que celle attendue pour une population à plus faible risque par ailleurs, mais ce n'est probablement pas le cas car le risque d'infarctus, lui, est plus faible (3,7% chez les patients angineux, 4,2% chez les patients asymptomatiques ou en classe I). En somme, on s'y perd un peu ...

Il ne paraît pas simple non plus, au vu des données disponibles, de trouver une explication à ce résultat paradoxal : l'ivabradine, médicament anti-angineux et anti-ischémique, semble plutôt aggraver la situation chez les patients angineux, tandis qu'une tendance plus favorable est observée dans la population asymptomatique ou pauci-symptomatique.

De nombreuses questions sont donc, à l'heure actuelle, en suspens :

- y a-t-il une interaction avec certains des médicaments co-prescrits (les dérivés nitrés, par exemple, étaient bien plus employés chez les patients angineux) ?
- les doses d'ivabradine ont-elles été plus fortement augmentées dans le groupe des patients angineux, avec un plus grand risque d'effets secondaires ?
- la baisse de la fréquence cardiaque a-t-elle été plus marquée dans ce groupe, en raison d'une titration plus importante de l'ivabradine, alors que la fréquence cardiaque initiale était similaire ? mais il n'y a pas eu chez eux plus d'épisodes de bradycardie symptomatique...

Pour l'avenir du médicament dans la pathologie coronaire, il sera essentiel d'obtenir, dans les mois qui viennent, des réponses à toutes ces questions. Ce sera là la tâche de l'EMA.

En attendant, un autre enseignement peut dès à présent être tiré de SIGNIFY : la possibilité qu'une fréquence cardiaque élevée soit un authentique facteur de risque cardiovasculaire paraît véritablement s'éloigner.

\* Seronde et al. Discharge heart rate and mortality after myocardial infarction. Am J Med 2014

# Effets hypolipidémiants spectaculaires pour l'alirocumab

**ODYSSEY: Plusieurs études du programme ODYSSEY (Efficacy and Safety of Alirocumab SAR236553 [REGN727] Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia) de développement de l'alirocumab, antagoniste de PCSK9, ont été présentées au cours de ce congrès. Etudes d'efficacité biologique, elles ont en commun de viser des objectifs de LDL-cholestérol en référence aux recommandations les plus récentes (0,70 g/L en cas d'antécédents cardiovasculaire ou 1,0 g/L dans le cas contraire).**

## ODYSSEY HeFH I et ODYSSEY HeFH II

### Etudes dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les résultats de 2 études identiques conduites chez des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (**ODYSSEY HeFH I** aux USA et **ODYSSEY HeFH II** en Australie) ont été présentés simultanément. Les patients inclus restaient non contrôlés en dépit d'un traitement par atorvastatine ou rosuvastatine aux doses maximales tolérées (monothérapie ou association). Ce traitement, administré toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée (75 mg avec possibilité d'augmenter jusqu'à 150 mg) était comparé en double aveugle à un traitement par placebo.

**Dans HeFH I**, 485 patients ont été randomisés (322 alirocumab, 163 placebo) et 247 **dans HeFH II** (166 alirocumab et 81 placebo).

Chez 43,4% des patients de la première étude et 38,6% de ceux de la seconde, la dose initiale (75mg toutes les 2 semaines) a dû être doublée à 32 semaines.

**Les résultats** portant sur la réduction du LDL-cholestérol sont présentés dans le tableau.

RÉSULTATS À 24 SEMAINES DES ÉTUDES ODYSSEY HEFH I ET II.			
	alirocumab	Placebo	P
Variation relative des concentrations de LDL-Chol			
ODYSSEY HeFH I	- 48,8%	+ 9,1%	< 0,0001
ODYSSEY HeFH II	- 48,7%	+ 2,8%	< 0,0001
Proportion de patients à l'objectif thérapeutique*			
ODYSSEY HeFH I	72,2%	2,4%	< 0,0001
ODYSSEY HeFH II	81,4%	11,3%	< 0,0001
Tous les événements indésirables			
ODYSSEY HeFH I			
ODYSSEY HeFH II	74,8%	75,4%	ns
Événements indésirables avec arrêt de traitement			
ODYSSEY HeFH I			
ODYSSEY HeFH II	3,1%	3,7%	ns

\* Objectif thérapeutique à 0,70 g/L en prévention secondaire et 1,00 g/L en prévention primaire

Concernant **la tolérance**, 2 des 4 décès observés chez les patients recevant l'alirocumab (aucun chez ceux recevant le placebo) sont survenus chez des patients déjà atteints de cancer et les 2 autres étaient de cause cardiaque (mort subite et IDM) ; les taux d'événements cardiovasculaires indésirables imputés au traitement étaient comparables dans les deux groupes (1,6% et 1,2% respectivement). De même, il n'y a pas eu de différence remarquable sur les marqueurs enzymatiques hépatiques ou musculaires. Des réactions au point d'injection ont aussi été observées dans des proportions comparables (11,5% vs 9,0%). Au terme d'un suivi de 52 semaines, le bénéfice de l'alirocumab s'est maintenu de façon stable dans les 2 études.

## ODYSSEY LONG TERM...

Des données à long terme (patients avec HeFH ou haut risque CV) ont aussi été présentées sur la base d'une autre étude très proche de la précédente, comparative randomisée en double aveugle entre alirocumab (150 mg SC /2 semaines chez 1553 patients) et placebo (788 patients). 86% des patients de l'un ou l'autre bras ont suivi le traitement au minimum pendant 52 semaines dont 26% sous alirocumab jusqu'à 78 semaines (moyenne de 65 semaine dans l'un ou l'autre groupe).

A 24 semaines on note une réduction de 61,0% des concentrations de LDL-cholestérol dans le groupe alirocumab et une augmentation de 0,8% dans le groupe placebo. Les objectifs (0,7 g/L ou 1,0 g/L selon le niveau de risque) ont été atteints dans 81% des cas sous alirocumab et 9% sous placebo.

Indépendamment du niveau de risque 79% des premiers et 8% des seconds avaient un taux de LDL-cholestérol < 0,70 g/L.

Les 2 groupes ne se distinguent pas particulièrement sur les taux de survenue des événements indésirables. Des taux semblables de réactions allergiques générales ont été observés dans les 2 groupes (9%) alors qu'il y a eu à peine un peu plus de réactions aux points d'injection dans le groupe alirocumab (5,8% vs 4,3%). Des événements cardiovasculaires ou neurologiques sont survenus en nombre comparables dans les 2 groupes.

# CONGRÈS

Les événements cardiovasculaires de cet essai ont été regroupés dans un critère multiple sur le modèle de celui qui est utilisé dans l'étude en cours ODYSSEY OUT-COMES (événements revalidés avec décès coronarien, IDM non mortel, AVC ischémique fatal ou non et angor instable justifiant une hospitalisation).

