

# Cordiam

UNE REVUE MENSUELLE DU GROUPE IMPACT MEDICOM  
N°10 FÉVRIER/MARS 2016 ISSN 2425-7249

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme



© SkyLine - Fotolia.com

## LE POINT SUR...

Cardio-oncologie et dysfonction ventriculaire gauche  
**Jennifer CAUTELA**

L'étude EMPAREG : mécanismes impliqués ?  
**Paul VALENSI**

L'enseignement par simulation en cardiologie :  
c'est maintenant !  
**Pascal GUERET**

Hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC : être strict  
sur l'objectif est-il bénéfique pour le patient ? »  
**Charlotte ROSSO**

Le syndrome d'apnée du sommeil est-il vraiment  
une cause de HTA résistante ?  
**Jean-Philippe BAGUET**

Mise au point sur les anomalies coronaires  
**Golmehr ASHRAFPOOR**

## COMMENT FAIT-ON ?

Une ablation de fibrillation atriale paroxystique  
en cryothérapie ?  
**Frédéric TRÉGUER**

## heART

Putney Winter Heart (Jim Dine)  
**Pascal GUERET**

## LA PAROLE À

Interview  
**Jean-François THÉBAUT**



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



Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe.<sup>1</sup>

Un effet bénéfique de LIPTRUZET® ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. LIPTRUZET®, n'ayant pas à ce jour démontré un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité, doit être considéré comme un traitement de deuxième intention.<sup>1,2</sup>



# Liptruzet®

(ézétimibe / atorvastatine)



## QUAND IL FAUT ALLER PLUS LOIN CHANGEZ DE DIMENSION

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en œuvre. Informer les patients du risque d'atteinte musculaire et les inciter à signaler sans délai tout symptôme. Doser la CPK avant traitement dans certains cas (cf. Mises en garde du RCP), et pendant, en cas de symptôme ou signe musculaire.

Faire un bilan hépatique avant le traitement et régulièrement par la suite.

Risque de survenue de diabète : une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients à risque de survenue d'un diabète.



*Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site [www.medicaments.gouv.fr](http://www.medicaments.gouv.fr) mais également en flashant sur le QR Code ci-contre.*





## Quand sommes-nous vieux ?

En 1976, année de mes débuts comme interne en cardiologie, mon excellent maître le Professeur Faivre nous interdisait d'hospitaliser les patients de plus de 70 ans admis pour un infarctus (un « vrai » infarctus, avec le sus-décalage, l'onde Q etc...) dans les Soins Intensifs tout neufs de l'hôpital de Brabois, à Nancy ; ils étaient considérés comme trop vieux pour mériter une surveillance cardiologique moderne. Quarante ans plus tard, il n'est pas rare de voir des nonagénaires, et même parfois des centenaires, admis dans ces mêmes unités de Soins Intensifs. Même si l'espérance de vie a énormément progressé pendant cette période, passant de 70 à 79 ans chez les hommes et de 79 à 85 ans chez les femmes, notre attitude a donc considérablement changé, bien au-delà de l'évolution démographique de la population générale. Cette évolution s'est accompagnée d'un vrai changement dans la prise en charge, en particulier pour ce qui est du recours à la coronarographie, qui est maintenant monnaie courante, y compris chez les malades de plus de 80 ans. Pourtant, les études randomisées sont quasi-inexistantes dans cette population, si bien qu'il est difficile de savoir si nous avons raison d'être aussi agressifs chez ces patients.

Il faut donc saluer l'initiative des cardiologues norvégiens, qui publient dans le Lancet les résultats de l'étude « **Aftereighty** », comparant les résultats à moyen terme d'une stratégie invasive, comparée à une stratégie conservatrice, chez des patients de 80 ans ou plus, hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST. A partir d'une population de 4187 patients, seuls 457 (11%) ont participé à l'étude (moyenne d'âge 85 ans) ; 2214 avaient des critères d'exclusion, en particulier une espérance de vie considérée comme trop courte, une démence ou une situation cliniquement instable. La coronarographie a pu être pratiquée chez 96 % du groupe invasif, 47 % ont eu une angioplastie et 3 % un pontage coronaire ; un patient sur deux avait une atteinte tritonculaire.

Au terme d'un suivi d'un an et demi, les complications hémorragiques ont été similaires dans les deux groupes, mais la stratégie invasive a permis d'avoir deux fois moins d'infarctus (17 % contre 30 %,  $P=0,0003$ ), cinq fois moins de revascularisation en urgence (2 % contre 11 %,  $P=0,0001$ ), sans majoration du risque d'AVC (-40 %,  $P=0,26$ ) et avec une mortalité numériquement un peu moindre (25 % contre 27 %,  $P=0,53$ ). L'efficacité de la stratégie invasive décline toutefois avec l'âge ; elle est maximale entre 80 et 84 ans, moindre, mais présente entre 85 et 89 ans, et absente à partir de 90 ans (mais seulement 34 nonagénaires ont participé à l'étude).

Ces résultats sont importants car ils confirment les données d'observation, qui montrent régulièrement la supériorité d'une prise en charge invasive chez les patients âgés. Ils sont cependant exposés à un biais de sélection majeur, comme peuvent l'être les études de registre : seuls 11 % des patients de 80 ans et plus admis pendant la période de l'étude ont été inclus, et plus de 50 % avaient un critère d'exclusion. Il faut donc les remettre en perspective : il ne s'agit en aucun cas de proposer une attitude invasive systématique chez les patients âgés hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu ; il faut évidemment garder le sens clinique, et tout simplement garder du bon sens, en évitant d'agresser les patients dont l'état général ou mental rendrait l'attitude invasive déraisonnable.

En revanche, l'intérêt majeur de cette étude est de montrer que l'âge en lui-même n'a guère de sens pour prendre une décision thérapeutique. C'est bien l'individu, dans son intégralité, qui compte.

**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 Juillière  
Jean-Yves Le Heuzey  
Jean-François Leclercq  
Pascal Leprince  
Eloi Marjion  
Nicolas Meneveau  
Jean-Luc Monin  
Pascal Poncelet  
Etienne Puymirat  
Alban Redheuil  
Philippe Romejko  
David Rosenbaum

**Coordination médicale**  
Paule Guimbail

**Responsable numérique**  
Angélique Bironneau

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

**Direction artistique**  
Françoise Genton

Imprimerie : Passion Graphic  
11 rue Denis Papin  
Z.A des 50 Arpents  
77680 Roissy en Brie  
Tél : 01 64 05 46 88



Cordiam est une publication d'Impact Medicom  
N° ISSN 2425 - 7249  
Abonnement :  
1 an : 49€  
www.e-cordiam.fr  
N° de Commission Paritaire :  
1116 T 92545  
Dépôt Légal : à parution

Est encarté dans ce numéro un dépliant promotionnel sur une partie des lecteurs.

cordiam@impact-medicom.com  
3 boulevard Paul-Emile Victor  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20  
Fax : +33 (0)1 46 41 05 21  
SARL au capital de 30 000€

**Directeur de la publication et représentant légal**  
Patricia Lhote

## ÉDITORIAL

3 ..... *Nicolas Danchin*

## LE POINT SUR...

- 5 Cardio-oncologie et dysfonction ventriculaire gauche ..... *Jennifer Cautela*
- 10 L'enseignement par simulation en cardiologie : c'est maintenant ! ..... *Pascal Gueret*
- 15 L'étude EMPAREG : mécanismes impliqués ? ..... *Paul Valensi*
- 18 Le syndrome d'apnée du sommeil est-il vraiment une cause de HTA résistante ?  
..... *J.-Ph. Baguet*
- 21 Hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC : être strict sur l'objectif est-il bénéfique  
pour le patient ? » ..... *Charlotte Rosso*
- 25 Anomalies de naissance des artères coronaires du sinus opposé ..... *Golmeh Ashrafpoor*

## heART

29 Putney Winter Heart (Jim Dine) ..... *Pascal Gueret*

## COMMENT FAIT-ON ?

31 Une ablation de fibrillation atriale paroxystique en cryothérapie ? .... *Frédéric Tréguier*

## LA PAROLE À

34 Interview ..... *Jean-François Thébaut*

## COMPTE-RENDU DE CONGRÈS JESFC

36 Plus de maîtrise dans l'anticoagulation de la FA ..... *Laurent Fauchier*

## ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

38



## Cardio-oncologie et dysfonction ventriculaire gauche

Jennifer CAUTELA Centre Méditerranéen Hospitalo-Universitaire de cardiologie oncologique, CHU de Marseille, Hôpital Nord [jennifer.cautela@ap-hm.fr](mailto:jennifer.cautela@ap-hm.fr) - [oncosafety.cardio@ap-hm.fr](mailto:oncosafety.cardio@ap-hm.fr)

**A**u cours des quatre dernières décennies, la mortalité par cancer a considérablement diminué du fait notamment de meilleures techniques de dépistage et d'une amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Le cancer apparaît ainsi parfois comme une « maladie chronique », c'est à dire une maladie de longue durée, évolutive, souvent associée à une invalidité et à de potentielles complications graves. Ce processus fait en effet émerger un autre type de menace sur la santé des patients atteints de cancer ou ayant survécu à cette maladie : les complications en lien avec leurs traitements. Parmi celles ci, les complications cardio-vasculaires sont parmi les plus graves. Elles regroupent essentiellement les dysfonctions ventriculaires par atteinte myocardique directe (cardiomyopathies toxiques) compliquées ou non d'insuffisance cardiaque, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle, les accidents thromboemboliques, les troubles du rythme et l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. De plus, avec le vieillissement de la population, les cancers surviennent souvent chez des patients âgés, déjà porteurs de facteurs de risque cardio-vasculaire, les rendant plus exposés pour développer ce genre de complications. Afin de mieux prendre en charge ces pathologies émergentes, une nouvelle spécialité a ainsi vu le jour : la cardio-oncologie. Des protocoles de suivi et de prise en charge des patients recevant une thérapie anti-cancéreuse potentiellement cardio-toxique ont ainsi été proposés, permettant notamment de détecter, à l'aide d'une approche multiparamétrique, une dysfonction systolique ventriculaire gauche (VG) de façon précoce.

### || Cardio-oncologie une nouvelle spécialité ?

Auparavant, le rôle du cardiologue dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer se limitait le plus souvent à celui de consultant ponctuel, à qui l'on demandait une « mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FeVG) au cours d'une chimiothérapie ». Cette attitude est insuffisante pour deux raisons principales. D'une part,

d'autres cardio-toxicités sont possibles et non explorées par une échographie cardiaque isolée. D'autre part, la FeVG est un facteur très tardif et peu sensible de dysfonction systolique VG, ne permettant qu'un traitement lui aussi tardif. De plus, il était rare qu'un cardiologue possède les connaissances nécessaires en oncologie pour orienter spécifiquement son examen face aux différents traitements anti-cancéreux reçus par le patient.

Aujourd'hui, en bénéficiant d'une formation double, les équipes de cardio-oncologie sont aptes à remplir les missions suivantes :

- évaluer le risque cardiovasculaire avant traitement,
- prévenir les effets toxiques cardiaques chez les patients à risque,
- dépister de façon spécifique et précoce les effets toxiques de chaque traitement anti-cancéreux, pendant et après la fin du traitement (y compris à long terme),
- prendre en charge les atteintes cardiovasculaires liées au traitement, en concertation avec l'équipe d'oncologie et de décider notamment du management de la thérapie anti-cancéreuse en présence d'une cardio-toxicité.

Le but de cette démarche est de ne pas contre-indiquer trop vite une thérapie anti-cancéreuse qui, parfois, reste la seule arme pour sauver la vie du patient. Enfin, cette prise en charge précoce et globale est d'autant plus importante que le pronostic cardiovasculaire après apparition d'une dysfonction systolique VG dépend de la précocité de mise en route du traitement cardiologique<sup>1</sup>.

La première unité de cardio-oncologie a été créée en 2000 aux Etats-Unis au MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas par Daniel Lenihan et Edward Yeh. Devant l'essor considérable de cette nouvelle discipline, la première société savante consacrée à cette thématique, l'« International CardiOncology Society » a été créée en 2009. En Europe, il a fallu attendre 2011 avec la création de l'Institut Européen d'Oncologie de Milan par Carlo Cipolla et Daniela Cardinale. En 2015 s'est créé le premier centre français de cardio-oncologie, le « Centre Méditerranéen Hospitalo-Universitaire de Cardiologie Oncologique (Medi-CO center) » au sein du CHU de Marseille à l'Hôpital Nord.

Actuellement, il n'existe pas encore de recommandations de haut niveau de preuve en cardiologie pour guider la prise en charge de ces toxicités. Notre conduite à tenir doit donc s'appuyer sur la base de deux documents : **le consensus d'expert** récemment publié par l'*European Association of Cardio-Vascular Imaging / American Society of Echography* (EACVI/ASE) et **les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO)**. Ces documents traitent principalement de la dysfonction systolique VG.

## || Les différentes classes thérapeutiques

Les effets adverses sont décrits depuis les années 70 pour les **anthracyclines**. Il s'agit dans ce cas d'une toxicité dite de « type I », c'est-à-dire peu réversible, dose dépendante et cumulative, justifiant les limitations de doses actuelles (par exemple 450mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine).

A présent, il existe de nouvelles classes thérapeutiques anti-cancéreuses également potentiellement pourvoyeuses d'altération de la fonction systolique VG. C'est le cas par exemple des **thérapies ciblées**. Cette nouvelle famille thérapeutique englobe plusieurs groupes de molécules qui agissent sur une voie de signalisation cellulaire, ciblant plus spécifiquement les cellules cancéreuses et un type d'anomalie moléculaire précis. L'utilisation de ces thérapies marque l'entrée dans une ère de la médecine personnalisée, où à chaque tumeur correspond un traitement.

Une des premières molécules dans cette famille est **le trastuzumab**, un anticorps monoclonal recombinant ciblant spécifiquement les récepteurs HER2. Il est indiqué chez les patientes porteuses d'un cancer du sein dont l'analyse immunohistochimique retrouve une surexpression de ce récepteur HER2. Malheureusement, ces thérapies ne sont pas toujours si « ciblées » et font preuve également d'effets pléiotropes, notamment au niveau cardiaque, si la voie de signalisation moléculaire concernée est également impliquée dans le métabolisme cardiaque. On comprend alors que l'effet de cette deuxième grande classe de molécules n'est pas dose-dépendant et que la toxicité est le plus souvent réversible après arrêt du traitement (lorsque que la voie de signalisation n'est plus ciblée). On parle alors de toxicité de « type II ». A noter que cette classification « type I / type II », bien que toujours utilisée, semble insuffisante, puisque les mécanismes physiopathologiques, parfois intriqués, peuvent entraîner des toxicités irréversibles même sous thérapie ciblée.

L'incidence de la toxicité cardiaque sous trastuzumab

est caractérisée comme fréquente (apparition d'une dysfonction systolique VG chez  $\geq 1/100$  patients mais  $\leq 1/10$ )<sup>4</sup>. En revanche nous avons à l'heure actuelle peu de recul concernant le grand nombre de molécules émergentes, tels que **les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)**. Les études ne possèdent en effet qu'un faible effectif de patients hyper-sélectionnés, avec peu d'évènements sur le suivi. Parmi les ITK, seuls ceux ciblant la voie du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sont réputés pour leurs effets cardio-vasculaires. Par exemple, **le sorafenib** ou **le sunitinib** peuvent classiquement être à l'origine d'une hypertension artérielle sévère ou d'évènements ischémiques. Mais il faut garder à l'esprit qu'une cardio-toxicité est possible avec toutes ces nouvelles molécules, et de ce fait rester vigilant. Pour preuve, **le crizotinib**, a fait l'objet, en post commercialisation uniquement, d'une mise en garde supplémentaire. Celle-ci a été publiée par l'ANSM en octobre 2015, devant la constatation en phase IV de nombreux cas d'insuffisance cardiaque congestive, parfois fatale (40 cas, soit 0,27% et 15 évolutions fatales depuis 2013). L'intensité et la gravité de ces effets n'avaient pas été constatées dans l'étude pour l'AMM. Au total, il existe un grand nombre de molécules anti-cancéreuses pourvoyeuses de cardio-toxicité. Ces complications peuvent grever le pronostic vital du patient, ou encore limiter les protocoles de traitement anti-cancéreux, rendant capital leur dépistage et leur prise en charge.

## || Méthodes de dépistage de la cardiotoxicité

L'apparition d'une dysfonction systolique VG est une des cardio-toxicités les plus graves. Classiquement, l'examen diagnostique de référence est l'échographie cardiaque trans-thoracique pour mesure de la FeVG. On retrouve dans la littérature plusieurs définitions pour parler de dysfonction VG, ce qui est source de confusion. Le seuil de FeVG qu'il faut retenir est celui proposé par l'EACVI/ASE : **diminution de la FeVG de plus de 10% par rapport à une valeur initiale avant traitement avec une valeur inférieure à 53%**. L'altération de la FeVG peut être compliquée d'insuffisance cardiaque congestive ou rester asymptomatique et découverte fortuitement sur un examen de suivi. Cependant, bien que la baisse de la FeVG soit le marqueur de référence pour le diagnostic de cette complication, on sait qu'il s'agit d'un phénomène tardif et peu sensible. Un dépistage de la dysfonction systolique VG infraclinique, avant même l'altération de la FeVG, pourrait permettre un traitement préventif et ainsi limiter cette cardio-toxicité. En effet, on retrouve plusieurs travaux qui montrent que l'in-

roduction de bêta-bloquants ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), à un stade précoce de la dysfonction VG (par exemple suite à une élévation de la troponine) permettrait de prévenir l'altération de la FeVG au long cours<sup>5</sup>. Même pris à un stade tardif, ils sembleraient favoriser la récupération de celle-ci<sup>6</sup>.

**Le calcul du strain myocardique et le dosage de la troponine** semblent être adaptés pour ce dépistage puisque ce sont deux marqueurs pronostiques précoces d'une dysfonction systolique VG, infra-clinique. Ces marqueurs ont d'ailleurs déjà fait preuve de leur efficacité dans l'évaluation pronostique au cours du suivi de patients recevant des anthracyclines<sup>7</sup> ou du trastuzumab<sup>8</sup>.

**La troponine I (TnI) ou T (TnT)**, biomarqueur sérique sensible et spécifique d'une agression myocytaire, a en effet largement été étudiée. Une des études les plus importantes chez l'adulte est celle de Cardinale et al.<sup>7</sup> qui portait sur 703 patients traités par de fortes doses de chimiothérapies, essentiellement d'anthracyclines. Celle-ci analysait l'évolution de dosages itératifs de la TnI avant, pendant et après traitement. Après un suivi moyen de 3 ans, une augmentation de la TnI était significativement corrélée à une diminution de la FeVG. De plus, la plupart des événements cardio-vasculaires (mort subite, mort d'origine cardiaque, œdème aigu pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive et dysfonction systolique VG asymptomatique) survenaient dans les groupes avec troponine positive. La même équipe a démontré que la TnI était également un marqueur prédictif fiable de la survenue de dysfonction VG chez 251 patientes porteuses d'un cancer du sein, traitée par trastuzumab<sup>8</sup>.