Sur la base des données des patients ayant eu au moins 52 semaines de suivi (1550 sous alirocumab et 788 sous placebo, les courbes de survie montrent, pour ce critère, un rapport de risque de 0,46 (IC 95% 0,26 - 0,82 ;  $p < 0,01$ ) en faveur du groupe recevant l'alirocumab plutôt que le placebo en plus de la statine, alors même que l'étude n'était pas conçue comme une étude de tolérance clinique.

## II ODYSSEY COMBO II

L'étude ODYSSEY COMBO II, randomisée en double aveugle, visait à comparer l'adjonction soit d'alirocumab ( $n = 467$ ), soit d'ézétimibe ( $n = 240$ ) chez des patients n'atteignant pas l'objectif de LDL-cholestérol (même critère que dans les 2 études précédentes) avec un traitement par statine.

La posologie initiale d'alirocumab était de 75 mg SC toutes les 2 semaines et pouvait être augmentée à 150 mg / 2 semaines en cas de besoins.

Le critère principal d'évaluation portait sur l'efficacité biologique du traitement à 24 semaines.

Avec l'ajout d'alirocumab (sans nécessité d'augmenter la posologie initiale dans près de 80% des cas), les taux de LDL-cholestérol ont diminué de 50,6% contre 20,7% avec l'adjonction d'ézétimibe, soit un écart de 29,8% ( $p < 0,0001$ ). Avec 52 semaines de recul les taux respectifs de LDL-cholestérol restaient diminués de 49,5% et de 18,9% soit un écart quasi identique à celui du critère principal.

**Conclusion.** Moins d'un an après l'évolocumab, l'alirocumab vient de faire la preuve du potentiel apparemment considérable des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 pour le contrôle des taux sanguins du cholestérol total et des LDL, dans un premier temps, chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Les données de tolérance actuelles sont pour l'instant, remarquables. On attend bien entendu beaucoup des études d'efficacité de phase III actuellement en cours.

Jean-Louis Gayet

# RÉACTION



François SCHIELE  
Besançon

Lors du dernier congrès de l'ACC à Washington, des résultats des études LAPLACE-2, GAUSS-2 et DESCARTES ont montré les effets d'un traitement par évolocumab sur le LDL-cholestérol. Lors du congrès de l'ESC qui vient de s'achever à Barcelone, trois études évaluant l'alirocumab ont été présentées à leur tour. Les publications simultanées de ces dernières dans les revues médicales les plus prestigieuses soulignent l'aspect novateur de ces molécules qui, en inhibant une molécule circulante (PCSK9), permettent le recyclage des récepteurs au LDL-cholestérol. Les résultats biologiques sont quasi identiques pour l'évolocumab et l'alirocumab et surtout, très spectaculaires : en addition à un traitement maximal par statines, on observe une réduction supplémentaire de 50 à 60% de la valeur du LDL-cholestérol, sans effet secondaire notable. Testé en comparateur dans l'étude **ODYSSEY COMBO II**, chez des patients traités par doses maximales de statines, l'alirocumab permet une réduction de 50% du LDL là où l'ajout d'ézétimibe ne fait baisser ce chiffre "que de 20%". Pour le clinicien, ces résultats semblent importants, surtout pour des patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale (population testée dans les études avec l'évolocumab et l'alirocumab), mais aussi chez ceux qui sont à haut risque, intolérants aux statines ou qui gardent des valeurs de LDL-cholestérol très élevées, sous un traitement considéré aujourd'hui comme maximal. Mais le développement de ces molécules ne s'arrête pas à ces populations et des essais de phase III sont en cours pour montrer l'impact clinique d'un abaissement du LDL-cholestérol à des valeurs très basses, nettement en dessous de notre valeur "seuil" de 0,70 g/L. Ces études sont prévues pour durer plusieurs années, mais un des résultats de l'étude **ODYSSEY-LONG TERM**, montré à l'ESC apporte un élément majeur. Si l'objectif principal était de montrer, sur une cohorte de 2011 patients, l'efficacité biologique et la tolérance de l'alirocumab, la comparaison de l'évolution clinique des 607 patients ayant 78 semaines de traitement montre un bénéfice très significatif pour le groupe traité par alirocumab : 54% de réduction du critère composite regroupant décès, syndrome coronarien aigu, AVC ischémique ou angor instable nécessitant une hospitalisation). Le constat actuel avec ces médicaments est donc très enthousiasmant compte tenu des résultats biologiques, de la tolérance et de l'efficacité clinique qui se dessine sur une très petite cohorte et dans un délai bref non seulement il sera possible de traiter de façon très efficace les patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale mais, si ces résultats se confirment, la théorie de bénéfice clinique par une baisse du LDL-cholestérol semble s'étendre aux valeurs très basses, y compris en dessous de 0,70 g/L et dans un délai beaucoup plus court que prévu.

**Dans le contexte de la récente "controverse" sur les statines, cette actualité autour du LDL-cholestérol va probablement générer beaucoup de débats** : aurons-nous à expliquer à nos patients que les statines à fortes doses sont non seulement indispensables, mais peut-être pas suffisantes ?

# L'administration pré hospitalière de ticagrelor n'augmente pas la perméabilité artérielle avant angioplastie primaire mais réduit le risque de thrombose précoce

**ATLANTIC : Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery**

## II Contexte et hypothèse

Le ticagrelor administré à l'hôpital réduit les complications cardiovasculaires dans l'infarctus. Les patients avec infarctus (STEMI) dont l'artère coupable est ouverte avant l'angioplastie ont un meilleur pronostic. L'hypothèse testée est que le ticagrelor administré en pré-hospitalier augmenterait la perméabilité artérielle avant angioplastie et accélérerait la résolution du sus-décalage du segment ST avant l'angioplastie.

## II Critères d'inclusion

Patients avec une durée de symptômes comprise entre 30 minutes et 6 heures, et diagnostic de STEMI dans l'ambulance.

Délai attendu entre l'ECG qualifiant et la première inflation du ballon lors de l'angioplastie < 120 minutes.

## II Plan d'étude

Randomisation en double aveugle, entre une dose de charge de 180 mg de ticagrelor administrée en pré-hospitalier et une dose de charge de 180 mg administrée en salle de cathétérisme.

Par la suite, traitement par ticagrelor 90 mg deux fois par jour pendant une durée de 30 jours, avec durée de traitement recommandée de 12 mois.

## II Critères de jugement

### Critère principal double :

- Proportion de patients avec résolution de 70% ou plus du sus-décalage de ST avant angioplastie
- Proportion de patients avec un flux TIMI < 3 lors de la coronarographie précédant l'angioplastie

### Critères secondaires :

- Critère composite : décès, infarctus du myocarde, thrombose de stent, accident vasculaire cérébral, revascularisation en urgence, à 30 jours
- Thrombose de stent certaine à 30 jours
- Utilisation des anti-GP IIb-IIIa en bail-out pour thrombose
- Résolution de 70% ou plus du sus-décalage de ST 60 minutes après angioplastie

### Critères de sécurité à 48 heures et 30 jours :

- Saignement majeur
- Saignement mettant en jeu le pronostic vital
- Saignement mineur

## II Population

Recrutement de 1862 patients dans 13 pays et 112 centres entre septembre 2011 et octobre 2013.

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS		
	Ticagrelor pré-hospitalier (n=909)	Ticagrelor à l'hôpital (n=953)
Age moyen (années)	61 ± 12	61 ± 12
Femmes (%)	19	21
Diabète (%)	13	14,5
Killip classe I	90	90,5
Score de risque TIMI (%)		
- 0-2	61	60
- 3-6	37	38
- > 6	2	2
Premier contact médical		
- Dans l'ambulance	76	76
- Urgences, avant transfert	24	24
Abord radial	68	67
Angioplastie	88	87
Pontage	1	2
Traitements concomitants		
- Aspirine	99	98
- GP IIb-IIIa avant angioplastie	30	27
- Héparine	67	69
- Enoxaparine	27	26,5
- Bivalirudine	19	20
- Fondaparinux	6	7
- Plusieurs anticoagulants	30	30

## II Résultats

**Différence de délai d'administration entre les deux groupes :** 31 minutes

### Critère de jugement principal :

- Absence de résolution du sus-décalage ≥ 70% : OR 0,93 (0,69-1,25), P=0,63
- Flux TIMI < 3 : OR 0,97 (0,75-1,25), P=0,82

# CONGRÈS

## Critères secondaires :

- Absence de résolution du sus-décalage  $\geq 70\%$  une heure après angioplastie : 17,8% vs 19,6%, P=0,34
- Thrombose de stent certaine à J 30 : 0,2% vs 1,2%, P=0,02
- Critère composite clinique (décès, infarctus, AVC, thrombose de stent, revascularisation en urgence : 4,5% vs 4,4%, P=0,91

## Mortalité totale :

- 3,3% vs 2,0%, P=0,08

## Analyses de sous-groupes :

Résultats comparables dans les différents sous-groupes, avec deux exceptions, différentes en fonction du co-critère principal :

- Absence de résolution du sus-décalage : effet "positif" du pré-traitement chez les patients n'ayant pas reçu de morphine ; test d'interaction, P=0.005 (aucune interaction pour le critère flux TIMI ; test d'interaction, P=0.53)
- Absence de flux TIMI 3 : effet "négatif" du pré-traitement chez les patients en classe Killip II et plus (tendance similaire pour le critère résolution du sus-décalage, test d'interaction P=0.10)

## Événements indésirables et tolérance :

- Les événements hémorragiques (quelle que soit la définition utilisée) sont peu fréquents et ne diffèrent pas significativement entre les patients ayant reçu le traitement en pré-hospitalier et ceux ayant été traités en salle de cathétérisme.
- Saignements majeurs des 48 premières heures (définition PLATO) : 1,8% vs 1,6%..

## II Conclusion

Le prétraitement par ticagrelor n'améliore pas la perméabilité artérielle avant l'angioplastie et ne permet pas d'obtenir une meilleure résolution du sus-décalage du segment ST, par rapport au traitement administré en salle de cathétérisme. Il réduit les thromboses de stent certaines (critère secondaire présélecté) et n'augmente pas le risque hémorragique.

Nicolas Danchin



**www.e-cordiam.fr**  
Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques  
RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :  
- Articles thématiques,  
- Cas cliniques,  
- Cordiam TV et interviews de leaders

OCTOBRE 2014

# RÉACTION



Patrick GOLDSTEIN  
SAMU-Lille

## ATLANTIC l'étude négative qui rassure tout le monde...

L'étude ATLANTIC présente un paradoxe inhabituel : sur le plan scientifique, l'étude est indéniablement négative, puisque l'hypothèse fondant l'essai clinique n'est pas vérifiée. Pourtant, à la lecture des résultats, elle apparaît plutôt favorable pour la stratégie pré-hospitalière d'utilisation du ticagrelor : cela s'explique sans doute en partie par la très faible différence de délai d'administration du traitement entre les deux bras (une demi-heure !). Il faut également se féliciter du délai court, pour ne pas dire impressionnant, entre le premier contact médical et la reperfusion (1h).

L'administration du ticagrelor avant l'arrivée à l'hôpital n'a, dans ces conditions optimum, pas amélioré la perméabilité avant le geste d'angioplastie, mais il n'y a aucun inconvénient (en particulier en termes de risque hémorragique) à adopter une telle stratégie, qui s'accompagne même d'une réduction du risque de thrombose de stent précoce (même si d'un point de vue méthodologique strict, il est difficile d'interpréter la significativité statistique des critères secondaires, dès lors que le critère principal ne sort pas). En somme, ces données confortent l'attitude dictée par le bon sens : il est important que le geste d'angioplastie soit encadré le mieux possible par une anti-agrégation plaquettaire efficace, le plus rapidement possible, pour éviter notamment les récurrences thrombotiques dans les heures qui suivent le geste et ce d'autant plus que dans les données de registre les délais sont sensiblement plus longs. On pourrait reprocher dans cet essai aux équipes SMUR qui ont inclus un nombre important de patients d'avoir été trop rapides : des délais sensiblement plus longs aurait fait d'ATLANTIC un succès total... mais on ne va pas le faire !

Une réserve importante, néanmoins, concernant l'interprétation que certains font de l'analyse de sous-groupes en fonction du traitement par morphine. L'idée, soutenue par des travaux préalables, est que la morphine ralentisse l'absorption des antiagrégants administrés oralement ; si tel était réellement le cas dans l'étude ATLANTIC, on s'attendrait à constater un effet homogène sur les deux critères primaires, ce qui n'est pas le cas : il n'y a aucune interaction avec le flux TIMI initial, alors qu'une interaction statistique existe avec la résolution du sus-décalage de ST. De même, on comprend mal pourquoi, chez les patients ayant reçu de la morphine, les résultats sur la résolution du sus-décalage seraient moins bons avec l'administration du ticagrelor dans l'ambulance qu'avec le même traitement administré une demi-heure plus tard : on comprendrait qu'il ne fasse pas mieux, mais il est inexplicable qu'il fasse pire (odds ratio à 1,49 dans ce sous-groupe !).