Malgré ces résultats encourageants, l'utilisation isolée d'un seul biomarqueur ne saurait proposer un suivi suffisamment sensible et spécifique à lui seul. Il peut exister en effet des faux positifs, des variations dans les dosages, ou encore des seuils différents selon le type de la troponine dosée (T, I, ultra-sensible ou non), rendant parfois l'interprétation litigieuse. Sawaya et al.<sup>9</sup> a démontré au sein d'une population de patients sous anthracyclines et/ou trastuzumab qu'une **évaluation multimodale** permet en revanche d'améliorer l'efficacité du dosage de la troponine. Afin de dépister l'apparition d'une cardio-toxicité, les auteurs associaient le dosage de la TnI à la réalisation d'une échographie cardiaque trans thoracique pour **l'étude des déformations myocardiques longitudinales, ou « strain global longitudinal »** (SGL). Devant une élévation de la TnI et une diminution de la valeur absolue du SGL (inférieure à -19%), la spécificité du test passait de 73% (chaque paramètre isolément) à 93% (évalués conjointement).

C'est pourquoi la FeVG ne doit plus être utilisée seule.

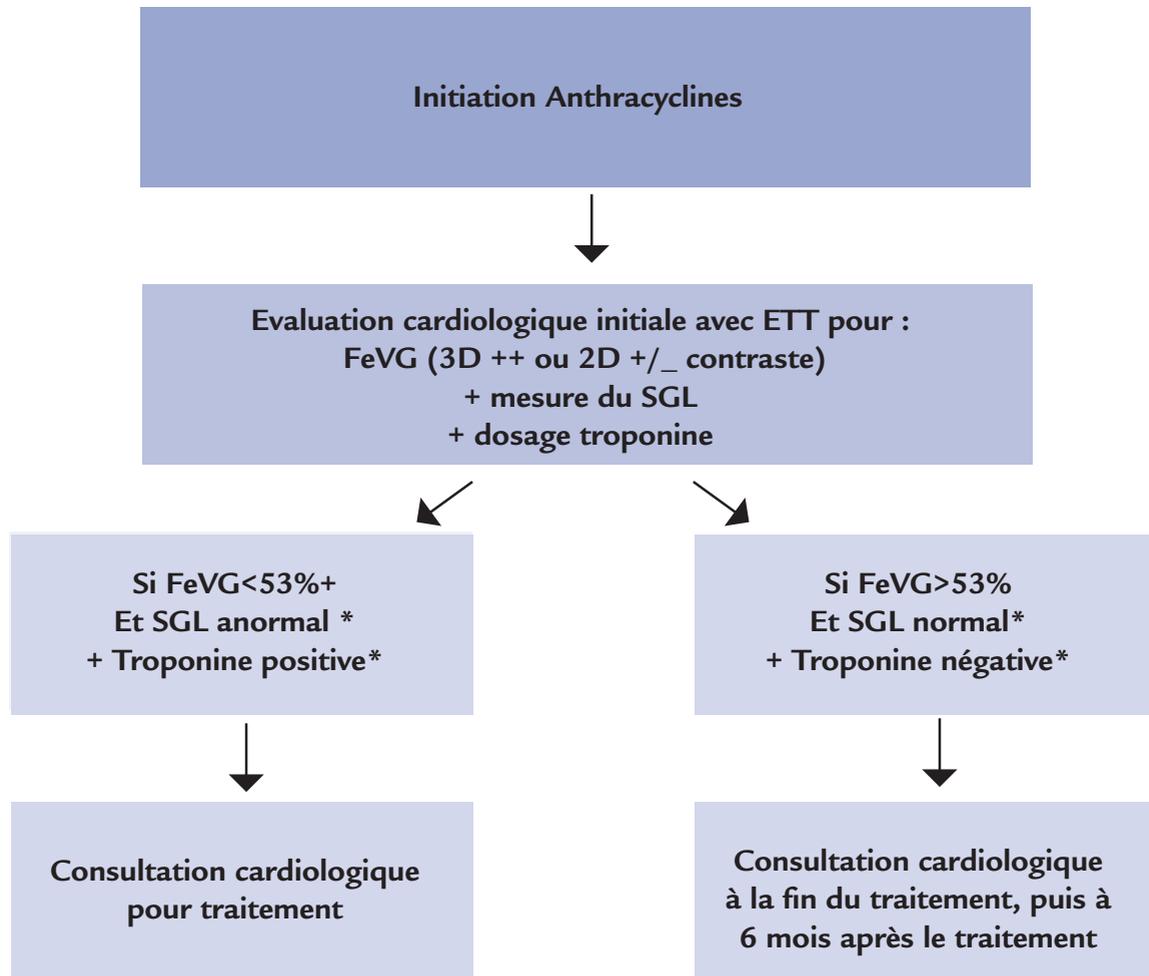
Aujourd'hui, L'EACVI/ASE comme l'ESMO<sup>3</sup> recommandent, lorsqu'une molécule potentiellement cardio-toxique est utilisée, une évaluation multi-paramétrique de la fonction systolique VG comprenant **l'étude de la FeVG** associée à l'étude des déformations myocardiques longitudinales (SGL) et au dosage de la **troponine**. Il est important de savoir que l'interprétation des troponines et du SGL ne reposent pas seulement sur leurs seuils de positivité habituels, mais sur leurs **variations dans le temps**. La raison principale est qu'il existe de larges variabilités, qu'elles soient inter-individuelles ou liées au type de matériel utilisé (marque du logiciel de mesure du SGL en écho, réactif en laboratoire pour la troponine, type de troponine...) qui ne permettent pas de définir un seuil pathologique absolu, adapté à tous les patients.

Ainsi, la **troponine**, comme dans les études précédemment citées, doit être dosée de manière **itérative**, et comparée à une valeur de référence, qui sera celle dosée en pré-traitement. La fréquence des dosages est à adapter au type de molécule employée. Dans le cas des traitements intra-veineux, le dosage doit être fait dans les 72h après la fin de la perfusion. Le seuil de positivité à retenir est celui donné par le laboratoire (en général une valeur supérieure au 99<sup>e</sup> percentile). Le dosage doit toujours être réalisé dans le même laboratoire afin d'être comparable.

De même, **le SGL** est également mesuré de manière itérative, le rythme étant adapté au type de molécule. Là encore, il n'y a pas de vrai seuil pathologique, mais c'est une cinétique de variation par rapport à une valeur pré-traitement qui sera étudiée. Une variation de 15% en valeur absolue par rapport à la valeur initiale de SGL sera considérée comme significative et évocatrice d'une dysfonction systolique VG débutante<sup>2</sup>. Le SGL doit toujours être mesuré sur la même machine d'échocardiographie (même marque pour disposer du même logiciel de mesure) pour être comparable et de préférence, par le même opérateur. L'essentiel à retenir pour la troponine comme pour le SGL est qu'une **évaluation initiale pré-traitement est toujours nécessaire puisque chaque patient est son propre témoin**.

Le rythme de suivi diffère si la molécule reçue par le patient est de type I (« anthracycline-like ») ou de type II (« trastuzumab-like ») (*fig. 1, fig. 2*). Actuellement, malgré une potentielle cardio-toxicité, on ne peut pas recommander de surveillance cardio-oncologique pour l'ensemble des patients recevant une thérapie ciblée (molécule de type II), tant le nombre en serait conséquent. Il faut donc sélectionner les patients les plus à risque : ceux recevant une thérapie ciblée dont la toxicité cardiaque est avérée (trastuzumab, inhibiteurs du VEGF) et ceux recevant une autre thérapie ciblée mais présentant une maladie cardiaque

FIGURE 1 : Protocole de suivi des patients recevant des molécules de type I (c'est à dire de toxicité myocardique directe, type anthracyclines). Modifié d'après Plana et al,<sup>[2]</sup>.



ETT : échographie transthoracique ; SGL : strain global longitudinal

+ : +/- confirmation par IRM cardiaque

\* : selon valeurs normales données par machine / laboratoire

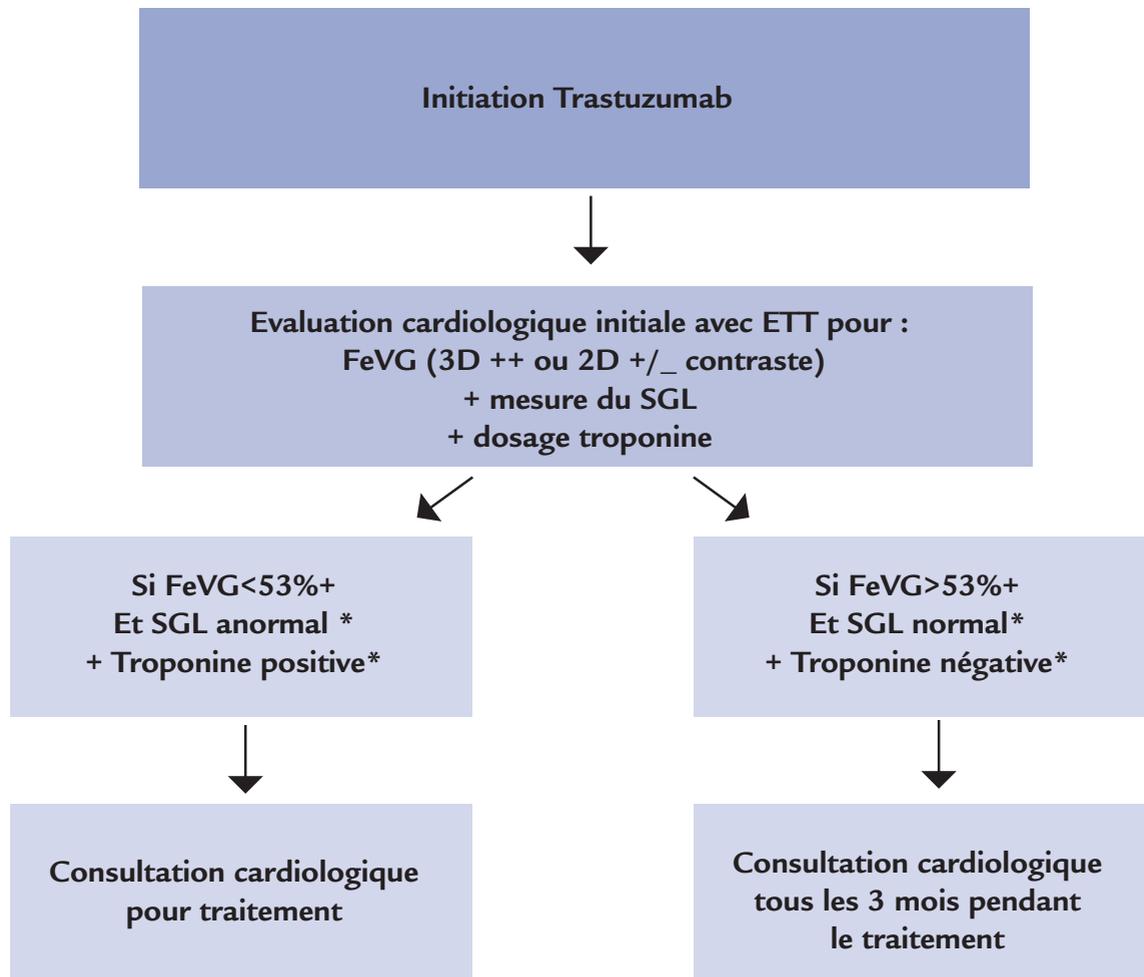
antérieure, âgés de plus de 65ans ou encore à haut risque cardio-vasculaire.

L'administration de molécule de type I puis de type II successivement est également une situation plus à risque. Pour les anthracyclines, le suivi cardio-oncologique doit se faire au long cours et même après la fin du traitement, puisqu'on sait que la cardio-toxicité peut se manifester avec un délai de plusieurs années. En revanche, pour le trastuzumab, comme pour les autres thérapies ciblées, il est inutile de poursuivre une surveillance au delà de leur arrêt, puisque l'effet est suspensif. Il faut toutefois noter que certaines thérapies ciblées sont administrées pendant plusieurs années, contrairement aux anthracyclines, comme par exemple dans la leucémie myéloïde chronique, justi-

fiant donc une surveillance également prolongée.

Enfin, s'il existe des arguments pour une **dysfonction systolique VG patente** (diminution de la FeVG) **ou infra-clinique** (altération significative du SGL et élévation de la troponine), **une nouvelle consultation cardio-oncologique doit être rapidement réalisée**. Pour l'heure, le consensus d'experts ne statue pas formellement quant à la conduite à tenir ensuite et sur le traitement à introduire. Selon notre expérience au sein du **Medi-CO center**, l'introduction à ce stade d'un traitement par bêta-bloquants et IEC, augmentés progressivement jusqu'à doses maximales tolérées, serait souhaitable, afin de prévenir / limiter l'altération de la FeVG. De plus grandes études sont néanmoins encore nécessaires.

**FIGURE 2 : Protocole de suivi des patients recevant des molécules de type II (c'est à dire de toxicité myocardique indirecte, type trastuzumab) Modifié d'après Plana et al,<sup>[2]</sup>.**



ETT : échographie transthoracique ; SGL : strain global longitudinal

+ : +/- confirmation par IRM

\* : selon valeurs normales données par machine / laboratoire

## II Conclusion

La cardio-oncologie est une nouvelle discipline dont l'utilité va se faire croissante sur les années à venir, notamment avec l'avènement des nouvelles thérapies ciblées. L'évaluation des patients recevant des thérapeutiques potentiellement cardio-toxiques doit se faire avant l'administration de celui-ci et de façon régulière au cours du temps.

Elle se base sur une approche multi-paramétrique, reposant sur l'étude des variations de la FeVG, du SGL et de la troponine, chaque patient étant son propre témoin.

## RÉFÉRENCES

- [1] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. (2010) Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 28 : 3910 – 3916
- [2] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J cardiovasc Imaging* 15(10) : 1063-9
- [3] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al, ESMO Guidelines Working Group. (2012) Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 23 Suppl 7: vii155-66
- [4] Résumé Caractéristiques Produit Trastuzumab
- [5] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. (2010) Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 28 : 3910 – 3916
- [6] Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. (2010) Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 55 : 213 – 220
- [7] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. (2004) Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circ* 8;109(22):2749-54
- [8] Ewer MS, Ewer SM. (2010) Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction. *J Clin Oncol*. 28(25):3901-4
- [9] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. (2012) Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 5(5):596-603



# L'enseignement par simulation en cardiologie : c'est maintenant !

Pascal Gueret,  
pascalgueret46@gmail.com

**L**es méthodes de l'enseignement par simulation revêtent des modalités pédagogiques multiples mais l'aphorisme suivant pourrait résumer leurs objectifs : « Jamais la première fois chez le patient » ou plus exactement : « jamais les premières fois chez le patient » car la maîtrise d'un geste ou d'un acte ne s'acquière habituellement pas en une seule fois.

*Il s'agit donc d'une méthode se référant à l'éthique médicale. Très développé dans certains pays étrangers, le recours à la simulation est contrasté dans notre pays et l'on observe de grandes différences d'une discipline à l'autre ainsi qu'un dynamisme variable d'une université à l'autre. Qu'en est-il en cardiologie en 2016 ?*

## || Les limites de la pédagogie traditionnelle

L'enseignement dispensé au cours des études en santé (médecins, infirmiers, masseurs kinésithérapeutes, psychologues, manipulateurs-radio,...) adopte le plus souvent la méthode du compagnonnage. La personne la plus expérimentée enseigne le débutant en effectuant devant lui le geste qu'il devra maîtriser. Le geste est pris au sens large du terme: acte technique plus ou moins complexe, allant de l'injection intramusculaire à la chirurgie la plus difficile, mais aussi attitude comportementale telle que l'annonce d'un décès à un membre de la famille ou d'une maladie grave à un patient. A l'acquisition du savoir théorique succède celle du savoir faire. Après s'être fait expliquer la méthode à adopter, avoir été informé des risques encourus et des moyens de les éviter, vient le jour où l'apprenant qui n'a pas bénéficié de la pédagogie de la simulation «se lance» et effectue lui même le geste pour la première fois chez le patient. La survenue d'évènements indésirables et d'accidents, plus ou moins graves, apparents ou masqués, immédiats ou retardés, dépend de plusieurs facteurs tels que la complexité du geste à effectuer, les facilités démontrées par l'apprenant pour y parvenir, les qualités pédagogiques de l'enseignant, etc...

FÉVRIER / MARS 2016

## Le but principal est de réduire les erreurs médicales

Plusieurs facteurs expliquent le développement rapide des méthodes de simulation comme instruments pédagogiques : l'objectif parfaitement légitime de réduire ces évènements indésirables et ces complications, la judiciarisation croissante de la médecine exercée au bénéfice de patients de mieux en mieux informés, ce qui expose les professionnels à des plaintes et des recours parfois lourds de conséquences et enfin les progrès considérables dont bénéficie la technologie en particulier informatique.

Le but de l'enseignement par simulation est en premier lieu la réduction des erreurs médicales et donc l'amélioration des soins prodigués aux patients mais aussi une réduction des coûts et par conséquence une meilleure efficacité médicale et financière.

## || Quelles méthodes pédagogiques en simulation?

Issues de l'expérience acquise auprès de professions à risque telles que l'aéronautique, la marine marchande, les forces armées ou de sécurité, de très nombreuses méthodes de simulation en médecine ont été développées.

Certaines sont proches dans leur esprit des applications précédemment citées, d'autres sont plus spécifiques à l'enseignement des sciences de la santé.

Elles ont en commun de suivre la même démarche pédagogique : acquisition de connaissances (« knowledge ») puis de compétences (« skills ») et enfin de comportements (« behaviors » and « attitudes »).

L'éventail des types de simulation est très large. Les plus connus sont les mannequins. Dans le seul domaine de l'appareil cardio circulatoire, de très nombreux modèles ont été développés avec d'innombrables applications destinées aux médecins ou aux soignants,

✓ du plus simple : défibrillateur cardiaque, sites et modes d'une injection sous cutanée, intra musculaire

FIGURE N° 1 : Simulateur procédural pour l'apprentissage de la mise en place d'une voie veineuse sur l'avant bras.



FIGURE N° 2 : Mannequin haute fidélité. Auscultation cardiaque au cours d'un scénario d'arrêt cardio respiratoire.



ou intra veineuse (figure 1)

✓ au plus sophistiqué comme la reproduction de tous les signes cliniques d'un état de choc, y compris coloration cutanée, mydriase, tachycardie, hypotension, etc et la réaction aux traitements administrés (figure 2).