Bref, ne jetons pas le bébé avec l'eau du bain : la morphine est utile chez les patients dont la douleur est importante, et elle a chez eux des effets hémodynamiques plutôt bénéfiques. En attendant les résultats d'études spécifiques en cours pilotées par les sociétés scientifiques nationales de médecins d'urgence et de cardiologie, les données d'ATLANTIC ne doivent pas remettre en cause les recommandations actuellement en vigueur à ce sujet.

# Dans la cardioversion, le rivaroxaban soutient la comparaison avec les AVK même si les statistiques ne suivent pas !

**X-VERT : (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prEvention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion trial)**  
L'étude X-VERT a évalué l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban pour la prévention du risque thromboembolique lors de la cardioversion pour FA non valvulaire.

## II Justification

Chez les patients en FA, la restauration du rythme sinusal par cardioversion électrique est largement utilisée. Sans traitement anticoagulant par les AVKs, le risque embolique est estimé à 5-7%, mais leur utilisation permet de le ramener à environ 1%. Les contraintes et les limites des AVKs peuvent en réduire l'efficacité. Les nouveaux anticoagulants, plus maniables, et qui ont prouvé leur supériorité dans d'autres indications, pourraient trouver leur place dans ce contexte. Les AVKs restent les anticoagulants de référence, une étude comparative était justifiée. Elle aurait dû, en toute rigueur, inclure 15 à 20 000 patients pour montrer ne serait-ce que la non-infériorité du rivaroxaban par rapport aux AVKs en partant du taux de 1% d'événements emboliques sous traitement. Les ambitions des investigateurs de X-VERT étaient plus modestes dans une approche qu'ils ont décrite comme exploratoire plutôt que statistique.

## II Protocole

Pour être inclus, (dans un des 60 pays) les patients devaient avoir une FA de durée  $\geq 48$  h et relever d'une indication de cardioversion électrique externe. Les mille cinq-cent-quatre patients inclus ont été stratifiés en 2 groupes selon que la cardioversion était possible rapidement (1 à 5 jours ;  $n = 872$ ) ou devait être différée ( $\geq 21$  jours ;  $n = 632$ ). Ils étaient ensuite randomisés pour recevoir (dans un ratio de 2:1), en double aveugle, soit un AVK (INR 2-3), soit du rivaroxaban (dose orale unique de 20 mg/j ou de 15 mg/j si ClCr entre 30 et 49 mL/min). Après la cardioversion, le traitement anticoagulant expérimental était poursuivi pendant 42 jours et l'anticoagulant oral les 30 jours suivants était laissé à l'appréciation des praticiens. Étaient exclus, en particulier, les patients avec AVC ou IDM récent ou les insuffisants rénaux (clairance créatinine  $< 30$  mL/min).

## II Profil des patients

L'âge moyen était de 65 ans. Le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc était en moyenne à 2,3 et de 0 ou 1 chez 2/3 des patients, ce qui traduit donc, globalement, un très faible risque thromboembolique. Les caractéristiques basales de ces patients étaient par ailleurs bien équilibrées entre les 2 groupes.

## II Résultats

Pour l'efficacité, le critère principal d'évaluation était un composite de AVC/AIT, embolie périphérique, IDM ou décès cardiovasculaire. Il a été observé chez 5/978 des patients du groupe rivaroxaban et chez 5/492 de ceux du groupe AVK (RR 0,50, IC 95% 0,15 – 1,73). Le détail de ces événements cliniques est présenté dans le tableau I.

Pour la tolérance, le critère principal d'évaluation était la survenue d'hémorragies majeures. Il a été observé chez 6/988 des patients du groupe rivaroxaban et chez 4/499 de ceux du groupe AVK (RR 0,76, IC 95% 0,21 – 2,67). La nature et le détail de ces événements hémorragiques sont présentés dans le tableau II.

Parmi les critères secondaires d'évaluation, l'impact du traitement sur le délai de la cardioversion a été analysé. Dans le groupe des patients pouvant recevoir le choc rapidement (pas de thrombus en ETO), le délai ne différait pas significativement entre les deux traitements dans les limites des 5 premiers jours. À l'inverse dans celui des patients justifiant d'un choc différé, le délai de réalisation a été significativement plus court pour les patients recevant le rivaroxaban que pour ceux recevant un AVK (22 vs 30 jours ;  $p < 0,001$ ). Un autre critère secondaire était la qualité du traitement anticoagulant dans le groupe justifiant d'une cardioversion différée. Elle était définie par l'observance pour le rivaroxaban ( $\geq 80\%$ ) et par le maintien d'un INR entre 2 et 3 lors de 3 contrôles hebdomadaires successifs pour les AVK. Un seul patient a été jugé non contrôlé dans le groupe rivaroxaban contre 95 dans le groupe AVKs ( $p < 0,001$ ).

## II Conclusion

Même si les données présentées ici n'ont pas la valeur statistique qu'un effectif largement supérieur aurait pu leur donner, elles constituent une avancée très rassurante par rapport aux analyses précédentes qui étaient jusqu'à présent rétrospectives sur les sous-groupes de grandes études. La question sous-jacente d'une nouvelle indication est tout à fait recevable mais sans doute pour un niveau de preuve intermédiaire.

## CRITÈRES D'ÉVALUATION D'EFFICACITÉ (EN GRIS, CRITÈRE PRINCIPAL D'EFFICACITÉ)

	Rivaroxaban N* = 978		AVK N* = 492		Rapport de risque (IC à 95%)
	%	n	%	n	
Critère combiné†	0,51	5	1,02	5	0,50 (0,15-1,73)
Accident vasculaire Cérébral	0,2	2	0,41	2	
dont hémorragiques	0,2	2	0	0	
dont ischémiques	0	0	0,41	2	
Accident ischémique transitoire	0	0	0		
Embolie systémique non neurologique	0	0	0,20	1	
Infarctus du myocarde	0,10	1	0,20	1	
Décès d'origine cardiovasculaire	0,41	4	0,41	2	

\* Nombre de patients avec événements (un même patient ayant pu avoir plusieurs événements)  
† Critère principal d'évaluation

Tableau 1

## COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES (EN GRIS, CRITÈRE PRINCIPAL DE TOLÉRANCE)

	Rivaroxaban N* = 988		AVK N* = 499		Rapport de risque (IC à 95%)
	%	n	%	n	
Hémorragies majeures	0,61	6	0,80	4	0,76 (0,21-2,67)
Hémorragies mortelles	0,1	1	0,4	2	
Hémorragies dans un territoire critique	0,2	2	0,6	3	
dont intracrâniennes	0,2	2	0,2	1	
Chute d'hémoglobine ≥ 2 g/dL	0,4	4	0,2	1	
Transfusion ≥ 2 unités de globules rouges ou de sang total	0,3	3	0,2	1	

\* Nombre de patients avec événements (un même patient ayant pu avoir plusieurs événements)  
† Critère principal d'évaluation

Tableau 2



**Ariel COHEN**  
Hôpital Sain-Antoine, Paris

## Cardioversion dans la fibrillation atriale : une nouvelle indication des anticoagulants oraux directs ?

Les essais cliniques récents utilisant le dabigatran (RELY), le rivaroxaban (ROCKET AF) et plus récemment l'apixaban (ARISTOTLE) ont testé la faisabilité d'une cardioversion sous anti IIa ou anti Xa, mais il ne s'agissait pas de leur objectif principal. Ils ont montré qu'elle est possible sous couvert de ces nouveaux antithrombotiques, mais il restait l'interrogation de la pertinence de cette approche en l'absence d'étude randomisée spécifique. Malgré cela, les recommandations américaines de 2014, ne faisaient déjà plus de distinction entre AVK, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban en prévention du risque thromboembolique de la cardioversion (niveau IIaC).

L'étude X-VERT a évalué le rivaroxaban chez des patients ayant une FA non valvulaire ≥ 48 heures traités par cardioversion électrique ou pharmacologique programmée.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes, tant pour le critère principal d'efficacité que pour le critère principal de tolérance. En considérant le bénéfice clinique net, sur le critère accident ischémique cérébral, accident embolique artériel et saignement majeur, les taux étaient respectivement de 0,61 et 1,22%, soit un risque relatif à 0,5 (IC 95% 0,16-1,55). Sur le critère de jugement AIC, accident embolique artériel, AIT, IDM, décès CV et saignement majeur, les taux étaient respectivement de 0,92% (rivaroxaban) et 1,63% (AVK), soit un RR à 0,57 (IC 95% 0,22-1,48).

Les limites de l'étude ont été soulignées dans l'éditorial de R Cappato, dans l'European Heart Journal.

Elle avait une puissance insuffisante pour apporter une preuve statistique indiscutable. Il faut cependant noter que le risque d'évènement thromboembolique artériel et hémorragique a été moindre sous rivaroxaban, que la cardioversion soit précoce ou différée.

L'avantage théorique de l'utilisation du rivaroxaban est dans la réduction du délai de la cardioversion et dans la non-nécessité de différer celle-ci afin d'attendre que, sous AVK, le patient atteigne l'INR cible.

De plus, la randomisation ouverte a introduit un biais dans l'adjudication des événements, un risque toutefois atténué grâce à une évaluation en aveugle par un comité indépendant. Enfin, une proportion similaire de patients, 15,6% dans le bras rivaroxaban et 20,3% dans le bras AVK a arrêté le traitement, preuve d'une compliance thérapeutique suboptimale.

Il apparait donc que le rivaroxaban est un traitement alternatif aux AVK, permettant d'effectuer sans risque une cardioversion électrique ou pharmacologique chez les patients présentant une FA non valvulaire d'une durée > 48 heures.



# Les points forts du 50<sup>ème</sup> congrès de l'EASD

Ce congrès a été très riche et certains travaux justifient d'être mis en exergue.

## II Le temps des grands registres...

L'étude CREDIT (311 centres / 12 pays) a permis d'étudier, en pratique clinique, avec un recul de 4 ans  $\pm$  6 mois, le pronostic de 2 999 diabétique de type 2 après l'initiation d'un traitement par insuline (< 12 mois). Des facteurs prédictifs d'événements CV ont été identifiés : un premier traitement par insuline et le taux initial d'HbA1c n'ont pas de valeur prédictive ; le sexe masculin, l'âge du diabète et la sédentarité sont des facteurs péjoratifs ; le sexe féminin et exercice physique sont protecteurs. Les facteurs les plus prédictifs traduisent un passé cardiovasculaire (pathologie CV, traitement anti-HTA ou antithrombotique). Il existe une relation significative entre l'évolution de l'HbA1c et le risque combiné de survenue d'un IDM, d'un AVC non mortel ou d'un décès : RR 1,25 ; ic95% 1,12-1,40 ;  $p < 0,0001$ . Cette relation vaut aussi pour les risques séparés d'AVC et de décès CV, mais pas pour les seuls IDM (RR 1,05 ; IC95% 0,83-1,32).

Aucun rôle des hypoglycémies n'a pu être mis en évidence sur la survenue d'événements CV ou de décès.

Avec  $\approx$  10 000 DT2, l'étude DIRECT (26 centres en Europe) visait à comprendre la progression du DT2 et à en identifier des marqueurs. Un modèle du rythme de progression du DT2 a été construit sur la base d'évaluations répétées d'HbA1c et des traitements utilisés. 14% des patients ont nécessité un traitement par insuline pendant le suivi (1998 à 2012).

Le modèle a permis de voir que ceux qui nécessitent un passage à l'insuline sont plutôt jeunes, obèses et insulinorésistants.

## II ... et du suivi à long terme !

8 494 des 11 140 participants de l'étude ADVANCE ont été suivis (méd > 5 ans) dans l'étude ADVANCE-ON (traitement non contrôlé). Dans ce délai, il persiste une réduction significative de mortalité globale (RR 0,91 ;  $p = 0,03$ ) et CV (RR 0,88 ;  $p = 0,04$ ) chez les patients qui prenaient le traitement anti-HTA combiné (perindopril/indapamide), sans impact significatif sur les autres événements macro ou microvasculaires.

Entre les groupes soumis à un contrôle plus ou moins intensif de la glycémie, il n'y a pas eu d'effet sur les complications macro ou microvasculaires mais l'effet favorable initial sur l'insuffisance rénale terminale s'est maintenu.

Ces résultats s'expliquent en partie par l'effacement rapide des différences entre les groupes

## II Et de multiples antidiabétiques !

Le programme EDITION a montré que l'insuline glargine fortement dosée (300 vs 100 ui/mL) a un effet durable avec moins d'hypoglycémies. Les inhibiteurs sélectifs SGLT2, ont confirmé leur grande efficacité (mono ou plurithérapie) mais surtout rassuré sur leur tolérance. La dapagliflozine a fait la preuve d'un bon profil de tolérance hémodynamique chez des diabétiques hypertendus ou non, en particulier déjà traités, et en cas d'antécédent CV. Une autre étude montre sa bonne tolérance rénale mais incite à la vigilance en cas d'insuffisance rénale modérée. Les données de près de 10 000 patients permettent d'écarter le risque de fractures. L'empagliflozine, pourrait réduire la microalbuminurie dans le DT2. Des suivis prolongés au-delà des essais de phase III sont rassurants sur sa tolérance, tout en confirmant, comme pour les autres inhibiteurs du SGLT2, l'excès de risque d'infections génito-urinaires.