Il peut s'agir de fragments du corps : avant bras, thorax, tête et cou pour l'apprentissage des techniques d'intubation oro-trachéale (figures 3 A et B) ou de trachéotomie et l'on parle de « *simulateurs procéduraux* » ou bien de *mannequins corps entier* (« *simulateurs patients* »).

Plusieurs modèles peuvent être entièrement pilotés par ordinateur, *mannequins dits de « haute fidélité » parfois non filaires*.

Mais il peut s'agir également de patients standardisés, de réalité virtuelle, de cas cliniques développés sur ordinateur, de jeux de rôle (moyen ludique pour aborder des sujets sérieux), d'entraînement sur animaux de laboratoire ou sur cadavres ou encore sur pièces anatomiques humaines dont l'usage est très ancien dans les écoles de chirurgie.

Ces moyens doivent être adaptés au but recherché et à la situation donnée, selon en particulier qu'elle est urgente

FIGURES N° 3 A et B : Apprentissage de l'intubation oro-trachéale.



(ex : arrêt cardiaque, accident au cours d'une angioplastie coronaire) ou non (consultation d'annonce).

Un des principaux bénéfices est d'offrir une pratique dans un environnement sécurisé puisqu'artificiel et donc sécurisant pour l'apprenant et permettant d'appliquer ces techniques de manière répétée et reproductible.

Cela n'est pas incompatible avec une autre condition qui est la réalisation aussi réaliste que possible des faits, des événements, des conditions techniques, y compris l'environnement visuel et sonore (ex : la reconstitution d'un environnement bruyant semblable à celui d'une prise en charge dans un lieu public qui peut empêcher une auscultation précise ou gêner l'audition des alarmes sonores des appareils de surveillance).

Les scénarios doivent être basés sur des situations ou des pathologies authentiques ou se rapprochant de la réalité (par exemple, prise en charge pré hospitalière, réalisme des tissus naturels ou artificiels utilisés pour l'apprentissage des sutures ou ablations d'organe), et dont le déroulement doit être réaliste.

## Une méthodologie pédagogique bien précise

Un des points communs à ces différentes méthodes de simulation est leur aspect pluri disciplinaire et pluri professionnel : la plupart des situations auxquelles l'apprenant est exposé requiert la participation de plusieurs professionnels de santé (médecin ou chirurgien et infirmières le plus souvent, mais parfois psychologues ou autre) dont le rôle est soit commun (apprendre à faire une annonce d'un dommage lié aux soins) ou complémentaire, chaque intervenant ayant un rôle propre et prédéfini.

Il peut s'agir par exemple de la prise en charge d'un arrêt cardiorespiratoire, du traitement immédiat d'une complication au cours d'un acte de cardiologie interventionnelle comme une tamponnade ou d'un trouble du rythme grave au cours d'une échocardiographie de stress, ou encore du sevrage de la circulation extra corporelle au cours d'une intervention de chirurgie cardiaque.

La simulation en santé s'adresse donc à tous les professionnels de la santé et à tous les stades de leur cursus : formation initiale des étudiants, formation continue et maintenant Développement Professionnel Continu, cette méthode étant reconnue et encouragée par la Haute Autorité de Santé.

FIGURE N° 4 : Mannequin pour l'apprentissage de l'échocardiographie.



## || Les congrès, les revues spécialisées, la recherche en simulation:

La recherche dans le domaine de la simulation est devenue très active. De nombreux congrès ou colloques nationaux ou internationaux sont maintenant régulièrement organisés. Une conférence de consensus réunie en 2011 a proposé une dizaine d'axes prioritaires de recherche. Plusieurs revues internationales spécialisées en simulation publient chaque mois des articles dans le domaine. A titre d'exemple, on a constaté ces 10 dernières années un doublement du nombre des publications liées à la simulation dans les principales revues d'anesthésie réanimation. La Société Francophone de Simulation en Santé (SoFraSimS) qui a été créée en 2014 tiendra son colloque annuel à Clermont Ferrand en 2016.

## || L'enseignement par simulation en cardiologie

Les programmes développés spécifiquement en cardiologie sont encore très peu nombreux et force est de reconnaître le retard pris par notre discipline dans le domaine, surtout lorsque l'on se compare avec l'anesthésie réanimation. Certains industriels proposent des solutions pédagogiques spécialisées : mannequins pour l'apprentissage de l'échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne (*figure 4*), simulateurs procéduraux en cardiologie interventionnelle coronaire, valvulaire ou rythmologique, « jeux sérieux » développés pour la prise en charge de la fibrillation atriale par exemple. Mais il est également possible et même souhaitable de partager l'usage de solutions pédagogiques développées par d'autres disciplines, telles que la prise en charge d'un arrêt cardio circulatoire ou l'apprentissage de l'intubation oro-trachéale. D'une façon générale, la mutualisation est devenue nécessaire, ne serait-ce que pour des raisons économiques. **L'Institut Ilumens** situé dans les locaux de l'Université Paris-Descartes vient de contractualiser avec 2 autres universités d'Ile de France.

**Une commission sur « l'enseignement par simulation »** a été créée en 2015 au sein de la Société Française de Cardiologie. Elle rassemble des enseignants des facultés de médecine et des instituts de soins infirmiers intéressés par le sujet et se réunit lors des Journées des Groupes de Travail de la SFC. Pour la première lors des JE SFC 2016, des sessions ont été organisées sur ce sujet et les industriels du secteur étaient présents sur les stands.

Plusieurs DIU spécialisés sont ouverts aux enseignants

de cardiologie et il est souhaitable que cette formation universitaire complémentaire soit valorisée par la sous-section de cardiologie du Conseil National des Universités lors de l'examen des dossiers de titularisation ou d'avancement.

## II Conclusion

Les consciences s'éveillent et la discipline s'organise. Si le compagnonnage sur le terrain garde son utilité, la simulation qui le complète offre de nombreux avantages tels que la sécurité du patient qui reste l'objectif ultime, la possible répétition du geste autant de fois que nécessaire, la possibilité de l'apprentissage par l'erreur sans culpabiliser l'apprenant, la multiplicité des interactions enseignant/enseigné. Il s'agit donc d'un changement de culture pédagogique sur le plan du contenu des programmes enseignés, sur la façon d'intégrer ces contenus dans un programme d'enseignement et sur la variété des méthodes disponibles. Il y a de plus en plus de programmes structurés en cardiologie, avec de multiples applications. Les étudiants sont très demandeurs de cet enseignement. Les patients et leur famille, de mieux en mieux informés, sont devenus vigilants sur les conditions de réalisation des gestes et des actes médicaux. L'enseignement par simulation en cardiologie, c'est maintenant !





[ JE LA PORTE PARCE QUE... ]

ma petite fille m'a permis de redécouvrir  
l'insouciance des enfants.

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

- 3 patients sur 4 prennent mieux soin d'eux-mêmes depuis que la LifeVest<sup>1</sup> leur a été prescrite<sup>1</sup>
- La LifeVest met vos patients en confiance pour faire de l'exercice ou de la réadaptation cardiaque<sup>1</sup>

**ZOLL** LifeVest®

[www.zoll.com](http://www.zoll.com)

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

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

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



## L'étude EMPA-REG : mécanismes impliqués ?

Paul VALENSI Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, hôpital Jean Verdier  
Université Paris Nord, CINFO, CRNH, Bondy  
paul.valensi@aphp.fr

**L**'étude EMPA-REG était une étude de sécurité cardio-vasculaire testant l'empagliflozine chez des patients diabétiques ayant une maladie cardio-vasculaire connue. Les principaux résultats ont été présentés au dernier congrès de l'EASD à Stockholm en septembre 2015 et publiés simultanément <sup>(1)</sup>. Ils ont été résumés dans un récent numéro de CORDIAM

Les inhibiteurs du co-transporteur 2 sodium-glucose offrent pour la première fois une approche thérapeutique hypoglycémiante ciblée directement au niveau rénal sans impliquer la sécrétion ni l'effet de l'insuline. Parmi les médicaments de cette classe, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont les premiers attendus en France. Outre leur effet glycémique ils induisent une perte de poids liée à la perte d'énergie (glycosurie) et une baisse tensionnelle.

Dans l'étude EMPA-REG le critère de jugement principal (mortalité cardio-vasculaire, infarctus et AVC non fatals) était réduit sous empagliflozine de 14%, la mortalité totale de 32%, la mortalité cardio-vasculaire de 38% incluant une réduction des morts subites, et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) de 35%, sans différence notable d'effets dans les différents sous-groupes examinés sauf dans le sous-groupe ayant un taux d'HbA1c > 8,5% qui ne bénéficiait pas du traitement actif.

Cette étude est la première indiquant un bénéfice cardio-

vasculaire très consistant, sur le critère principal et sur plusieurs critères secondaires dont surtout la mortalité, avec un traitement anti-diabétique spécifique, et cela dans une population recevant les traitements de référence en prévention secondaire. Elle permet d'espérer qu'avec des médicaments de la classe des inhibiteurs du SGLT2 il est possible non seulement de prévenir les complications microangiopathiques liées au contrôle glycémique mais en plus d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire.

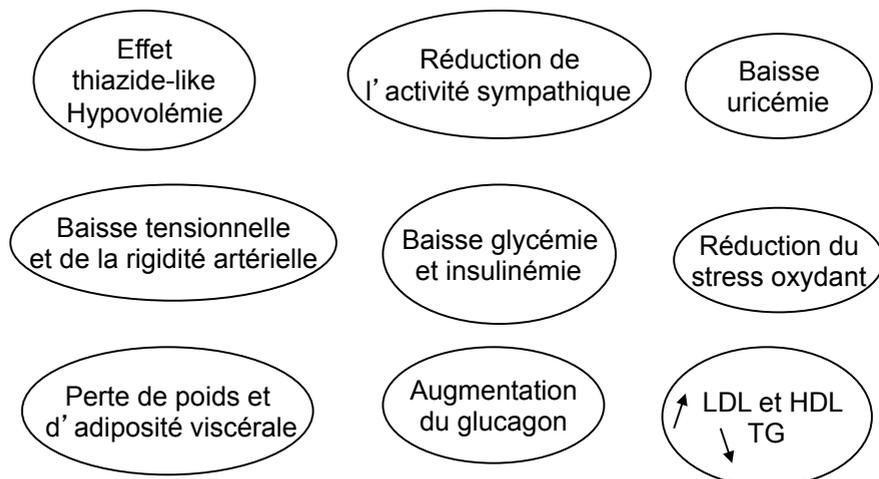
D'autres essais sont en cours avec d'autres médicaments de cette classe. Ces premiers résultats tendent à soutenir la place de ces médicaments tôt dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2, en addition à la metformine, même si à ce jour il n'existe pas de données en faveur d'un bénéfice en prévention primaire.

### Quels peuvent être les mécanismes impliqués dans les excellents résultats observés sous empagliflozine ?

Il est certain que les mécanismes sont multiples, dont certains, pléiotropes, indépendants de l'effet rénal principal <sup>(2)</sup> (Figure 1).

L'observation en représentation de Kaplan Meier indique une divergence précoce des courbes d'évènements des groupes empagliflozine et placebo, approximativement après un trimestre pour le critère principal et pour la mortalité totale et cardio-vasculaire.

**FIGURE 1 :**  
Mécanismes pouvant être impliqués dans l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire sous inhibiteurs du SGLT-2



Ce phénomène est comparable à ce qui était observé dans l'étude HOPE sous ramipril<sup>(3)</sup> alors que l'écart de pression artérielle était voisin versus placebo de l'écart tensionnel entre les groupes ramipril et placebo de HOPE, ce qui suggère le rôle de la baisse tensionnelle modérée dans l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire sans écarter le rôle cardio-protecteur spécifique de l'IEC ou ici de l'inhibiteur du SGLT2.

Mais **plusieurs différences existent entre ces deux études** : baisse des accidents vasculaires cérébraux dans HOPE et non dans Empa-Reg ; réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans Empa-Reg et pas d'effet sur l'IC dans HOPE.

**Des mécanismes complémentaires doivent être envisagés.** L'effet sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque pourrait relever en premier lieu des **effets natriurétique et diurétique** avec baisse de la volémie (évoquée par l'augmentation de l'hématocrite), des effets thiazide-like mais ici avec des particularités métaboliques intéressantes dans la mesure où sous empagliflozine il n'est pas observé d'hypokaliémie, ni de modification lipidique adverse ni d'hyperuricémie. En outre une étude dans un modèle de rat d'IC progressive suggère que l'inhibition du SGLT-2 pourrait atténuer l'augmentation de la masse ventriculaire gauche et le diamètre télédiastolique<sup>(4)</sup>.

**La perte de poids** de 2 kg environ pourrait aussi jouer un rôle favorable sur l'incidence de l'IC<sup>(5)</sup>.

**L'uricémie** s'abaisse de façon notable, consécutivement à l'augmentation de l'excrétion fractionnelle de l'acide urique; l'augmentation de la concentration de glucose dans la lumière tubulaire pourrait stimuler l'excrétion de l'acide urique à ce niveau avec une inhibition concomitante de sa réabsorption via l'isoforme 2 de GLUT9 dans le tube collecteur. La baisse de l'uricémie pourrait témoigner d'un effet cardio-protecteur dans la mesure où il existe une association entre uricémie élevée et risque cardio-vasculaire, stress oxydant, dysfonction endothéliale et inflammation<sup>(6)</sup>.

**La pression systolique** était environ de 3 mmHg inférieure sous empagliflozine. La baisse tensionnelle a déjà été confirmée notamment au cours d'enregistrements de 24 heures chez des diabétiques hypertendus<sup>(7)</sup>. Elle est de mécanisme multifactoriel impliquant la perte de poids, l'augmentation de la natriurèse, la baisse de la volémie et possiblement une diminution de la rigidité artérielle telle que rapportée chez des diabétiques de type 1<sup>(8)</sup> et qui pourrait résulter d'une meilleure relaxation vasculaire liée à la balance sodée négative. La baisse tensionnelle pourrait aussi être favorisée par une

réduction d'activité sympathique. Toutefois l'absence de protection vis-à-vis des AVC sous empagliflozine pourrait être associée à l'hémocontraction voire à une augmentation de la viscosité sanguine.

**Une baisse de l'influx sodé dans les cardiomyocytes** pourrait aussi jouer un rôle protecteur vis-à-vis de l'IC et du risque d'arythmies graves.

**La réduction d'activité sympathique** est suggérée par l'absence d'accélération cardiaque, l'absence de stimulation de l'activité du sympathique musculaire<sup>(9)</sup> et l'augmentation modeste des taux de rénine et d'aldostérone malgré la baisse tensionnelle. Elle pourrait être bénéfique vis-à-vis de l'IC et du risque rythmique.

**Le taux plasmatique de glucagon** après un repas test a été trouvé augmenté sous empagliflozine<sup>(10)</sup>. Des travaux anciens ont montré que le glucagon est doté d'effets chronotrope et inotrope positifs, d'effets anti-arythmiques, vasodilatateurs et qu'il augmente le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. L'augmentation du glucagon pourrait ainsi contribuer aux effets de protection cardio-vasculaire sous inhibiteurs du SGLT2.

Dans des modèles expérimentaux l'inhibition de SGLT2 réduit le **stress oxydant** et les **marqueurs d'inflammation** et de **fibrose** notamment l'expression du facteur nucléaire  $\kappa\beta$  et du collagène IV<sup>(11)</sup>. Les effets des inhibiteurs de SGLT2 sur la fonction endothéliale et la structure et la mécanique artérielles méritent sans doute d'être explorés davantage.

## II Conclusion

Les études menées avec les nouveaux anti-diabétiques ont fourni pour l'instant des résultats rassurants en termes de sécurité cardio-vasculaire.

Ces études amènent toutefois à considérer l'insuffisance cardiaque comme un critère spécifique à examiner précisément. Les résultats éblouissants de l'étude Empa-Reg sur la mortalité et dans l'insuffisance cardiaque doivent être confirmés par les études en cours avec d'autres inhibiteurs du SGLT2 et appellent maintenant des travaux visant à en expliquer les mécanismes.

Le rôle joué par les différences d'effets sur le système nerveux sympathique (activé par le GLP-1 et non sous empagliflozine) et sur la sécrétion de glucagon (réduit sous incrétines et augmenté sous empagliflozine) doit notamment être clarifié du fait de leurs conséquences potentielles sur le risque d'insuffisance cardiaque.

L'auteur déclare les liens d'intérêt suivants : consultant pour conférences pour Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck Santé, Merck Sharp Dohme, Novo-Nordisk, Pierre Fabre. Participation à des Comités d'experts. Son Service a reçu des subventions de recherche de Bristol Myers Squibb-AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, DaiichiSankyo, GlaxoSmithKline, Merck Santé, Novo-Nordisk.

## RÉFÉRENCES

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
2. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 2000;342:145-53.
4. Younis FM, Hollander K, Mayoux EW, et al. Effect of prophylactic treatment with empagliflozin on cardiac function and diabetes in CRDH rats. *Diabetes* 2014;63(Suppl. 1):1056-P.
5. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356-66.
6. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11-17.
7. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420-8.
8. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymannlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
9. Jordan J et al. Empagliflozine has no discernable effect on muscle sympathetic nerve activity in patients with type 2 diabetes despite reductions in blood pressure and weight. *Diabetes* 2014; 63(Suppl. 1): 1030-P.
10. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499-508.
11. Osorio H, Coronel I, Arellano A, Pacheco U, Bautista R, Franco M, Escalante B. Sodium-glucose cotransporter inhibition prevents oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev* 2012, 2012:542042.



**OFFRE CORDIAM**  
Découvrez la revue de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

Abonnez-vous pour 1 an au tarif de **49 €** et bénéficiez de l'**accès Internet illimité** sur le site **e-cordiam.fr**.

Pour tout abonnement souscrit, nous aurons le plaisir de vous offrir un chargeur nomade qui vous permettra de recharger votre téléphone portable en toute occasion



→ **www.e-cordiam.fr**

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

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



**ABONNEMENT À LA REVUE CORDIAM ■ OUI, je m'abonne**

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 - FAX : 01 46 41 05 21 - [cordiam-abo@impact-medicom.com](mailto:cordiam-abo@impact-medicom.com)



# Le Syndrome d'Apnées du Sommeil est-il vraiment une cause d'HTA résistante ?

Jean-Philippe Baguet Service de Cardiologie, Groupe Hospitalier Mutualiste, Grenoble  
jp.baguet@ghm-grenoble.fr

**L**hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque majeur de pathologie cardiaque et vasculaire, tant sur le plan physiopathologique qu'épidémiologique.