Il a été également question des autres inhibiteurs du SGLT2 en cours de développement mais aussi des molécules plus anciennes comme les incrétines et bien entendu les insulines. De multiples études portaient sur l'efficacité et la tolérance de multiples associations qui ne peuvent que s'imposer chez les diabétiques dont une immense majorité nécessite une plurithérapie.

En bref, un congrès qui confirme que la diabétologie est désormais une des spécialités parmi les plus innovantes !

Jean-Louis Gayet

## Inertie thérapeutique et contrôle de l'HTA

Dans la prise en charge d'un patient hypertendu, une inertie thérapeutique devrait être évoquée en l'absence d'introduction, d'intensification ou de modification d'un traitement antihypertenseur lorsque la PA cible n'a pas été atteinte [1].

Une situation très évocatrice d'inertie thérapeutique est le retard à passer vers la bithérapie antihypertensive alors que l'échec d'une monothérapie est avéré : ainsi, après un délai pourtant très long de 18 mois, alors que l'HTA n'était pas contrôlée chez 67% des patients, 40% des patients étaient encore sous monothérapie [2].

L'inertie thérapeutique est fréquente (51% à 93% des consultations [3]), particulièrement en présence de comorbidités comme le diabète ou l'insuffisance rénale chronique.

Cependant, l'inertie thérapeutique n'est pas inéluctable, puisque sa prévalence diffère nettement selon les pays. Dans une étude internationale sur 21000 patients hypertendus, le taux d'inertie thérapeutique en France était le plus élevé et celui des Etats-Unis le plus bas, ce qui contribue certainement au contrôle tensionnel nettement supérieur outre-Atlantique (63% versus 46% en France) [4].

Au-delà de ces disparités internationales, l'inertie thérapeutique a été associée à plusieurs facteurs individuels : grande patientèle du médecin ; ou pour le patient, un âge avancé, une obésité ou une absence d'assurance médicale.[5]

D'autres raisons inhérentes au médecin ont été constatées dans la grande étude internationale RIAT, effectuée auprès de 1596 médecins généralistes de 16 pays (35300 patients hypertendus). Les deux motifs les plus souvent invoqués ont été que l'amélioration des chiffres tensionnels était jugée suffisante, et par ailleurs la croyance qu'avec le temps, les chiffres tensionnels iraient en s'améliorant encore spontanément.

Plusieurs moyens ont été proposés pour atténuer cette inertie thérapeutique :

- Une meilleure appropriation par les médecins généralistes des recommandations dans l'HTA ;
- La confrontation des pratiques médicales par la réception régulière par le médecin d'un état de sa pratique (méthodologie du « benchmarking ») ;
- L'utilisation de feuilles de suivi personnalisé du patient

avec recueil des paramètres critiques, cliniques ou biologiques.

- La pratique du « paiement à la performance », qui consiste à inciter financièrement le médecin, en proportion des objectifs atteints. Ce procédé, initialement mis en place en Grande-Bretagne, a permis de remédier rapidement à une certaine inertie clinique.
- L'organisation de réseaux de soins impliquant plusieurs acteurs des soins de santé : ces réseaux multidisciplinaires rompent l'isolement du médecin traitant, et ainsi l'incitent davantage à se remettre en question.
- Enfin, l'implication plus forte dans l'éducation thérapeutique du patient : l'interaction constante que le médecin aura avec son patient et son entourage, ainsi qu'avec les autres acteurs des soins de santé, devrait naturellement l'obliger à une plus grande proactivité.

Tout récemment, pour renforcer ces moyens de lutte contre l'inertie thérapeutique dans l'HTA, la société Française d'HTA avec le soutien des laboratoires Bouchara Recordati a élaboré un programme de motivation des médecins généralistes autour du patient hypertendu, le **programme ACTIF HTA**.

Ce programme met en exergue la relation médecin généraliste - patient hypertendu, lors de trois moments-clés : consultation de contrôle (avec le relevé d'automesures tensionnelles et les résultats d'analyses) ; consultation après un mois de traitement (mesures hygiéno-diététiques et monothérapie de première intention) ; et enfin, consultation pour renouvellement d'ordonnance (HTA ancienne). Ces trois moments ont été rendus concrets à travers trois vidéos de consultation simulée servant de support pédagogique, pour transcrire à un auditoire de médecins généralistes la pratique coutumière d'un confrère.

*Pierre ATTALI*

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec invitation à participer à des congrès et des soirées de formation continue avec les laboratoires suivants: Bayer, Boehringer Ingelheim, Bouchara Recordati, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer et Servier. Activité de conseil pour le Laboratoire Bouchara Recordati. Participation à la relecture de recommandations pour l'HAS.

### RÉFÉRENCE

1. Krzesinski, J.M. and F. Krzesinski. *Rev Med Liege*, 2010. 65(5-6): p. 278-84.
2. Spranger, C.B., et al. *Am J Med*, 2004. 117(1): p. 14-8.
3. Kerr, E.A., et al. *Ann Intern Med*, 2008. 148(10): p. 717-27.
4. Wang, Y.R., G.C. Alexander, and R.S. Stafford. *Arch Intern Med*, 2007. 167(2): p. 141-7.
5. Harle, C.A., J.S. Harman, and S. Yang. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013.

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'énalapril 20 mg seul. L'association fixe ZANEXTRA® 20 mg/10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension.

**ZANEXTRA®**  
MALÉATE D'ÉNALAPRIL / CHLORHYDRATE DE LERCANIDIPINE  
20 mg / 10 mg

## Pilier du passage à la bithérapie

L'adaptation individuelle de la posologie de chacun des composants est recommandée. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

13/132/1 - Janvier 2014 / Visa de publicité n°13/09/69974066/PM016 - CANAL 55



**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE\*** : Maléate d'énalapril 20 mg (équivalent à énalapril 15,29 mg), chlorhydrate de lercanidipine 10 mg (équivalent à lercanidipine 9,44 mg) pour un comprimé pelliculé. Excipients q.s.p. un comprimé pelliculé dont lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE\*** : Comprimé pelliculé. **DONNEES CLINIQUES\*** : **Indications thérapeutiques** : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'énalapril 20 mg seul. L'association fixe ZANEXTRA 20 mg / 10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension. **Posologie et mode d'administration\*** : Chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'énalapril 20 mg seul, la posologie d'énalapril peut être augmentée, en monothérapie ou le traitement peut être remplacé par ZANEXTRA 20 mg / 10 mg. L'adaptation individuelle de la posologie de chacun des composants est recommandée. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié. La posologie usuelle recommandée est d'1 comprimé par jour à prendre