Le nombre d'hypertendus en France est d'environ 15 millions, dont 12 millions reçoivent un traitement pharmacologique. Celui-ci permet le contrôle tensionnel de la moitié des sujets traités mais, dans près de 10% des cas, l'HTA résiste.

## II Introduction

La définition de l'HTA résistante est très précise. Pour la Société Française d'Hypertension Artérielle <sup>(1)</sup>, il s'agit d'une HTA non contrôlée en consultation (pression artérielle (PA)  $\geq$  140/90 mmHg chez un sujet de moins de 80 ans, ou PA systolique (PAS)  $\geq$  150 mmHg chez un sujet de plus de 80 ans) et confirmée par une mesure en dehors du cabinet médical (automesure ou mesure ambulatoire de la PA (MAPA)), malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive, depuis au moins 4 semaines, à dose optimale, incluant un diurétique. Cette trithérapie antihypertensive doit comporter, outre un diurétique thiazidique, un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2) et un inhibiteur calcique.

## || Apnées du sommeil et HTA : une relation étroite

Depuis maintenant plusieurs années, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est reconnu comme étant une pathologie favorisant la survenue d'une HTA, et même plus généralement comme une cause d'HTA. Il s'agit d'une pathologie fréquente, affectant environ 10% de la population générale, surtout les hommes en surpoids. Ce sont 30% des hypertendus qui sont apnéiques et environ les deux tiers des apnéiques qui sont hypertendus. L'HTA du sujet apnéique a plusieurs caractéristiques : prédominance nocturne, profil non dipper (chute nocturne de la PA inférieure à 10%) fréquent,

élévation tensionnelle intéressant préférentiellement la PA diastolique (PAD). Pour ces raisons, la MAPA sur 24 heures représente l'outil diagnostique le plus approprié pour étudier l'HTA au cours du SAOS.

## II Le SAOS, cause d'HTA résistante

La prise en charge d'une HTA résistante est de mieux en mieux formalisée et comprend, entre autres, la recherche de facteurs favorisant ainsi qu'une cause potentiellement curable à cette HTA <sup>(1)</sup>. Parmi ces causes, le SAOS...

La prévalence du SAOS au cours de l'HTA résistante est très élevée, de l'ordre de 80%. Une étude a même montré que le SAOS représentait la première cause/condition de résistance au traitement antihypertenseur ! La plupart des sociétés savantes, nationales ou internationales, ont inscrit dans leurs recommandations sur la prise en charge de l'HTA qu'un SAOS devait systématiquement être recherché en présence d'une HTA résistante <sup>(2)</sup>.

### Comment a-t-on pu en arriver là ?

Plusieurs raisons à ceci...

### MÉCANISMES RELIANT SAOS ET HTA

Il existe un lien physiopathologique étroit entre HTA et SAOS. En effet, la répétition d'épisodes de collapsus, partiel ou complet, du pharynx a plusieurs conséquences : une alternance de séquences désaturation-réoxygénation, des épisodes transitoires d'hypercapnie, des efforts respiratoires accrus et des microéveils en fin d'événements respiratoires. Ces stimuli sont à l'origine de nombreuses modifications neuro-hormonales et humorales, la plupart découlant de l'hypoxie intermittente liée au SAOS : hyperréactivité sympathique (principal mécanisme), inflammation systémique, dysfonction endothéliale, stress oxydant marqué, anomalies de la coagulation, activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et endothéline, diminution de la sensibilité baroréflexe.

### SAOS ET HTA RESISTANTE : deux situations à profil métabolique péjoratif

Le SAOS et l'HTA résistante partagent plusieurs points communs métaboliques. Ainsi, surpoids et obésité (abdominale avant tout) sont fréquemment présents dans ces

deux situations. Cette surcharge pondérale, qui diminue la filière pharyngée de l'apnéique et qui représente un facteur bien connu de résistance au traitement antihypertenseur, doit être activement prise en charge chez ces patients.

Il en est de même pour les anomalies de la glycorégulation (résistance à l'insuline, diabète), plus fréquentes en cas d'HTA résistante et/ou de SAOS et qui participent aux difficultés de traitement de ces patients.

## ROLE DE LA CHARGE VOLUMIQUE ET DES FLUIDES CIRCULANTS

L'HTA résistante est souvent associée à une surcharge hydro-sodée, qui nécessite parfois des doses importantes de diurétiques. Cette surcharge est favorisée, entre autre, par un hyperaldostéronisme, qu'il soit primaire ou secondaire. Or, le SAOS favorise l'excrétion d'aldostérone ! Ceci représente un élément supplémentaire en faveur de la relation causale entre SAOS et HTA résistante.

Par ailleurs, une étude très intéressante a montré que la mobilisation des fluides (mesurée par impédance bioélectrique) des membres inférieurs vers le haut du corps, en particulier le cou, lors du décubitus, était plus importante lorsque l'HTA était résistante que lorsqu'elle était contrôlée par le traitement médical<sup>(3)</sup>. Dans cette même étude, l'index d'apnées-hypopnées augmentait de 58% pour chaque réduction de 100 ml du volume des fluides des membres inférieurs. Ce travail confirme que la présence d'un volume important de fluides au niveau du thorax et du cou favorise le SAOS, lui-même source d'HTA résistante.

## Traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Le traitement du SAOS a une action favorable sur les chiffres de PA. En effet, plusieurs travaux ont montré une efficacité de la ventilation nocturne par pression positive continue (PPC), traitement de référence du SAOS, sur les chiffres tensionnels, et même les conséquences cardiovasculaires du SAOS en général. La PPC permet, en insufflant de l'air sous pression dans les voies aériennes supérieures, de lever l'obstacle mécanique source des apnées.

**Le SAOS, une cause potentiellement curable d'HTA résistante, ou l'effet bénéfique de la pression positive continue sur la PA**

### EFFET DE LA PRESSION POSITIVE CONTINUE SUR LA PA

Les données (études et méta-analyses) convergent sur un rôle bénéfique, mais de faible ampleur (2 à 3 mmHg) dans la population générale des patients apnéiques. Par contre,

certain patients peuvent voir leur PA diminuer de façon plus importante :

- les hypertendus, surtout si la PA est très élevée et/ou que l'HTA n'est pas traitée,
- les patients avec un SAOS sévère
- les patients dont l'observance à la PPC est supérieure ou égale à 5 heures par nuit.

Certains patients peuvent bénéficier d'un traitement par orthèse d'avancée mandibulaire, ou postural pour éviter de dormir sur le dos.

Il ne faut pas bien sûr oublier l'importance des règles hygiéno-diététiques, en particulier la perte de poids dans ce contexte, et l'adaptation du traitement antihypertenseur de l'hypertendu apnéique (IEC/ARA2, spironolactone et bêtabloquant en particulier).

## PRINCIPALES ÉTUDES

### *Principales études ayant analysé l'effet de la PPC sur les valeurs de la PA de patients porteurs d'une HTA résistante*

Rares jusqu'à récemment, les études dans ce domaine se multiplient.

La première étude (2003), celle de *Logan et coll.*, a montré chez 11 patients apnéiques avec HTA résistante une baisse de PA sur les 24 heures de 11,0 mmHg pour la PAS et de 7,8 mmHg pour la PAD, et ce après deux mois de traitement par PPC.

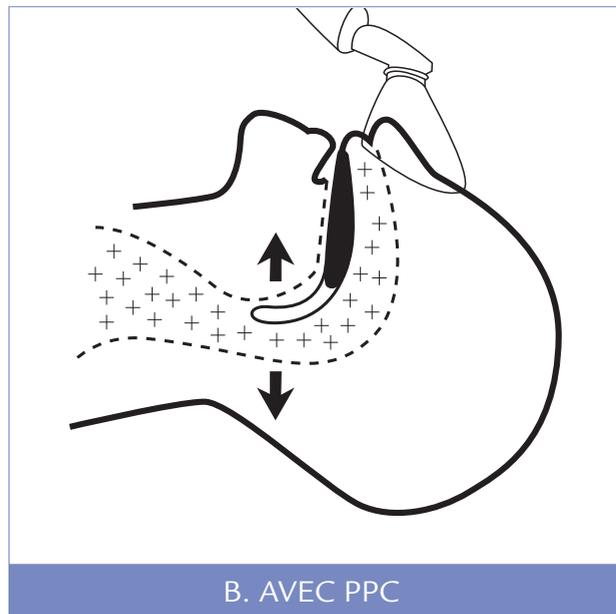
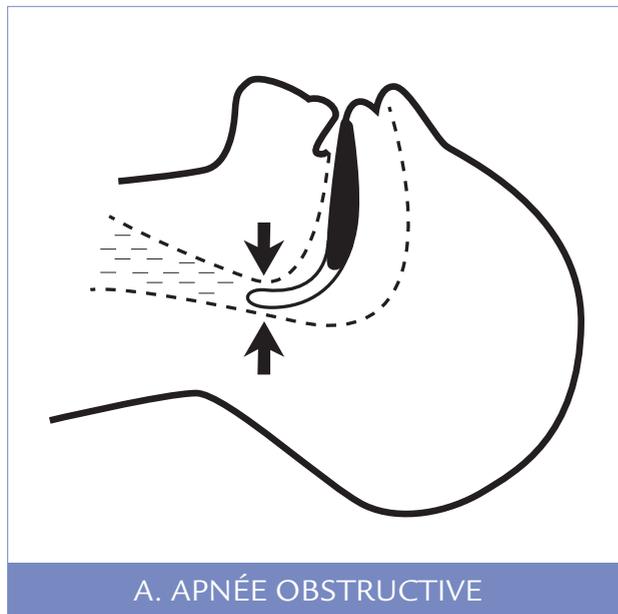
*Dernaika et coll.* ont retrouvé une baisse plus importante de la PA clinique après 12 mois de PPC lorsque l'HTA était résistante (N=42) plutôt que contrôlée (N=56) (-5,6 mmHg vs -0,8 mmHg).

L'étude randomisée **HIPARCO** a montré chez 194 hypertendus résistants avec SAOS une baisse plus importante de la PAD des 24 heures (-3,2 mmHg, p=0,005) après trois mois de traitement par PPC que dans le groupe contrôle<sup>(4)</sup>. Dans cette même étude, les patients traités par PPC avaient plus souvent un profil dipper à l'issue de l'étude (35,9% vs 21,6%, p=0,02).

De tels niveaux de baisse de PA sous PPC ont également été retrouvés par *Pedrosa et coll.* (N=35, -6,5 mmHg et -4,5 mmHg respectivement pour les PAS et PAD de jour), *Lloberes et coll.* (N=22, -3,1 mmHg pour la PAD de nuit) et de *Oliveira et coll.* (N=45, -9,3 mmHg pour la PAS des 24 heures et -4,4 mmHg pour la PAD des 24 heures).

Trois récentes méta-analyses confortent, comme on pouvait l'attendre, ces données. Notons cependant que la récente étude de *Muxfeldt et coll.* a montré la non significativité de la baisse de PAS de nuit après 6 mois de traitement par PPC (différence de 4,7 mmHg cependant entre groupes traité et contrôle).

FIGURE 1. Effet de la PPC sur les voies aériennes supérieures au cours du SAOS.



## II Conclusion

Pour toutes les raisons discutées dans cet article, il est impératif, en présence d'une HTA résistante, de rechercher de façon systématique un SAOS non connu jusque-là.

En effet, outre l'amélioration de symptômes tels qu'asthénie et hypersomnolence diurne, le traitement par PPC peut diminuer de façon significative le niveau de PA.

Le dépistage/diagnostic d'un SAOS passe non seulement par l'interrogatoire, l'examen clinique (comprenant le calcul de l'indice de masse corporelle et l'étude de l'anatomie oro-pharyngée par la classe de Mallampati) et l'utilisation des scores de somnolence (Epworth) et de probabilité de SAOS (Berlin), mais aussi et surtout par la réalisation d'une polysomnographie ou d'une polygraphie ventilatoire.

**A la question « Le SAS est-il vraiment une cause d'HTA résistante ? », la réponse est oui !**

### POINTS FORTS

- L'HTA résistante est une pathologie très fréquente, touchant en France plus d'un million de patients,
- La recherche d'un facteur favorisant ou d'une étiologie spécifique à cette résistance doit être systématique,
- Le SAOS est retenu (recommandations) comme étiologie à l'HTA, en particulier lorsque celle-ci est résistante,
- L'association SAOS-HTA résistante repose sur des bases physiopathologiques solides, avec des stimuli (dont l'hypoxie intermittente) et des mécanismes (dont l'hyperactivité sympathique) bien décrits,
- La PPC, traitement de référence du SAOS, a un rôle bénéfique sur les valeurs de PA et peut être d'un apport significatif chez des patients résistants au traitement antihypertenseur.

### RÉFÉRENCES

1. Denolle T, Chamontin B, Doll G, et coll. Management of resistant hypertension. Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Presse Med* 2014 ; 43 : 1325-1331.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et coll.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013 ; 31 : 1281-1357.
3. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, et coll. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010 ; 56 : 1077-1082.
4. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et coll. Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 310 : 2407-2415.

FÉVRIER / MARS 2016



## Le point sur l'hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC

Etre strict sur l'objectif est-il bénéfique pour le patient

Charlotte ROSSO, Urgences Cérébro-Vasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris  
charlotte.rosso@gmail.com

**C**et article a pour but de rappeler les effets de l'hyperglycémie post-AVC, de l'insuline dans l'AIC et de résumer les résultats des principales études ayant testé un traitement intensif du contrôle glycémique.

L'hyperglycémie post-AVC est fréquente à la phase initiale de l'infarctus cérébral et de physiopathologie complexe. La toxicité de l'hyperglycémie réside dans l'aggravation de la zone de pénombre mais aussi sur l'œdème et la transformation hémorragique et apparaît pour des seuils bas (7-8 mmol/l). Les recommandations de l'ESO (European Stroke Organisation) sont pour l'instant de traiter si la glycémie est au-delà de 10 mmol/l. Des études (GIST, GRASP, THIS...) ont testé la faisabilité et la sécurité d'un traitement insulinique intensif, dans le but à terme de montrer un effet sur le pronostic fonctionnel. Dans ces études, l'insuline « intensive » fait baisser la glycémie mais souvent au prix d'une augmentation du taux d'hypoglycémies. L'effet sur le pronostic fonctionnel et la mortalité a été évalué dans des études plus récentes.

### II Hyperglycémie et AVC

L'hyperglycémie est fréquente à la phase initiale de l'accident vasculaire cérébral (30%), et ce, quel que soit le statut -diabétique ou non- du patient. Elle est liée à un mauvais pronostic tant sur le plan de la mortalité que sur le plan du pronostic fonctionnel. Ainsi, dans une méta-analyse de 26 études<sup>[1]</sup> sur des patients non diabétiques, le risque de mortalité était multiplié par 3 et celui de mauvais pronostic fonctionnel par 1,4.

L'effet est d'autant plus marqué dans l'infarctus cérébral, comme l'ont montré des analyses post-hoc des essais de la thrombolyse. Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie est délétère ont été partiellement éclaircis par les études animales et les études en imagerie chez l'homme.

En effet, l'hyperglycémie augmentait le volume de l'infarctus dans les modèles d'ischémie focale par 2 mécanismes : la potentialisation de la transformation pénombre-infarctus et celle des lésions de reperfusion. Le glucose pallie le manque d'O<sub>2</sub> qui existe dans le foyer ischémique, en permettant la production de deux molécules d'ATP via le

métabolisme anaérobie. Mais ce métabolisme anaérobie s'avère vite toxique à cause de la production d'acide lactique qu'il engendre. L'acide lactique participe aux lésions dues au stress oxydatif et à l'excitotoxicité qui sont eux mêmes deux mécanismes responsables de la transformation de la pénombre en infarctus.

Par ailleurs, l'effet de l'hyperglycémie est beaucoup plus net dans les modèles d'ischémie réversible que permanente, ce qui suggère qu'elle favoriserait la survenue des lésions de reperfusion oedémateuses et hémorragiques (lésions secondaires à un « no-reflow » c'est-à-dire à l'absence de reperfusion capillaire en présence d'une recanalisation artérielle).

Fait important, toutes ces études tendent à montrer que les seuils de toxicité de l'hyperglycémie sont très proches de la normoglycémie, **autour de 7 mmol/l**.

### II Management du contrôle glycémique : les questions posées

Puisque l'hyperglycémie initiale semble délétère à la phase aiguë et plus précisément dans les premières heures de l'infarctus, il semblait licite de traiter cette hyperglycémie, et puisque le seuil de toxicité est très proche de la normoglycémie, de traiter pour que les patients soient le plus proche possible de cette « cible thérapeutique ».

Les problèmes soulevés par un traitement intensif sont cependant multiples. Premièrement, aucune étude n'a pu montrer si l'hyperglycémie était la cause ou la conséquence de la gravité de l'accident ischémique cérébral (AIC), ce qui est crucial pour l'efficacité du traitement. En effet, si l'hyperglycémie post-AVC est juste une hyperglycémie de stress secondaire à la réaction adrénér-gique, les bénéfices attendus d'un traitement peuvent être moindres. Deuxièmement, le traitement intensif quel qu'il soit peut entraîner la survenue d'hypoglycémies tout aussi délétères pour le pronostic neurologique. Enfin, au vu des mécanismes mis en jeu, la glycémie doit être contrôlée dans une fenêtre thérapeutique relativement courte et pour une durée d'au moins 24 heures. En effet, la glycémie

s'élève rapidement après l'ischémie et subit des variations dynamiques consistant en une diminution puis un plateau (vers 14h-16h) puis une ré-élévation jusqu'à plus de 48h [5].

## Les questions étaient donc QUI, QUAND et COMMENT traiter ?

Dans le chapitre suivant, nous allons détailler l'effet de l'insuline, les études randomisées ayant testé un traitement intensif du contrôle glycémique, puis nous reviendrons sur ces problématiques.

## Les études sur une insulinothérapie « intensive »

### Choix de l'insuline : les effets

L'insuline est un médicament efficace pour faire baisser la glycémie chez le patient diabétique. Sa forme dite « rapide » peut être administrée par voie sous-cutanée ou intra-veineuse avec un effet dès la 30ème minute. Outre son efficacité pour faire baisser la glycémie, l'insuline a montré qu'elle pouvait être un traitement candidat intéressant pour traiter l'hyperglycémie post-AVC en raison de ses effets directs neuroprotecteurs dans les modèles expérimentaux d'ischémie. En effet, l'insuline a des effets sur

- l'inflammation (diminution du facteur de transcription NF kB),
- la génération de radicaux libres aboutissant à une vasodilatation par le biais du NO,
- l'inhibition indirecte des MMP9 (métalloprotéases) et donc la protection de la barrière hémato-encéphalique
- les anticoagulants.

Cependant, l'administration intensive d'insuline a deux principaux effets secondaires qui sont l'hypoglycémie et l'hypokaliémie.

### Insulinothérapie intensive : études animales et études chez les patients cardiaques et réanimatoires

Dans les modèles animaux d'ischémie, l'insuline réduit le volume de l'infarctus lorsqu'elle est administrée avant l'occlusion artérielle et qu'elle a permis le retour en normoglycémie au moment de l'AIC. Les résultats sont plus discutables quand elle est administrée après, sauf si la normoglycémie est atteinte très rapidement après l'occlusion artérielle.

Dans l'infarctus du myocarde chez l'homme, l'étude **DIGAMI** avait montré une réduction de la mortalité post-

infarctus et une réduction des récurrences chez des patients diabétiques avec une perfusion de glucosé-insuline-potassium (perfusion GKI). Les résultats n'ont pas été confirmés sur le moyen et le long terme par l'étude **DIGAMI2**.

Chez les patients de réanimation médicale, les études menées par Van Den Berghe comparant un contrôle glycémique strict versus  $>2\text{g/l}$  par de l'insuline ne montraient pas de différence de mortalité mais une réduction des insuffisances rénales et des jours sous ventilation mécanique. L'effet bénéfique semblait plus net chez les patients dont le séjour en réanimation excédait 3 jours.

L'étude **NICE-SUGAR** [3] parue en 2009, sur plus de 6000 patients de réanimation polyvalente restant plus de 3 jours ne montrait pas d'effet bénéfique de l'insulinothérapie intensive avec une tendance à la surmortalité soulevant aussi une problématique essentielle. Le problème de la « sécurité » de l'administration de l'insulinothérapie agressive : sur le plan ionique (hypokaliémie pouvant être source de troubles du rythme), hypoglycémie (convulsions) et charge de travail/erreurs/manque de surveillance d'un protocole intensif dans des unités de soins pourtant formées.

### Insulinothérapie intensive et AIC

La première étude sur l'AIC a fait suite aux résultats obtenus chez les patients cardiaques en prenant modèle sur la perfusion de soluté glucose-potassium insuline (GKI). Il s'agit de l'étude **GIST** [4], qui a comparé l'administration de cette solution à une solution de sérum salé chez 933 patients victimes d'un AIC admis dans les premières 24h de la survenue des symptômes et ayant une hyperglycémie entre 7 et 17 mmol/l. Dans cette étude, l'efficacité de la perfusion GKI n'a pas été démontrée en termes de mortalité ou de pronostic fonctionnel malgré une différence sur le contrôle glycémique mais celui-ci n'était obtenu que 6h après le début du traitement (ce qui faisait environ 19h après le début des symptômes). Cette différence était par ailleurs minime (0.57 mmol/l).

Cette étude a été critiquée pour ces trois raisons : le contrôle glycémique tardif, la différence minime de glycémie entre les 2 groupes et la sous-estimation du nombre de patients pour l'objectif principal. Néanmoins, en termes de faisabilité et de sécurité, les résultats étaient plutôt encourageants. Depuis certains centres ont rapporté des cohortes de patients traités rapportant une faisabilité du traitement intensif mais les autres études randomisées (*Tableau 1*) montrent des résultats mitigés. Parmi celles-ci, citons en quatre.

L'étude **THIS** est une étude randomisée ayant recruté 46 patients victimes d'un AIC de moins de 12h. Le traitement utilisé est de l'insuline par voie intraveineuse dans le groupe intensif vs. insuline sous-cutanée dans le groupe usuel. L'objectif primaire est un objectif de faisabilité et d'efficacité du contrôle glycémique du traitement intensif. Dans cette étude, le suivi des glycémies capillaires montre que dans chaque groupe, la glycémie atteint un plateau sous traitement entre 4h et 6h. Le taux d'hypoglycémie sous traitement intensif était de 35% contre aucun épisode sous traitement usuel. 64% des patients étaient asymptomatiques. L'analyse sur le devenir fonctionnel et la mortalité n'est pas significative, mais l'étude n'ayant pas été construite pour cet objectif, l'échantillon est insuffisant pour conclure. L'étude **GRASP** est une étude randomisée portant sur 74 patients ayant une perfusion d'insuline-sérum physiologique mais subdivisée en 3 groupes : un groupe intensif, un groupe intermédiaire d'insuline et un groupe usuel (solution saline seule-insuline sous cutanée). L'objectif primaire est un critère combiné de la faisabilité-efficacité et la sécurité du traitement. Dans cette étude également, le taux d'hypoglycémie dans

le traitement intensif est très élevé : 30% versus 4% dans le groupe intermédiaire et versus 4% pour la solution saline.

Le contrôle glycémique était meilleur dans le groupe intensif mais le temps passé dans la « cible thérapeutique » était moins bon que dans les autres groupes. Il n'y avait pas de différence sur le pronostic fonctionnel mais l'échantillon est là encore trop faible pour conclure. L'étude de **MacCormick et al.** est intéressante car elle utilise un critère IRM en tant que « surrogate » du pronostic fonctionnel : la croissance de l'infarctus. L'étude randomisée (GKI versus solution saline) a inclus des AIC de moins de 24h. La croissance de l'infarctus entre l'admission (24h) et le 7<sup>ème</sup> jour était le critère principal de jugement. Cette étude n'a pas montré de différence entre les 2 groupes, et une croissance de l'infarctus plus importante dans le groupe de patients non recanalisés traités de façon intensive.

L'étude **INSULINFARCT** <sup>[5]</sup> est une étude randomisée sur 180 patients victime d'un AIC carotidien de moins de 6 heures. Cette étude testait un protocole d'insuline intraveineuse vs. un protocole d'insuline sous-cutanée qui devait être instauré dans l'heure suivant l'IRM (donc <6h après le début des symptômes).

**TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES RANDOMISÉES SUR UN TRAITEMENT INTENSIF INSULINIQUE VERSUS UN TRAITEMENT STANDARD DANS L'ISCHÉMIE CÉRÉBRALE.**

	GIST <sup>(4)</sup>	THIS	GRASP	Mc Cormick	Insulinfarct <sup>(5)</sup>
Randomisée	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Thrombolyse %	0	22 %	35%	32%	82%
Délai de traitement	<24H	<12H	<24H	<24H	<6H
Objectif primaire	Mortalité : négatif	Contrôle glycémique : significatif -3.7 mmol/l	Faisabilité et hypoglycémie	Croissance de l'infarctus en IRM : négatif	Croissance de l'infarctus en IRM
Traitement administré	GKI Vs Sérum phy	Insuline IV Vs Insuline SC	Insuline IV intensif Vs intermédiaire Vs Usuel	GKI Vs Sérum phy	Insuline IV Vs Insuline SC
Cible thérapeutique du traitement intensif	4-7 mmol/l	<7.2 mmol/l	<6.1mmol/l	4-7 mmol/l	<7mmol/l
Taux d'hypoglycémie	15.7%	35% vs 0%	30% vs 4% vs 4%	76%	17%
Effet sur le pronostic	Aucun	Aucun	Non analysé	Non analysé	Aucun

GKI : Glucose-insuline-potassium, IV : intra-veineux, SC : sous-cutanée.

Si chez les patients traités par le protocole intensif, le contrôle glycémique était meilleur et atteint dès la 4<sup>ème</sup> heure après le début du traitement, le taux d'hypoglycémie était plus important dans le groupe intensif que dans le groupe standard. Fait encore plus marquant, la croissance de l'infarctus était plus importante dans le groupe intensif que dans le groupe standard, et le volume de pénombre sauvée plus faible.

Une méta-analyse de la Cochrane database [6] en 2014 recense les 11 études randomisées ayant testé un traitement insulinaire intensif versus un traitement standard (n=1593 patients). Il n'y avait pas de différence en faveur du traitement intensif pour la mortalité et la dépendance (Odds Ratio à 0.99), les séquelles neurologiques (OR à 1.03). Par contre, le taux d'hypoglycémie symptomatique était 15 fois plus élevé en moyenne dans ces études en comparant les deux traitements.

## Leçons pour la pratique clinique : Vers une meilleure sélection des patients ? Vers un autre traitement ?

Les études randomisées présentées ci-dessus concordent sur les points suivants, et ce quelque soit le type de protocole intensif :

- L'hyperglycémie post-AVC est diminuée de façon significative par un traitement intensif versus un traitement usuel.
- Le traitement intensif majore le taux d'hypoglycémies de tout type.
- L'effet d'un traitement intensif sur le pronostic fonctionnel ou la mortalité n'est pas prouvé.

Beaucoup de questions restent en suspens à l'heure actuelle.

Doit-on continuer les études sur le traitement intensif ? Les preuves s'accumulent pour la non-efficacité sur le pronostic fonctionnel et même sur la dangerosité d'un tel traitement.

Pourtant, un consortium américain, nommé SHINE (shintrial.com), continue de recruter des patients dans une étude randomisée.

Les inclusions sont toutefois faibles (700 sur 50 centres en 4 ans soit 3 patients par an et par centre) pour une fin prévue en 2018.

## II Conclusion

Les données expérimentales suggèrent que l'hyperglycémie est délétère pour le pronostic fonctionnel et la mortalité post-accident ischémique cérébral et que le seuil de toxicité glycémique est bas, mais les études randomisées sur le traitement intensif par insuline sont à ce jour un échec. Certes le traitement intensif fait baisser la glycémie, mais au prix de nombreuses hypoglycémies et il n'a pas démontré son efficacité sur le pronostic fonctionnel. Les recommandations actuelles de l'European Stroke Organisation conseillent un contrôle glycémique au delà de 10 mmol/L. Cependant, elles ne précisent pas la cible thérapeutique, la fréquence des contrôles, la prise en charge de l'alimentation, ni le délai du contrôle glycémique

### RÉFÉRENCES

- 1- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432
- 2- Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28
- 3-The NICE SUGAR study investigators. Intensive versus Conventional glucose control in critically ill patients. *NEJM* 2009; 360:1283-1297.
- 4- Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The UK glucose insulin in stroke trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406
- 5- Rosso C, Corvol JC, Pires C, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke* 2012;43:2343-9.
- 6- Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD005346. DOI: 10.1002/14651858.CD005346.pub4.



**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



## Anomalies de naissance des artères coronaires du sinus opposé

Golmehr Ashraffpoor, Clinique des Grangettes, Genève, golmehr@yahoo.com  
Jean François Paul, Institut Mutualiste Montsouris Paris, dr.jffpaul@gmail.com

**C**et article décrit les anomalies de naissance des artères coronaires du sinus aortique opposé (coronaire droite du sinus gauche ou tronc commun gauche du sinus droit), du diagnostic jusqu'à la prise en charge en raison de la gravité de leur pronostic (en particulier le grand nombre de morts subites qui leur est imputé).

### II Rappel anatomique

La circulation artérielle coronaire est constituée de deux composantes, une artère conductrice proximale large de trajet épicaudique et une circulation micro vasculaire distale à haute résistance <sup>(1)</sup>. Les troncs coronariens principaux sont définis de la manière suivante

**Le tronc commun gauche** est une artère qui naît du sinus aortique antéro-gauche, et se divise en artère interventriculaire antérieure (IVA) et artère circonflexe (Cx).

L'IVA chemine dans le sillon interventriculaire antérieur. Elle donne les branches septales. La Cx est située dans le sillon atrio-ventriculaire gauche, et donne au moins une branche marginale.

**La coronaire droite** naît du sinus aortique antéro-droit, et est située dans le sillon atrio-ventriculaire droit. Elle donne au moins une branche marginale <sup>(1)</sup>.

La distribution artérielle coronaire normale est dite

- « droite dominante » (le cas le plus fréquent) quand l'artère coronaire droite donne à la fois l'interventriculaire postérieure et l'artère rétroventriculaire qui donne elle-même les branches diaphragmatiques alimentant la paroi inférieure du VG
- « équilibrée » quand la coronaire droite ne donne qu'une de ces deux artères (l'autre venant de la circonflexe)
- ou « gauche dominante » quand l'interventriculaire postérieure et la rétroventriculaire viennent toutes deux de l'artère circonflexe.

La prévalence d'anomalie de naissance des artères coronaires varie dans les séries entre 0.3% à 5.6% selon la population étudiée (sportif ou non), la méthode d'évaluation

(autopsie post mortem, coronarographie, ou scanner cardiaque) ou la définition utilisée <sup>(2-6)</sup>.

#### Variations anatomiques normales ou anormales des artères coronaires : <sup>(5)</sup>

- Anomalies de l'ostium :
  - nombre (agénésie du tronc commun)
  - localisation de l'origine (artère pulmonaire, ventricule droit, ventricule gauche ou sinus aortique opposé)
  - Taille : atrésie ou sténose
  - Angle de départ
- Taille de l'artère coronaire
- Trajet proximal (intramural aortique, entre l'Aorte et l'Artère Pulmonaire)
- Trajet de la portion intermédiaire
- Anomalie des branches
- Terminaison (fistules)

### III Anomalie de naissance des artères coronaires du sinus opposé

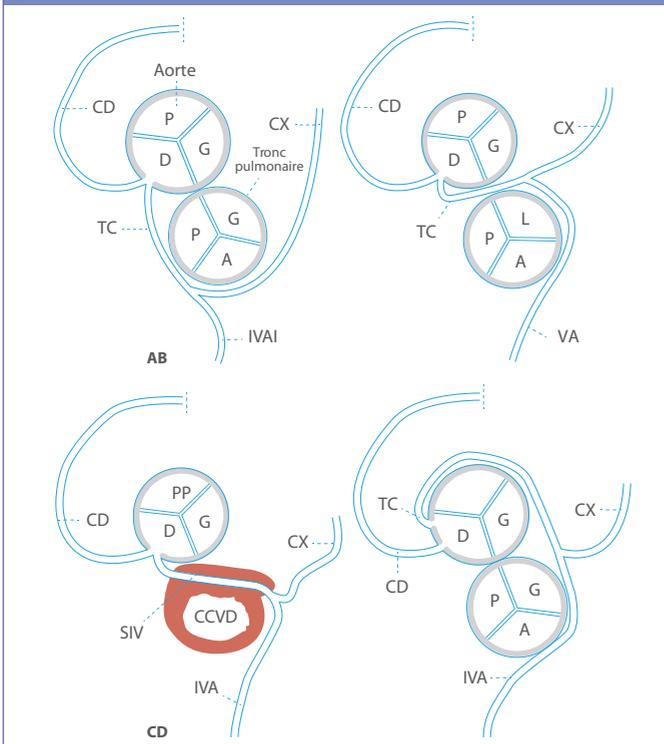
L'anomalie de naissance des artères coronaire du sinus opposé (ACAOS en anglais) est une malformation cardiaque congénitale rare. Cette anomalie de naissance des coronaire est une des causes les plus importantes de la mort subite chez des jeunes sportifs. <sup>(7,8)</sup> La prévalence de maladie est de 12 à 19 % chez les athlètes de 14 à 40 ans qui présentent une mort subite cardiaque versus 1.2% pour les morts sans lien avec le sport.

La prévalence rapportée d'ACAOS est d'environ 1.1% dans une des plus grandes séries de coronarographies <sup>(1)</sup>. Dans cette série la prévalence d'ostia anormaux était de 0.92% pour l'ostium de la coronaire droite (CD) issu du sinus gauche et de 0.15% pour l'ostium du tronc commun (TC) issu du sinus coronaire droit. Dans les séries d'autopsies chez les athlètes décédés, la fréquence du tronc commun (TC) ectopique versus coronaire droite (CD) ectopique est 5 à 6 fois plus élevée. Ces données témoignent du caractère possiblement malin de la maladie quand il s'agit d'anomalie de naissance du réseau coronarien gauche.

**Pour l'anomalie de naissance du tronc commun gauche du sinus opposé**, quatre formes anatomiques ont été décrites (Fig 1).

**Pour la coronaire droite** (Fig 2), l'anomalie de naissance est as

**FIGURE N° 1 : VARIANTES ANATOMIQUES DE NAISSANCE DU TRONC COMMUN**



sociée à la présence d'un trajet inter-aorto-pulmonaire avec compression de la coronaire anormale entre aorte et l'artère pulmonaire (AP) pendant l'effort physique, aggravant la sténose ostiale existant en raison d'une augmentation de la pression dans l'aorte et l'artère pulmonaire à l'effort.<sup>(7,9-11)</sup>

Dans une grande cohorte des patients avec anomalie de naissance de la coronaire droite naissant du sinus coronarien gauche, évaluée par l'angio-scanner cardiaque, les patients avec un trajet interartériel "haut" (c'est à dire au-dessus du plan de la valve pulmonaire) avaient plus souvent de l'angor typique ou des évènements cardiaques graves.<sup>(11)</sup>

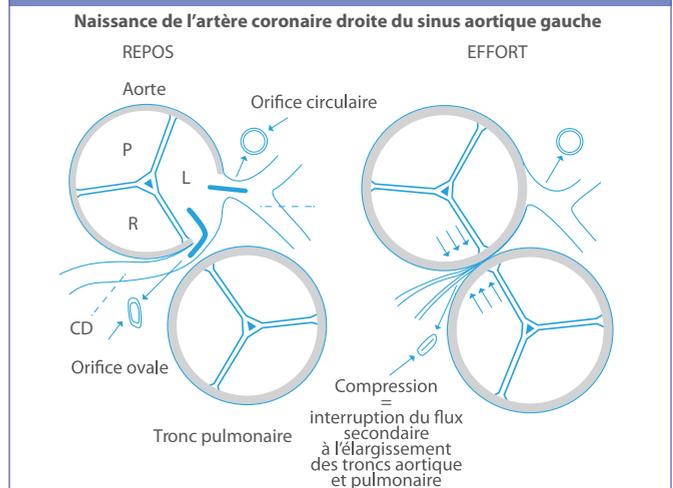
Dans l'ACAOS, certaines données morphologies, basées sur les données anatomo-pathologiques sont corrélées avec un risque plus élevé d'évènements cardiaques.

La présence d'un segment proximal qui chemine dans la paroi de l'aorte a été corrélée à un taux plus élevé d'évènements cardiaques. Ces segments sont décrits comme incorporés dans la paroi de l'aorte : l'artère coronaire et l'aorte partagent le même media sans interposition d'adventice. La compression systolique du segment intramural est responsable des évènements graves.<sup>(1)</sup>

La réduction de diamètre ostial en raison d'un angle de départ aigu au niveau de l'artère coronaire ectopique.<sup>(12)</sup>

Le départ aigu est responsable d'une forme dite slit-like ou ostium «en forme de biseau» (Fig 2).