au moins 15 minutes avant le repas, de préférence le matin. Ne pas administrer avec du pamplemousse (voir Contre-indications et Interactions). **Sujets âgés** : La posologie doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir « Utilisation en cas d'insuffisance rénale »). **Enfants et adolescents de moins de 18 ans** : Pas recommandée. **Utilisation en cas d'insuffisance rénale** : Contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients sous hémodialyse (voir Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi). Prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. **Utilisation en cas d'insuffisance hépatique** : Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. **Contre-indications** : - Hypersensibilité à l'énalapril ou la lercanidipine, aux IEC ou aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines ou aux excipients ; - Au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir Mises en garde et précautions d'emploi et Grossesse et allaitement) ; - Obstacle à l'éjection du ventricule gauche, y compris sténose aortique ; - Insuffisance cardiaque congestive non traitée ; - Angor instable ; - Infarctus du myocarde datant de moins d'un mois ; - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), patients dialysés ; - Insuffisance hépatique sévère ; - Association avec : les inhibiteurs puissants du CYP3A4, la ciclosporine, le jus de pamplemousse (voir Interactions) ; - Antécédents d'angioedème lié à un traitement antérieur par un IEC ; - Angioedème héréditaire ou idiopathique. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\*** : **Hypotension symptomatique. Maladie sinusale. Dysfonction ventriculaire gauche et cardiopathie ischémique. Utilisation en cas d'insuffisance rénale. Hypertension réno-vasculaire. Transplantation rénale. Insuffisance hépatique. Neutropénie / agranulocytose. Hypersensibilité / angioedème. Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux venins d'insectes. Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphaérese des LDL. Patients diabétiques. Toux. Intervention chirurgicale / anesthésie. Hyperkaliémie. Autres associations déconseillées** : lithium, diurétiques épargneurs potassiques, suppléments potassiques ou l'estramustine. **Différences ethniques. Grossesse et allaitement. Utilisation chez l'enfant. Alcool. Lactose. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\*** : **Due à l'énalapril** : Associations déconseillées : + Diurétiques épargneurs potassiques ou supplémentation de potassium. + Lithium. + Estramustine. Associations nécessitant des précautions d'emploi : + Antidiabétiques. + Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse. + Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). + Baclofène. + Ciclosporine. + Alcool. Associations à prendre en compte : + Amifostine. + Antidépresseurs tricycliques / neuroleptiques / anesthésiques / narcotiques. + Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison). + Autres antihypertenseurs. + Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes ou procaïnamide (voie générale). + Antiacides. + Sympathomimétiques. + Acide acétylsalicylique et thrombolytiques. + Sels d'or. **Due à la lercanidipine** : Associations contre-indiquées : + Inhibiteurs du CYP3A4. + Ciclosporine. + Jus de pamplemousse. Associations nécessitant des précautions d'emploi : + Alcool. + Substrats du CYP3A4. + Inducteurs du CYP3A4. + Digoxine. Associations à prendre en compte : + Midazolam. + Métoprolol. + Cimetidine. + Fluoxétine. + Simvastatine. + Warfarine. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Zanextra est déconseillé au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et contre-indiqué à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre. **Allaitement** : L'utilisation de Zanextra est déconseillée pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\*** : La prudence est recommandée en raison de la survenue possible d'étourdissements, d'asthénie, de fatigue et dans de rares cas, de somnolence. **Effets indésirables** : Dans les essais contrôlés avec ZANEXTRA 20 mg / 10 mg, ayant inclus 410 patients, les effets indésirables notifiés sont présentés dans la suite. Fréquent : céphalées, vertiges (y compris vertiges orthostatiques) ; bouffées vasomotrices ; toux ; oedèmes périphériques. Peu fréquent : angioedème\* ; thrombocytopenie ; hypertriglycéridémie\* ; anxiété\* ; palpitations ; hypotension\* ; douleur pharyngo-laryngée\* ; douleur abdominale, constipation\*, dyspepsie\*, nausées\*, affection de la langue\* ; érythème\* ; éruption cutanée\* ; arthralgie\* ; nycturie\* ; asthénie, fatigue, sensation d'hyperthermie\* ; augmentation des ALAT, augmentation des ASAT. **Remarque** : chez 1 seul patient. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. **Surdosage\***. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES\*** : **Propriétés pharmacodynamiques\*** : code ATC : C09BB02. ZANEXTRA 20 mg/10 mg est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril 20 mg) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine 10 mg). **Propriétés pharmacocinétiques\***. **Données de sécurité préclinique\***. **DONNEES PHARMACEUTIQUES\*** : **Durée de conservation\***. **Précautions particulières de conservation\***. **Nature et contenu de l'emballage extérieur\*** : n° 34009 385 967 4 8 : 30 comprimés et n° 34009 387 392 9 9 : 90 comprimés. Liste I. Prix : 22,06 € (bte de 30) ; CTJ : 0,74 € ; 62,14 € (bte de 90) ; CTJ : 0,69 €. Remb. Séc. Soc. 65% - Collect. Juillet 2008 (Rév 06/13), Janvier 2014. Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI Immeuble le Wilson 70, Avenue du Général de Gaulle 92 800 PUTEAUX. \*Pour une information complète se référer au RCP disponible sur le site Internet de l'ANSM.



## Syndrome coronaire aigu : à chaque étape, des gestes qui comptent.



# BRILIQUE™

## ticagrelor

Quand les preuves prennent vie

En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC).