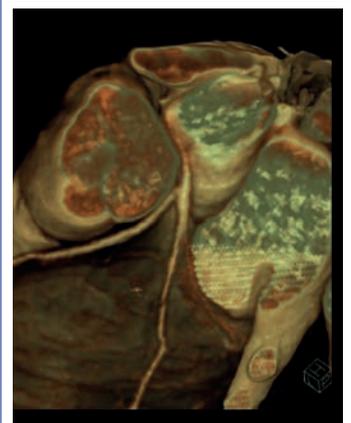
**FIGURE N° 2 : VARIANTES ANATOMIQUES DE NAISSANCE DE LA CORONAIRE DROITE**



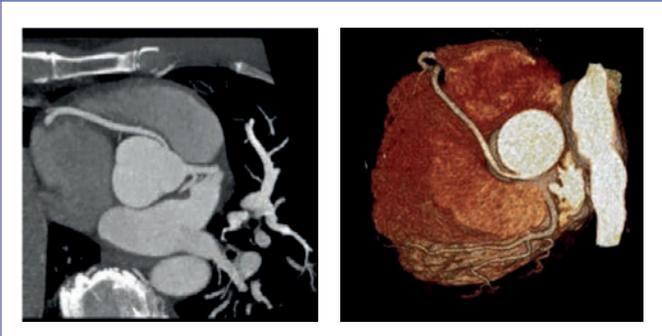
## Rôle de l'activité physique et de l'âge

La mort subite cardiaque et les évènements cardiaques graves secondaires à l'anomalie de naissance des coronaires du sinus opposé, ont été surtout rapportés chez les patients âgés de moins de 30 ans<sup>(13)</sup> et la fréquence des évènements graves semble diminuer après l'âge de 30 ans<sup>(10)</sup>. (figures 3 et 4) La majorité de ces patients ont eu un évènement grave pendant une activité physique compétitive et intense. La diminution des évènements graves après l'âge de 30 ans peut s'expliquer par deux mécanismes : la diminution de l'activité physique et de son intensité avec l'âge ; le résultat de sélection naturelle dans laquelle les formes anatomiques les plus sévères se révèlent à un âge plus jeune. C'est pourquoi les patients plus âgés avec ce type d'anomalie qui sont restés asymptomatiques peuvent être considérés à bas risque. Toutefois, dans une série récente basée sur l'imagerie par scanner coronaire<sup>(14)</sup>, 3 patients ont eu des évènements cardiaques graves après l'âge de 30 ans : ceci suggère que l'âge seul est un facteur insuffisant pour déterminer les patients à risque et qu'il faut prendre en compte d'autres facteurs : le degré de sténose initial (surface luminale < 4 mm<sup>2</sup>) et la longueur du trajet intramural (> 10 mm) sont associés à des évènements cliniques,

**FIGURE N° 3 : Scanner cardiaque. Reconstruction 3D. Anomalie de naissance du tronc COMMUN gauche du sinus coronarien opposé (antéro-droit) avec le trajet proximal entre l'aorte et l'artère pulmonaire chez un jeune patient de 13 ans qui a présenté un infarctus du myocarde.**



**FIGURE N° 4 : Scanner cardiaque :**  
a) Reconstruction MIP. Anomalie de naissance de la coronaire droite du sinus opposé (antéro-gauche) chez un patient sportif âgé de 28 ans qui a présenté une syncope lors d'un match de football. Présence d'une sténose à l'ostium de la coronaire droite.  
b) Reconstruction 3D chez le même patient montrant le trajet intra aortico-pulmonaire de la coronaire droite.



ce qui permet d'identifier les formes les plus à risque et de proposer un traitement chirurgical préventif<sup>(14)</sup>.

#### **Mécanisme de l'ischémie**

Plusieurs mécanismes ont été évoqués comme étant responsables de survenue d'un événement cardiaque: une ischémie massive du ventricule gauche suivi d'arythmie, un spasme coronaire en l'absence de circulation collatérale, ou une arythmie sur la cicatrice de micro infarctus successifs.

Selon les données anatomo-pathologiques, l'origine thrombotique est peu probable.<sup>(5)</sup>

#### **Diagnostic:**

Leur découverte est réalisée dans des circonstances variables: fortuitement suite à un test d'imagerie pour des symptômes cardiaques ou extra-cardiaques ;

une syncope à l'effort, un infarctus, des douleurs thoraciques ou une dyspnée d'effort ;

une mort subite : les rapports d'autopsies suggèrent 57 % de mortalité pour ACAOS du TC gauche et 25% de mortalité pour ACAOS de la CD.

A noter que parmi les sportifs ayant fait une mort subite, seuls 37% avaient des symptômes prémonitoires suggérant une ischémie cardiaque.

#### **Modalités de diagnostic :**

L'échocardiographie transthoracique est une modalité fiable pour le diagnostic initial, surtout dans la population pédiatrique.<sup>(15)</sup> Il y a des cas rapportés montrant l'utilité de l'échographie transoesophagienne.<sup>(16)</sup>

La coronarographie est l'une des modalités les plus utilisées: elle reste cependant invasive et parfois n'arrive pas à trouver sélectivement l'ostium de l'artère coronaire sortant du sinus aortique opposé.

Les modalités complémentaires à la coronarographie comme l'échographie intra coronaire (IVUS) et l'imagerie par cohérence optique (OCT) peuvent ajouter des informations très intéressantes à l'analyse visuelle comme l'identification d'un cheminement intra-pariétal du segment proximal.

Concernant l'imagerie en coupe, **l'angio-scanner coronaire est maintenant la modalité** idéale pour identifier une anomalie de naissance des artères coronaires, en démontrant en 3D le rapport de la coronaire anormale avec les structures adjacentes (aorte, artère pulmonaire). La résolution spatiale est de 0,5 mm. On peut donc apprécier le degré de sténose de l'ostium de l'artère anormale. Les progrès technologiques ont permis de diminuer la dose d'irradiation même dans la population pédiatrique.

L'IRM cardiaque a toute sa place pour évaluer la fonction systolique, la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi que pour détecter une éventuelle cicatrice d'infarctus dans le territoire de l'artère coronaire anormale. L'angio-IRM coronaire permet de détecter une anomalie de trajet, mais manque encore à ce jour de résolution spatiale et de robustesse en pratique courante.

#### **Modalités diagnostiques pour détection d'ischémie**

La difficulté diagnostique pour l'ischémie secondaire à l'ACOAS est liée au fait que l'occlusion coronaire n'est pas vraiment prédictible et les symptômes sont somme toute peu fréquents avant l'épisode d'occlusion. De plus, les patients morts subitement ont parfois déjà fait et répété les mêmes efforts plusieurs fois avant un épisode fatal. Le plus souvent, chez les athlètes décédés, l'ECG d'effort ou l'écho d'effort avaient été négatifs pour l'ischémie myocardique.<sup>(17)</sup> Ces données démontrent qu'au contraire de l'ischémie induite à l'effort secondaire aux lésions obstructives fixes, dans l'ACAOS, soit le test est négatif, soit on arrive à déclencher une ischémie dans des conditions extrêmes. Il faut prévoir des protocoles spéciaux poussés en intensité et en durée pour espérer obtenir la décharge adrénergique suffisante susceptible de déclencher les symptômes ou d'induire une ischémie.

#### **Recommandations américaines pour la prise en charge d'ACAOS (recommandation de classe I niveau d'évidence B)<sup>(18)</sup>**

La correction chirurgicale est indiquée pour un patient avec un des critères suivants :

- anomalie de naissance du tronc commun avec un trajet entre l'aorte et l'artère pulmonaire ;
- ischémie myocardique documentée secondaire à la compression coronaire quand le trajet est entre l'aorte et l'artère pulmonaire ou dans la paroi aortique ;
- anomalie de naissance de la coronaire droite avec un trajet entre et l'artère pulmonaire avec évidence d'ischémie.

## Avis d'expert pour la prise en charge d'ACAOS <sup>(19)</sup>

- Un patient avec ACAOS qui présente une syncope inexpliquée, une arythmie maligne ou une mort subite récupérée doit bénéficier d'une correction chirurgicale
- Les jeunes patients asymptomatiques sont à risque: un patient de moins de 30 ans avec ACAOS a besoin d'une correction chirurgicale
- Les patients de plus de 30 ans avec des symptômes non spécifiques comme douleurs thoraciques peu typiques, fatigue ou palpitations ont besoin d'un test d'ischémie :

**si le test est positif** dans le territoire d'ACAOS: correction chirurgicale ;

**si le test est négatif**: suivi médical

### Comment corriger:

Il existe très peu de données sur le résultat à long terme de l'angioplastie avec implantation de stent chez les patients avec une anomalie de naissance des artères coronaires. Vu la complexité de l'anatomie et la présence de segments qui cheminent dans la paroi aortique ainsi que le résultat incertain de ce type de procédure, l'angioplastie avec implantation de stent est à éviter.<sup>(20)</sup> L'intervention chirurgicale doit donc être privilégiée.

### Pontage aorto-coronarien :

Le flux coronarien est préservé au repos. Un simple pontage peut être à l'origine de flux coronarien compétitif, et il risque donc de s'occlure. Pour éviter cela, la ligature de l'ostium est recommandée. Ce traitement est plutôt

approprié chez les patients âgés avec d'autres lésions coronariennes concomitantes sur athérosclérose <sup>(21)</sup>.

### Ré-implantation

Cette technique consiste à désinsérer l'artère coronaire et à la ré-implanter dans le sinus de Valsalva à l'endroit anatomique « normal ». La complication la plus fréquente de la réinsertion est la sténose de néo-ostium nécessitant une nouvelle intervention. <sup>(22)</sup>

### Translocation de l'artère pulmonaire

Angioplastie ostiale de l'artère coronaire en utilisant un patch péricardique associé à une translocation du tronc de l'artère pulmonaire vers l'artère pulmonaire gauche pour éliminer le risque de compression de l'artère coronaire entre l'aorte et l'artère pulmonaire <sup>(23)</sup>.

### Unroofing

Libération du segment qui chemine dans la paroi aortique avec reconstruction d'un néo ostium.<sup>(15,24,25)</sup> Cette technique est élégante car elle permet de déplacer l'ostium coronaire sans avoir besoin de désinsérer puis de réinsérer l'artère coronaire de l'aorte.

## II Conclusion

Les anomalies de naissance des artères coronaires depuis les sinus opposés sont des anomalies anatomiques certes rares, mais qui restent une des causes importantes de mort subite chez des sujets jeunes ou très jeunes pendant l'effort. Il faut donc savoir les évoquer au moindre doute, d'autant que la symptomatologie peut être pauvre.

## RÉFÉRENCES

1. Angelini P. Coronary artery anomalies--current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. *Tex Heart Inst J* 2002; 4:271-8.
2. Baltaxe HA, Wixson D. The incidence of congenital anomalies of the coronary arteries in the adult population. *Radiology* 1977; 1:47-52.
3. Click RL, Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Kosinski AS, Kronmal RA. Anomalous coronary arteries: location, degree of atherosclerosis and effect on survival-a report from the Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 3:531-7.
4. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 1:28-40.
5. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 2002; 20:2449-54.
6. Angelini P, Villason S, Chan AV, Diez JG. Normal and anomalous coronary arteries in humans. In: Angelini P, editor. *Coronary Artery Anomalies: A Comprehensive Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:27-150.
7. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation* 1996; 4:850-6.
8. Burke AP, Farb A, Virmani R, Goodin J, Smialek JE. Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults. *Am Heart J* 1991; 2 Pt 1:568-75.
9. Roberts WC, Shirani J. The four subtypes of anomalous origin of the left main coronary artery from the right aortic sinus (or from the right coronary artery). *Am J Cardiol* 1992; 1:119-21.
10. Taylor AJ, Byers JP, Cheitlin MD, Virmani R. Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: «high-risk» abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. *Am Heart J* 1997; 4:428-35.
11. Lee HJ, Hong YJ, Kim HY, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the left coronary sinus with an interarterial course: subtypes and clinical importance. *Radiology* 2012; 1:101-8.
12. Lee BY, Song KS, Jung SE, et al. Anomalous right coronary artery originated from left coronary sinus with interarterial course: evaluation of the proximal segment on multi detector row computed tomography with clinical correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 5:755-62.
13. Taylor AJ, Rogan KM, Virmani R. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 3:640-7.
14. Ashrafpoor G, Danchin N, Houyel L, Ramadan R, Belli E, Paul JF. Anatomical criteria of

- malignancy by computed tomography angiography in patients with anomalous coronary arteries with an interarterial course. *Eur Radiol* 2014;
15. Davies JE, Burkhardt HM, Dearani JA, et al. Surgical management of anomalous aortic origin of a coronary artery. *Ann Thorac Surg* 2009; 3:844-7; discussion 7-8.
16. Mues C, Scherf L, Strasser RH, Ibrahim K. Survived sudden cardiac death in a young marathon runner: cardiac ischemic event attributed to an interarterial course of the right coronary artery. *Circulation* 2013; 8:e104-6.
17. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 6:1493-501.
18. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 23:e143-263.
19. Cheitlin MD. Finding asymptomatic people with a coronary artery arising from the wrong sinus of valsalva: consequences arising from knowing the anomaly to be familial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 21:2065-7.
20. Hariharan R, Kacere RD, Angelini P. Can stent-angioplasty be a valid alternative to surgery when revascularization is indicated for anomalous origination of a coronary artery from the opposite sinus? *Tex Heart Inst J* 2002; 4:308-13.
21. Shah AS, Milano CA, Lucke JP. Anomalous origin of the right coronary artery from the left coronary sinus: case report and review of surgical treatments. *Cardiovascular surgery* 2000; 4:284-6.
22. Mustafa I, Gula G, Radley-Smith R, Durrer S, Yacoub M. Anomalous origin of the left coronary artery from the anterior aortic sinus: a potential cause of sudden death. Anatomic characterization and surgical treatment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1981; 2:297-300.
23. Alphonso N, Anagnostopoulos PV, Nolke L, et al. Anomalous coronary artery from the wrong sinus of Valsalva: a physiologic repair strategy. *Ann Thorac Surg* 2007; 4:1472-6.
24. Romp RL, Herlong JR, Landolfo CK, et al. Outcome of unroofing procedure for repair of anomalous aortic origin of left or right coronary artery. *Ann Thorac Surg* 2003; 2:589-95; discussion 95-6.
25. van Son JA, Mohr FW. Modified unroofing procedure in anomalous aortic origin of left or right coronary artery. *Ann Thorac Surg* 1997; 2:568-9.



## « Putney Winter Heart #3 » Jim Dine, 1971-1972

Pascal Gueret  
[pascalgueret46@gmail.com](mailto:pascalgueret46@gmail.com)

**Né en 1935, Jim Dine a actuellement plus de 80 ans. Il est souvent rattaché au mouvement américain du Pop Art. Mais Dine s'est exprimé dès 1960 dans un style plus narratif, moins froid et plus subjectif que celui des autres artistes de ce mouvement artistique. Il a souvent déclaré qu'il considérait son travail comme largement autobiographique.**

L'œuvre de Jim Dine ne cautionne pas les thèses les plus radicales du Pop Art sur l'isolement de l'individu dans la société de masse, la soumission avilissante aux objets et la dépersonnalisation de l'art. Dans ses œuvres des années 1960 et 1970, le caractère « néo-dada » de l'assemblage et le goût la couleur témoignent d'un effort d'appropriation de sa création artistique.

Arrivé à New York en 1958, à l'époque où s'illustraient les artistes du mouvement expressionnisme abstrait tels que Jackson Pollock, c'est pour s'en distinguer qu'il développa une recherche personnelle en se tournant vers le portrait au sens large du terme, c'est à dire la figuration d'objets personnels, décrivant son travail comme « *l'expressionnisme romantique* ».

Chacune de ses œuvres est un objet physique qui capture un moment « gelé » de sa vie, comme on le dit d'une image extraite d'une séquence vidéo, un portrait de l'artiste à ce moment précis, une tranche de vie au sein d'une autobiographie plus large.

Cela n'empêche pas la production d'œuvres assez répétitives dans leur inspiration et leur style. La robe de chambre usagée, un costume, un outil, souvenir du métier grand-paternel, sa palette de peintre sont les motifs récurrents, intimes et ironiques de sa foi dans le pouvoir des images empruntées à la culture populaire. Au cœur de cette confrontation, l'objet usagé et détourné incarne, face à l'artifice de la peinture, la réalité physique de l'artiste et de son environnement. Il en est ainsi de la représentation du cœur, emblème d'un

travail intériorisé qui apparaît pour la première fois en 1965 et est encore une source d'inspiration dans des œuvres très récentes de 2015. Il sera très largement et longtemps repris par l'artiste, sous de nombreuses formes et à l'aide de matériaux variés (peintures, dessins, sculptures de tailles diverses), au point d'être parfois assimilé à sa signature.

La série des « Putney Winter Heart #3 » dont les premiers exemplaires remontent à 1966-1968 et dont une version de 1971 est représentée ici constitue une synthèse caractéristique des motifs poétiques et des orientations artistiques de Jim Dine. On y retrouve la symbolique primaire du cœur dont la représentation occupe tout l'espace de la toile et atteint ses bords, peint en larges touches expressionnistes, vibrantes de

couleurs vives et l'accrochage d'objets sur un fond peint, tous ces éléments étant autobiographiques. Ce sont des grands formats exécutés dans le Vermont où l'artiste résidait et travaillait alors. A cette référence, autobiographie géographique, sont associées d'autres références personnelles sous la forme d'objets comme une boîte de conserve, un vieux vêtement, une paire de bottes.

Interrogé récemment sur le nombre d'œuvres qu'il avait produites avec le cœur comme motif au cours de ces 50 dernières années, Dine répondait « *des millions... je n'en ai même aucune idée. C'est un motif que j'utilise pour exprimer toutes mes émotions, un paysage*

*pour toute chose. C'est comme la musique indienne, basée sur quelque chose de très simple mais dont la construction correspond à une structure complexe...* ».

C'est en multipliant ces représentations qu'elles deviennent les leitmotifs d'une démarche qui renouvelle indéfiniment le geste initial du créateur.

Pour Jim Dine, si les choses réelles sont la base de son travail, il ne représente pas des choses réelles. « *Il faut confronter les gens avec les choses, les nommer par leur présence, leur donner davantage d'intérêt* », voilà quelle est sa conception de la création artistique adressée à ceux qui la regarde.



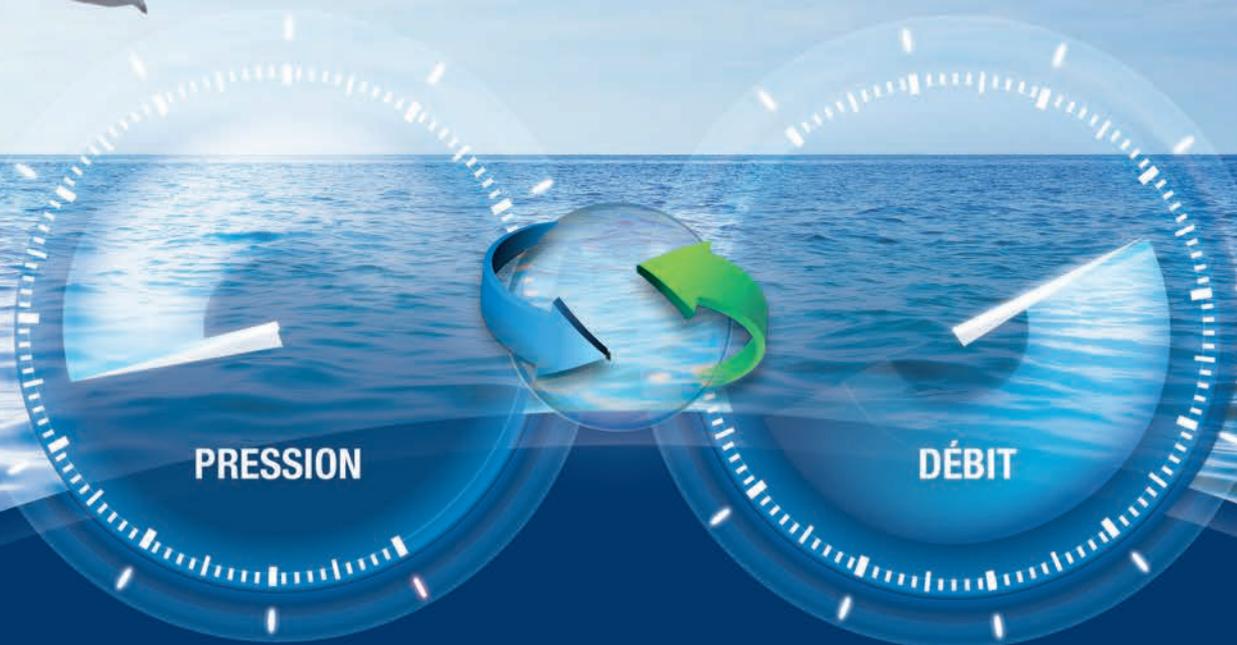
« Putney Winter Heart #3 » Jim Dine, 1971-1972  
 Huile sur toile, tissu, métal, caoutchouc, 183 x 183 x 27 cm.  
 Centre Pompidou. © ADAGP, Paris 2016

# COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

Par mesure  
d'efficacité



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

Avant de débiter le traitement antihypertenseur,  
la mise en place de mesures hygiénodietétiques est recommandée.



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





## Une ablation de fibrillation atriale paroxystique en cryothérapie?

Frédéric Treguer, Clinique St Joseph, Angers  
frtreguer@yahoo.fr

La fibrillation atriale (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque et sa prévalence augmente avec l'âge. Elle concerne 1 patient sur 25 de plus de 60 ans. Elle est le plus souvent symptomatique sous forme de palpitations, dyspnée, ou asthénie. Selon les dernières recommandations européennes de 2012, lorsque le patient est symptomatique, et après échec des traitements anti-arythmiques (recommandations de classe I) ou en alternative à ce traitement (recommandations de classe IIA) un traitement ablatif peut être proposé<sup>1</sup>.

Cette intervention qui doit être réalisée dans un centre expérimenté diffère selon qu'il s'agisse d'une forme paroxystique ou d'une forme persistante. Dans la forme paroxystique, le taux de succès de l'ablation est nettement supérieur au traitement anti arythmique. Elle consiste alors à isoler électriquement les veines pulmonaires, siège de foyers ectopiques initiateur de la FA. Le « gold standard » pour réaliser cette intervention est d'utiliser la technique de radiofréquence « point par point » ou un ballon de cryothérapie<sup>2</sup>.

Idealement le choix de la technique est guidé par l'anatomie des veines pulmonaires visualisée sur le scanner cardiaque réalisé préalablement. En effet la présence d'un volumineux tronc veineux commun fera préférer une isolation par radiofréquence.

### Déroulement de l'ablation en cryothérapie

Le traitement anticoagulant est maintenu en cas de prise d'anti-vitamine K avec un INR entre 2 et 3 et les anticoagulants oraux directs sont interrompus la veille de la procédure ou quelques jours avant en cas de fonction rénale limite. En fonction des centres la procédure est réalisée sous anesthésie générale ou sédation. Après ponction veineuse fémorale droite, l'oreillette gauche est abordée par cathétérisme transeptal ou via un foramen ovale perméable. Un bolus d'héparine est alors administré afin d'obtenir un ACT>300secondes (Activated Clotting Time). A l'aide d'une gaine dédiée le cathéter permettant de délivrer la cryothérapie est alors introduit dans l'oreillette gauche (OG). Ce cathéter est muni d'un ballon à son extrémité distale qui se déploiera dans l'OG afin d'occlure l'antrum de la veine pulmonaire (Figure 1). Deux diamètres de ballon sont ainsi disponibles (23 et 28mm) en fonction de la taille des veines pulmonaires.

FIGURE 1 : Ballon de cryothérapie déployé dans l'oreillette gauche après passage dans une gaine deflectable. Un cathéter d'électrophysiologie diagnostique spiralé permet d'enregistrer l'activité électrique dans la veine pulmonaire



La validation de cette occlusion avec l'absence de fuite est un point déterminant pour obtenir une bonne efficacité et peut être réalisée de deux façons :

- soit après injection d'un produit de contraste en distalité qui restera alors piégé dans la veine en cas de bonne occlusion (Figure 2),

FIGURE 2 : Injection de produit de contraste (gris) en distalité du ballon de cryothérapie et restant piégé dans la veine pulmonaire, témoignant d'une bonne occlusion



# COMMENT JE FAIS...?

- soit en utilisant une mesure de pression à l'aide d'un cathéter de pression en communication avec la distalité de ce ballon.

Le passage d'une courbe de pression d'oreillette gauche (à double bosse) à une courbe de pression d'artère pulmonaire (à une seule bosse) signe une occlusion efficace (Figure 3). Puis des applications de cryothérapie de 4 minutes sont alors délivrées à l'antrum de chacune des quatre veines pulmonaires, grâce à du protoxyde d'azote diffusant à l'intérieur du ballon et créant ainsi une lésion sur le muscle atrial au niveau de la zone de contact avec le ballon. Une température inférieure à  $-40^{\circ}\text{C}$  est le plus souvent nécessaire pour obtenir une déconnexion électrique des veines pulmonaires.

Cette déconnexion peut être documentée pendant l'application grâce à un cathéter diagnostique dédié enregistrant l'activité électrique dans la veine pulmonaire (Figures 1 et 4). Ce même cathéter permettra non seulement de valider le bloc d'entrée dans la veine (absence de

potentiel veineux dans la veine) mais également le bloc de sortie (une stimulation dans la veine à haute énergie ne permet pas de capturer l'oreillette).

Pendant toute la durée des applications de cryothérapie au niveau des veines pulmonaires droites, le nerf phrénique droit est stimulé à l'aide d'un cathéter d'électrophysiologie placé dans la veine cave supérieure et le tir est immédiatement interrompu dès l'apparition d'une parésie ou d'une paralysie phénique. Cette complication rare peut ainsi être évitée dans la majeure partie des cas.

Après retrait des cathéters et compression manuelle, un pansement compressif est positionné au niveau du scarpa droit. Certaines équipes administrent alors un bolus de protamine pour antagoniser le bolus d'héparine. Le traitement anticoagulant est repris le soir même quel qu'il soit.

L'isolation des veines pulmonaires en cryothérapie est une technique aussi efficace et sûre que la radiofréquence qui peut être utilisée en première intention dans le traitement curatif de la fibrillation atriale paroxystique symptomatique.

**FIGURE 3 : A : Enregistrement de la pression de l'oreillette gauche avant application du ballon à l'antrum de la veine pulmonaire (aspect en double bosse)  
B : Enregistrement de la pression en distalité du ballon après occlusion de la veine plmonaire (courbe de pression d'artère pulmonaire à simple bosse)**

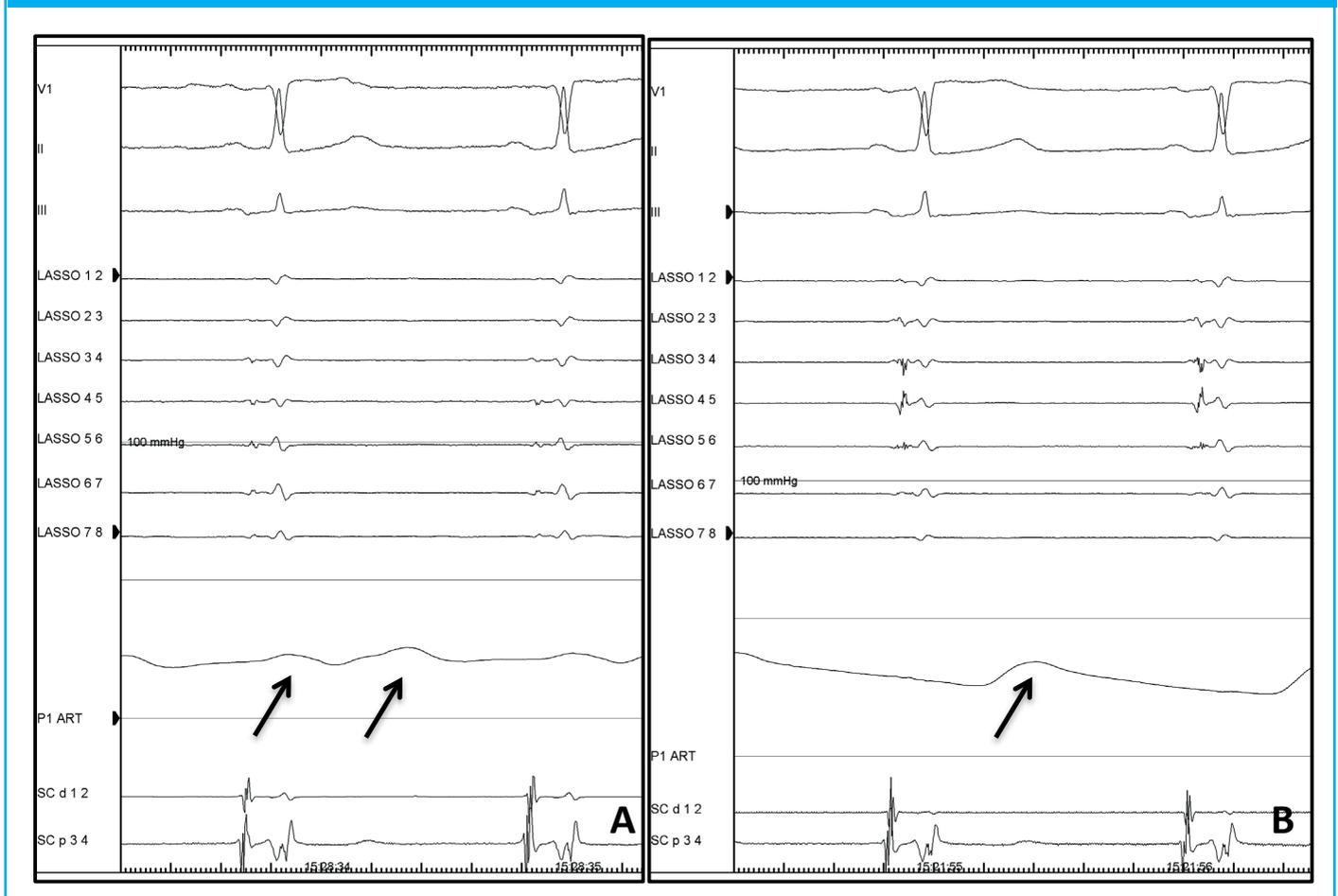
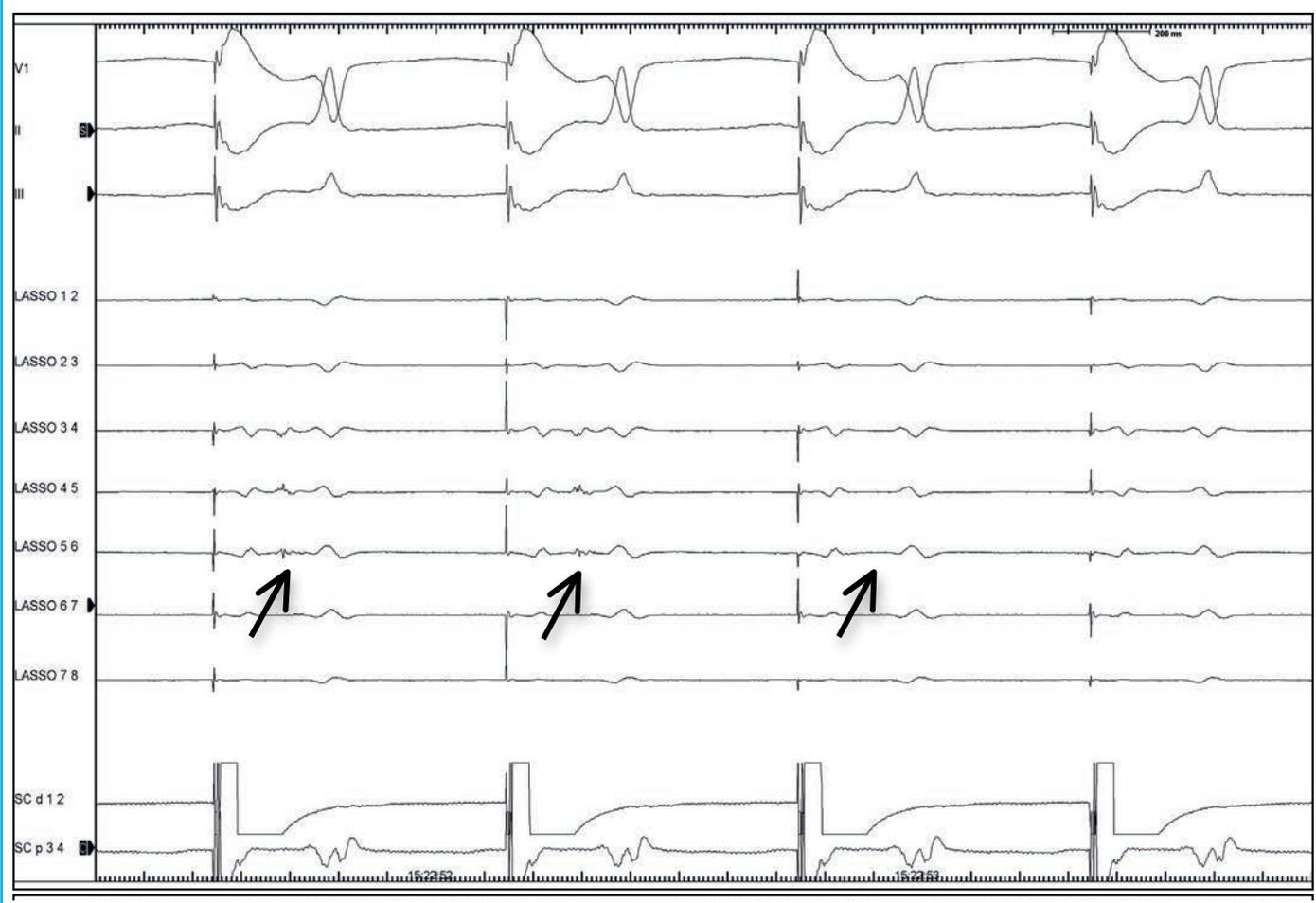


FIGURE 4 : Déconnexion d'une veine pulmonaire gauche pendant une application de cryothérapie.

Noter la disparition du potentiel veineux (3<sup>ème</sup> flèche) enregistré sur le catheter spiralé  
SC 1 2 : sinus coronaire distal, SC 3 4 : sinus coronaire proximal, Lasso : catheter spiralé



#### RÉFÉRENCES

1-Camm AJ, et al. Eur Heart J. 2012 ;33 : 2719-2747

2-Calkins H, et al. Heart Rhythm. April 2012;9(4):632-696



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



### Jean-François Thébaut, cardiologue engagé.

*Jf.thebaut@has-sante.fr*

**J**ean-François Thébaut, vous êtes membre du collège de la Haute Autorité de Santé et président de deux commissions.

**Voulez-vous nous rappeler les grandes étapes de votre parcours professionnel qui ont précédé votre arrivée à la HAS ?**

Je me suis installé comme cardiologue libéral à Sarcelles en 1980. Ayant pris conscience dès cette époque de la nécessité de la coordination des exercices pluridisciplinaires, nous avons monté rapidement avec une dizaine de médecins spécialistes un des premiers cabinets de groupe de spécialistes dans un établissement voisin « l'Hôpital privé nord parisien », dont le dirigeant Pierre Alain Benhamou était un visionnaire. Lors de l'instauration du premier dispositif de formation conventionnelle, je me suis impliqué dès 1990 en créant une association locale d'Enseignement Post Universitaire, selon le terme de l'époque, regroupant les cardiologues du Val-d'Oise pour pouvoir réaliser nous-mêmes notre enseignement post universitaire et répondre plus précisément à nos besoins. C'est réellement ce qui m'a mis le pied à l'étrier. J'ai ensuite été élu au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins puis à la chambre syndicale des médecins du Val d'Oise dont je suis devenu président durant huit ans. Parallèlement j'ai rejoint le Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux dans lequel je suis rentré avec cette « casquette » formation-coordination-nouvelles technologies. En effet nous avons déjà développé, depuis 1985 sur Mac, à Sarcelles dans notre cabinet médical un des premiers logiciels d'édition des comptes rendus de consultations et d'exams complémentaires. La suite de mon parcours m'a permis d'exercer pendant une quinzaine d'années différents mandats électifs à la tête d'organisations syndicales de médecins libéraux ou en tant qu'élu aux unions régionales de médecins, mais surtout en tant que président du Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux. C'est d'ailleurs à ce poste que j'ai pu dès 2007-2008 initier d'abord avec Nicolas Danchin puis créer avec Pascal Guéret, présidents successifs de la Société Française de Cardiologie, le Conseil National Professionnel de Cardiologie, instance paritaire

SFC-Syndicat qui allait devenir l'interlocuteur privilégié de la Fédération des Spécialités Médicales. Nous sommes fiers d'avoir été les initiateurs de la réalisation de ce premier Conseil Professionnel qui a servi ensuite de modèle aux autres CNP et dont l'existence se trouve maintenant officialisée dans la toute récente loi de modernisation de santé. Dès les années quatre-vingts, j'ai été membre de la SFC. C'est une des sociétés savantes phares de la recherche clinique française. Je tiens à profiter de cette tribune pour remercier Jean-Claude Daubert pour avoir ouvert largement la SFC vers une collaboration avec le monde libéral.

C'est en janvier 2011 que j'ai été nommé membre du collège de la Haute Autorité de Santé, succédant ainsi à Claude Maffioli, gastro-entérologue, président sortant de la CSFM.