**BRILIQUE® 90 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION\* :** Ticagrelor : 90 mg. Excipients : q.s. pour un comprimé. **FORME PHARMACEUTIQUE\* :** Comprimé pelliculé. **DONNÉES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION\* :** Voie Orale. Administration au cours ou en dehors des repas. Initiation par une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (AAS) (sauf contre-indication spécifique). Après une dose initiale d'AAS, Brilique doit être utilisé avec une dose d'entretien d'AAS de 75 à 150 mg par jour. Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Brilique soit cliniquement indiqué. Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt prématuré du traitement antiagrégant plaquettaire doit être évité. En cas d'oubli d'une dose, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique de 90 mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante. Les patients traités par le clopidogrel peuvent directement passer à Brilique si besoin. Le remplacement de prasugrel par Brilique n'a pas été étudié. **Populations particulières :** *Sujets âgés, patients présentant une insuffisance hépatique et patients présentant une insuffisance rénale :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Le traitement par Brilique est : - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. - Non recommandé chez les patients en hémodialyse. **Population pédiatrique :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Brilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication approuvée chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible. Coût de traitement journalier : 2,53 Euros. **CONTRE INDICATIONS\* :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Effets indésirables). • Saignement pathologique en cours. • Antécédent d'hémorragie intracrânienne (cf Effets indésirables). • Insuffisance hépatique modérée à sévère (cf rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). • L'administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, claritromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor (cf rubriques Mises en garde spéciales et Interactions). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI\* :** *Risque de saignement :* L'utilisation de Brilique chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ces risques et les bénéfices en termes de prévention d'événements athéro-thrombotiques. Si le traitement est cliniquement indiqué, Brilique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de l'hémostase et de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal actuel ou récent) et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24h autour de l'administration de Brilique. *Chirurgie :* Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent Brilique avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, Brilique doit être arrêté sept jours avant la chirurgie. *Patients présentant un risque d'événements bradycardiques :* En raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation de Brilique chez les patients avec un risque accru de bradycardie. Durant la sous-étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentaient des pauses ventriculaires  $\geq 3$  secondes avec le ticagrelor qu'avec le clopidogrel pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu, particulièrement chez les patients insuffisants cardiaques chroniques. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques associés à ce trouble dans cette population de patients. *Dyspnée :* Elle est généralement légère à modérée et disparaît souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/une BPCO peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous Brilique. Ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et/ou de BPCO. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si le symptôme est mal toléré, le traitement par Brilique doit être interrompu. *Élévations de la créatinine :* Le taux de créatinine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique. La fonction rénale doit être évaluée après un mois plus régulièrement, avec une attention particulière pour les patients  $\geq 75$  ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. *Augmentation d'acide urique :* La prudence s'impose lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperuricémie ou de goutte. L'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie urémique est déconseillée. *Autres Associations contre-indiquées :* - Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (diminution importante de l'exposition à Brilique) : kétoconazole, claritromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir. *Associations non recommandées :* - Avec une forte dose d'entretien d'AAS ( $>300$  mg) ; - Avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (diminution possible de l'exposition et de l'efficacité de Brilique) : rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital. - Avec les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite : cisapride, alcaloïdes de l'ergot de Seigle. - Avec la simvastatine et la lovastatine à des doses  $>40$  mg. *Associations à prendre en compte :* - Surveillance clinique et biologique avec la digoxine. - Avec les inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) et les inhibiteurs modérés du CYP3A4 : vérapamil, quinidine, ciclosporine. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS\* :** **Effets d'autres médicaments sur Brilique :** • Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, claritromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) : administration concomitante avec Brilique contre-indiquée (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique). • Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (diltiazem, amprévain, aprépitant, erythromycine et fluconazole) peuvent être co-administrés avec Brilique. • Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) peuvent diminuer l'exposition et l'efficacité du ticagrelor. *Autres :* Si cliniquement indiqués, les médicaments altérant l'hémostase (héparine, énoxaparine, AAS ou desmopressine) ou les inhibiteurs puissants de la P-gp et les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil, quinidine, ciclosporine) doivent être administrés avec prudence en association avec le ticagrelor. **Effets de Brilique sur d'autres médicaments :** *Médicaments métabolisés par le CYP3A4 :* Administration concomitante non recommandée avec des doses de simvastatine ou de lovastatine  $>40$  mg. Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par CYP3A4 ne peut pas être exclu. Administration concomitante non recommandée avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (cisapride ou alcaloïdes de l'ergot de seigle). *Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) :* Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est recommandée lors de l'administration concomitante de Brilique avec des médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite (digoxine, ciclosporine). **Autres traitements concomitants :** Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association : - Avec les médicaments connus pour induire une bradycardie. - Avec les médicaments altérant l'hémostase : héparine, énoxaparine, AAS, desmopressine. - Avec les ISRS (paroxétine, sertraline, citalopram) : augmentation du risque de saignement. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT\* :** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Brilique. Brilique n'est pas recommandé pendant la grossesse. La décision d'arrêter/continuer l'allaitement ou d'arrêter/continuer le traitement doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère. **EFFETS INDESIRABLES\* :** Au cours de la surveillance lors des essais cliniques et lors de l'utilisation post-commercialisation de Brilique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) sont : dyspnée et épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, saignement sous-cutané ou dermique, contusion, hémorragie au site de procédure. Les autres effets indésirables rapportés sont : - **Peu fréquent** ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : hémorragie intracrânienne (incluant hémorragie d'issue fatale), étourdissement, céphalée, hémorragie oculaire (intra-oculaire, conjonctivale, rétinienne), hémoptysie, hématomé, hémorragie d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie hémorroïdale, gastrite, hémorragie orale (incluant saignement gingival), vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie, éruption cutanée, prurit, saignement des voies urinaires, saignement vaginal (incluant métrorragie), hémorragie post-procédurale, hémorragie, hypersensibilité incluant angio-œdème. - **Rare** ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/10000$ ) : hyperuricémie, confusion, parésie, hémorragie de l'oreille, vertige, hémorragie rétroopératoire, constipation, hémarthrose, augmentation de la créatininémie, hémorragie au niveau d'une plaie, hémorragie d'origine traumatique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor étaient la dyspnée, les contusions et les épistaxis, et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel. **Description d'effets indésirables sélectionnés :** *Saignements :* Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « majeurs/fatals/engagant le pronostic vital », « Total Majeurs » n'était pas différente entre Brilique et le clopidogrel. Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs (définition PLATO) sous ticagrelor que sous clopidogrel. Il n'y a pas de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit. *Saignements liés à un pontage aorto-coronaire :* Il n'y a pas de différence entre les deux groupes de traitement. *Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure :* Brilique et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs/fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements « total majeurs » étaient plus fréquents avec le ticagrelor. Lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements et d'arrêts de traitement liés à ces saignements sont survenus sous Brilique que sous clopidogrel. *Saignements intracrâniens :* Il y a plus de saignements intracrâniens non reliés à une procédure dans le groupe ticagrelor que dans le groupe clopidogrel. Il n'y a pas eu de différence sur la totalité des hémorragies fatales. *Dyspnée :* La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement. Le ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO en raison du risque de survenue de dyspnée non grave et grave. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). **SURDOSAGE\* :** **DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES\* :** Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'héparine. Code ATC : B01AC24. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES\* :** **DONNÉES DE SECURITE PRECLINIQUE\* :** **DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES\* :** **DURÉE DE CONSERVATION :** 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION :** Pas de conditions de conservation particulières. **PRESENTATION ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DELIVRANCE :** Liste I. Code CIP 34009 498 874 1 5 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Alu) (avec symboles lune/soleil). Prix 75,78 Euros. Collect - Remb. Sec.Soc à 65%. Code CIP 34009 578 940 0 9 : 100x1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée en dose unitaire (PVC/PVDC/Alu). **TITULAIRE DE L'ANM :** AstraZeneca AB - S-151 85 - Södertälje - Suède. **EXPLOITANT :** AstraZeneca - 1, Place Renault - 92844 Rueil-Malmaison Cedex. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** EU/1/10/665/001-006. \*Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>. **DATE DE REVISION :** [BRILIQUE 90mg /MLR/1113.1]