### Quelles sont les missions principales de la Haute Autorité de Santé ?

La HAS a quatre missions principales : la première concerne l'évaluation des technologies de santé au sens large du terme (médicaments, dispositifs médicaux, actes et services) en vue de leur remboursement par la Sécurité Sociale. La deuxième mission est celle de l'évaluation médico-économique des produits de santé. Plus récente, elle est issue de la loi de 2008 dite de financement de la Sécurité Sociale. La HAS doit éclairer le décideur sur les conditions de leur efficacité (rapport coût/ efficacité). La troisième mission correspond à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins par la production de recommandations et de guides de bonnes pratiques destinés aux professionnels de santé, de documents d'information pour les patients, y compris pour les nouvelles technologies. Dans ce même domaine la HAS participe à l'accréditation des spécialités à risques comme la cardiologie interventionnelle ainsi qu'à l'élaboration des méthodes de DPC. Enfin la quatrième mission de la HAS est celle de la certification de tous les établissements de santé publics ou privés de France.

En résumé comme l'a précisé Jean-Luc Harousseau, le président sortant de la HAS dans son plan stratégique : « la mission de la HAS est de contribuer à la régulation par la qualité »

## || Quelles sont vos responsabilités au sein de la HAS ?

J'ai tout d'abord présidé de 2011 à 2014 la commission « *Amélioration des Pratiques et de la Sécurité des Patients* » dont les travaux consistaient notamment à promouvoir les actions d'amélioration de la qualité et de sécurité des soins prodigués aux patients, à contribuer au DPC et à cogérer le dispositif d'accréditation des spécialités à risque. Au renouvellement statutaire de la commission, il a été décidé de la regrouper avec celles des maladies chroniques et des parcours de santé pour devenir « **la Commission des Parcours et des Pratiques** » avec comme objectif d'éclairer le Collège de la HAS sur la pertinence et l'acceptabilité par les professionnels des documents qu'elle a produits, notamment pour la mise en place des parcours de santé, promus par la Stratégie Nationale de Santé. Cette commission est donc une interface indispensable entre la HAS et toutes les communautés professionnelles, quel que soit leur mode d'exercice professionnel-hospitalier, libéral ou salarié- et quelles que soient les professions concernées, non seulement les médecins mais aussi les chirurgiens dentistes, les pharmaciens, les sages-femmes ainsi que toutes les professions paramédicales qui participent à la prise en charge coordonnée des patients.

Les travaux de cette commission ont donc pour but d'éclairer le collège afin qu'il puisse délibérer en toute connaissance de cause sur des sujets aussi variés que les méthodes de DPC, les protocoles de coopération entre professionnels, la prise en charge des maladies chroniques, les systèmes d'information ou toutes les nouvelles technologies qui font irruption dans les pratiques de tous ces métiers. Cette délibération se fait en tenant compte des avis des parties prenantes.

De plus, depuis le 1 février 2016, le collège de la HAS m'a confié la présidence de **la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP)**, dont le travail consiste à évaluer l'efficacité médicale des nouvelles technologies (médicaments ou dispositifs) en les comparant aux différentes prises en charge existantes. Ces avis servent ensuite au Comité Economique des Produits de santé (CEPS) à déterminer, avec les industriels, les prix de remboursement des nouvelles molécules ou dispositifs médicaux comme par exemple les endoprothèses valvulaires cardiaques.

## || Quel enrichissement personnel tirez-vous de cette expérience au sein de la HAS ?

J'ai vécu cinq années enthousiasmantes sous la présidence amicale et efficace de Jean-Luc Harousseau, d'une richesse intellectuelle sans pareille. Je considère que le travail que j'ai effectué à la HAS depuis 5 ans est la continuité et l'aboutissement de tout ce que j'avais entrepris depuis mon engagement initial dans la défense et la promotion des valeurs professionnelles, avec l'objectif de promouvoir la qualité des soins délivrés aux patients. Je me suis également engagé dans le syndicalisme parce que je croyais aux vertus de notre système de santé solidaire et en particulier au secteur 1 auquel j'ai toujours adhéré, redoutant, sans doute à juste titre quand on observe ce qui se passe, que le développement mal contrôlé du secteur 2 contribue à la paupérisation du secteur 1, du fait d'une non revalorisation des actes de base avec un risque d'évolution vers une médecine à 2 vitesses. J'ajouterais que cette position transversale m'a permis d'assurer avec Véronique Wallon une mission de concertation dans le cadre de la récente loi permettant de faire évoluer un système technocratique de service territorial de santé vers une approche prenant en compte les initiatives des professionnels : **les communautés professionnelles territoriales de santé** impliquant tous les acteurs du premier et du second recours ensemble. C'est un mouvement qui s'organise à l'identique dans les autres pays développés comme l'Allemagne à travers les MVZ ou l'Angleterre comme les MCPs (*multispeciality community providers*) ou bien outre-atlantique. En outre en présidant actuellement la CEESP, je suis particulièrement à même de constater la fragilité de notre système de santé solidaire, notamment au regard des prix revendiqués par quelques industriels pour certaines nouvelles thérapies.

## || Vous venez d'être nommé Chevalier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur. Qu'évoque pour vous cette nomination ?

Au delà du sentiment bien humain de fierté de recevoir une telle distinction, ce qui me touche le plus c'est d'avoir été honoré au titre de mon action syndicale. C'est la reconnaissance d'un travail de longue haleine que mes convictions portaient sincèrement. Mais je n'aurais jamais pu parcourir tout ce chemin sans la confiance de mes compagnons, dont Christian Ziccarelli mon amical successeur au syndicat est le plus bel exemple et sans le soutien de ma famille et de mon épouse Catherine qui ont supporté toutes les absences vespérales et dominicales inhérentes à un engagement socio-professionnel de ce type.

## PLUS DE MAITRISE DANS L'ANTICOAGULATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE

### Etudes observationnelles avec les AOD (L. Fauchier, Tours)

Les données d'utilisation des anticoagulants oraux (AOD) en pratique courante pour traiter la fibrillation atriale (FA) deviennent plus nombreuses. Les saignements majeurs, incluant les saignements létaux et les hémorragies intracrâniennes avec les AOD sont bas et cohérents avec ceux rapportés dans les essais. Ils peuvent souvent être pris en charge de manière efficace par des méthodes conventionnelles.

Les données pour le dabigatran ont été rapportées aux USA par la FDA et en France dans l'étude **NACORA**. Elles ont aussi été résumées sous forme de méta-analyse avec des taux de saignements bas et plutôt moindre que sous AVK ce qui est rassurant pour un anticoagulant sans monitoring largement prescrit. Le surrisque d'IDM comparé aux AVK n'a pas été retrouvé dans l'étude de la FDA.

### AOD et maladie coronaire (G. Montalescot, Paris)

Lors d'un syndrome coronarien, il y a un surrisque hémorragique à ajouter un anticoagulant alors que le bénéfice sur le risque ischémique est modeste. Les études APPRAISE et REDEEM avec les AOD n'ont pas montré de bénéfice dans ce contexte. Une bithérapie avec AOD et un seul antiagrégant plaquettaire sera testée dans l'étude GEMINI.

En cas de FA avec cardiopathie ischémique, il faut trouver le compromis antithrombotique pour limiter le risque d'IDM ou de thrombose de stent, le risque d'AVC et le risque d'hémorragie. Le consensus européen de 2014 semble pertinent mais reste complexe. Il conseille une triple thérapie initiale pour tous les patients sauf en cas de score CHA2DS2VASc à 1. L'étude WOEST a comparé une triple thérapie anti-thrombotique et une bithérapie avec AVK et clopidogrel. Cette dernière stratégie a montré un moindre risque d'hémorragie relativement attendu, mais aussi moins de décès, d'AVC et d'IDM. Les registres ont confirmé le surrisque hémorragique en cas de triple thérapie lors d'une FA. Les essais randomisés RE-DUAL PCI et AUGUSTUS sont en cours avec les AOD pour les patients avec FA et angioplastie coronaire. On peut associer antiagrégant plaquettaire et AOD, mais on doit limiter la durée de triple thérapie anti-thrombotique, surtout en cas de risque hémorragique élevé.

### AOD et ablation de FA (JC Deharo, Marseille)

Il y a en France à 10 000 ablations de FA et par an. Ces procédures sont associées à un risque thrombotique du fait du matériel étranger des cathéters, de la mobilisation du thrombus, et des lésions tissulaires créées par l'ablation. Le geste s'accompagne aussi d'un risque hémorragique, par tamponnade ou au niveau de la ponction fémorale. Actuellement le taux de complications reste de 4 à 5% avec 0.2% d'AVC et 1 à 2 % de tamponnade.

Les études avec les AODs sont encore hétérogènes. Le dabigatran semble avoir une efficacité similaire aux AVK lorsque le produit est arrêté 12 à 24 heures avant l'ablation. L'étude VENTURE AF avec rivaroxaban concernait des patients avec FA paroxystique prédominante, moins fragiles, avec des procédures assez simples. Il n'y a pas eu d'événement ni de tamponnades, mais ces résultats satisfaisants pose la question de leur transposabilité au quotidien. L'étude RE-CIRCUIT est en cours avec le dabigatran et 720 patients prévus. La présence d'un antidote en salle d'électrophysiologie pourra limiter le sur risque hémorragique de ces procédures sous AOD.

### Etude REVERSE AD (Ch Pollack, New York)

L'usage des AODs avec leur demi-vie courte est souvent sûr, avec des taux bas d'hémorragies intracrâniennes. Néanmoins l'absence de monitoring et de réversion peut être une limitation en cas de saignement. Le produit de réversion idéal doit être d'usage facile, spécifique, avec un effet prédictible, d'action rapide et soutenue. L'idarucizumab, anticorps spécifique anti dabigatran neutralise l'effet anticoagulant, et a ces propriétés. On parle ainsi d'agent de réversion plutôt que d'antidote.

L'étude REVERSE-AD publiée en 2015 a concerné 90 patients sous dabigatran avec saignements non contrôlés ou chirurgie urgente, se présentant avec hémorragie intracrânienne, saignement gastro-intestinal ou polytraumatisme. L'idarucizumab était administré en deux injections IV de 2,5 mg, sur 15 minutes. Le taux de réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran a été de 100%, et la réversion de l'anticoagulation était évidente en quelques minutes.

L'ensemble de ces éléments devraient donc améliorer la prise en charge des patients avec FA traités par AOD.

*Symposium organisé avec le concours de Boehringer Ingelheim*

# CARDIO VALVES



## COMITÉ D'ORGANISATION

Gilbert Habib, Jean-Luc Monin, Christophe Tribouilloy

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

E. Abergel, J.-F. Avierinos, A. Berrebi,  
E. Brochet, D. Bruère, B. Cormier,  
P. Dehant, E. Donal, B. Gallet, A. Hagege,  
S. Laffitte, E. Lansac, A. Leguerrier,  
M.-C. Malergue, J.-F. Obadia,  
R. Roudaut, A. Vahanian

09 & 10  
JUIN  
2016

Vinci  
Centre International de Congrès  
**TOURS**  
[www.cardiovalves.fr](http://www.cardiovalves.fr)

Pour plus d'information :  
Overcome  
[cardiovalves@overcome.fr](mailto:cardiovalves@overcome.fr)  
Tél. : +33 (0)1 41 92 01 20



du laboratoire

Avec le soutien



Avec les parrainages des



Société  
Française  
de Cardiologie



Groupe Valvulopathies  
de la Société Française de Cardiologie



Filiale d'Imagerie Cardiovasculaire  
de la Société Française de Cardiologie

©OVERCOME

## ENTRESTO® : une avancée majeure dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie très fréquente qui affecte plus d'un million de personnes en France, avec environ 120 000 nouveaux cas identifiés chaque années. Les dernières recommandations de l'ESC (2012) en fixent parfaitement les stratégies médicamenteuses, la place des mesures hygiéno-diététiques, comme celles de la resynchronisation et du défibrillateur. Ces approches complémentaires les unes des autres, ont malgré tout montré leurs limites puisque le pronostic reste encore très péjoratif. C'est dire l'importance de l'arrivée d'un nouveau traitement comme l'Entresto®.

Cette association de sacubitril (inhibiteur de la néprilysine, une endopeptidase neutre qui dégrade plusieurs peptides vasoactifs et natriurétiques) et de valsartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) a fait la preuve de sa remarquable efficacité dans l'étude PARADIGM-HF.

Dans celle-ci, 8 442 patients avec IC à fonction systolique altérée (FE <40%, NYHA II à IV) ont été randomisés pour recevoir en double aveugle, soit l'association sacubitril/valsartan, soit de l'énalapril.

L'essai a dû être arrêté prématurément (après 27 mois) en raison de la démonstration rapide de la supériorité de l'association sur le traitement de référence. Il y avait alors une réduction significative de 20% du risque de survenue du critère principal d'évaluation (décès toutes causes ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) avec en particulier des réductions également significatives de 16% des décès toutes causes, de 21% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 20%, des décès de cause cardiaque, de 21% des décès par IC. On a constaté également une amélioration des symptômes et de la qualité de vie des patients. <sup>(1)</sup>

Les principaux effets secondaires ont été l'hyperkaliémie (11,6%, guère plus que sous énalapril), l'hypotension orthostatique (17,6%, significativement plus que sous énalapril), et l'insuffisance rénale (10,1%, comme sous énalapril).

Au vu de sa remarquable efficacité, Entresto® a rapidement bénéficié (21 avril 2015) d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche symptomatique (FE < 40%), ou chez des patients ayant été hospitalisés au moins 2 fois dans l'année pour décompensation documentée avec

un taux de NT-ProBNP  $\geq$  300pg/ml ou un taux de BNP  $\geq$  100pg/ml ayant nécessité un traitement diurétique dans l'année précédente. Peuvent également en bénéficier les patients en classe III ou IV, insuffisamment contrôlés par les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses disponibles. Depuis l'entrée en 2<sup>ème</sup> phase de cette ATU (3 janvier 2016), Entresto® peut être prescrit librement, dans ces indications, sans reporting particulier, par tout médecin mais l'approvisionnement ne peut se faire que dans les pharmacies hospitalières avec des conditions particulières de prise en charge.

L'AMM européenne obtenue le 24 novembre porte aussi sur des indications moins restrictives que les précédentes et n'entrant pas dans le cadre de l'ATU : IC avec FE < 40% et NYHA II ; dysfonction VG symptomatique avec FE < 40-50%.

Entresto® existe en 3 dosages de 50, 100 et 200 mg correspondant respectivement (sacubitril/valsartan) à 24mg/26mg, 49mg/51mg et 97mg/103mg.

La posologie de début de traitement est de 1 comprimé à 100 mg x 2/jour, la posologie de 50 mg x 2/jour est recommandée chez les patients jamais traités par IEC ou ARA2 ou seulement par de faibles doses. La posologie optimale de 200 mg x2 /jours doit être atteinte par paliers avec doublement de posologie toutes les 3 à 4 semaines.

Entresto® représente donc une avancée thérapeutique majeure et il est inutile de préciser que sa mise à disposition des praticiens dans les conditions habituelles de commercialisation est très attendue.

J.-L.G



Conférence de presse des laboratoires Novartis

## ELIQUIS® : obtient une extension d'indication dans la maladie thromboembolique veineuse

Cette conférence de presse coïncidait jour pour jour, ce mercredi 13 janvier, avec la parution au JO de l'extension d'indication de l'Eliquis® (apixaban) 2,5 mg et 5mg dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et pour la prévention de la récurrence de TVP et EP chez l'adulte.

**Le professeur Dominique Mottier** chef de service de pneumologie au CHU de Brest, Vice-Président du groupe d'investigation et de recherche clinique sur la thrombose et a rappelé l'incidence de la maladie environ 105.000 cas/an.

En tant que coordinateur de l'étude **AMPLIFY**<sup>(1)</sup> et **Amplify-EXT**<sup>(2)</sup>, il a présenté la place et l'intérêt de l'apixaban :

**dans le traitement d'un épisode aigu** à la posologie de 10mg 2 fois par jour pendant 7 jours, puis de 5mg 2 fois par jour, l'Eliquis® est aussi efficace que le traitement associant un anticoagulant injectable d'action rapide durant 2 à 3 jours puis un anti vitamine K ; avec une diminution significative des hémorragies majeures et l'absence de test d'hémostase ;

**dans le traitement prolongé de la Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)** les résultats de l'étude **AmplifyEXT** ont montré que l'Apixaban 2,5mg 2fois par jour réduit de 80% les récurrences sans augmentation significative des hémorragies. " La possibilité de disposer d'une dose réduite pour un traitement prolongé est un argument de poids dans le choix de la molécule » a souligné le professeur Mottier.

Ce traitement par voie orale et sans surveillance de l'hémostase est un tournant dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse.

### Les quatre points clés à retenir de cette nouvelle indication :

- absence de contrôle biologique de l'hémostase pour équilibrer le traitement ;
- possibilité de donner d'emblée un traitement per os
- réduction des hémorragies majeures ? mais les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche des signes hémorragiques
- un rapport bénéfice-risque favorable qui permet d'envisager des traitements très prolongés

**Le Professeur Gilles Montalescot** chef de service du Département de Cardiologie médicale, à l'hôpital Pitié-Salpêtrière a rappelé les différentes études menées dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) avec les anticoagulants oraux (ARISTOTLE, AVERROES, et ENGAGE).

Il a fait état de deux études américaines « de vie réelle » réalisées par Lip et al<sup>(3)</sup> et par Lin et al<sup>(4)</sup> présentées lors de l'ESC 2015 qui apportent des données de tolérance complémentaires par rapport aux données issues des études randomisées et montrent un risque de saignement diminué avec l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants directs.

Il a ensuite indiqué la poursuite de la seconde phase de l'étude AEGEAN visant à étudier l'impact de l'éducation thérapeutique du patient avec une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANEV). La première phase n'a pas montré de différence sur la prise du traitement entre le groupe qui suivait un programme éducatif et celui qui recevait simplement son ordonnance. La compliance a été identique dans les 2 groupes.

En 2007, Bristol-Myers Squibb et Pfizer ont mis en place une collaboration au niveau mondial ayant pour objectif d'élaborer et de commercialiser Eliquis® (apixaban), un anticoagulant administré par voie orale. Cette alliance internationale permet de mettre en commun leurs compétences dans le domaine des maladies cardiovasculaires et leur expertise de commercialisation au niveau mondial.

P G

### RÉFÉRENCES

- 1- Amplify : Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013 ; 369 :799-808
- 2- Amplify EXT : Agnelli G et al *Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med* 2013 ; 368 : 699-708
- 3- Lip ESC 15 / Lip GYH et al ; *Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin. Poster ESC 2015, Londres.*
- 4- Lin ESC 15 : Lin I et al. *Real world bleeding risk among non valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin : analysis of Electronic Health Records Poster ESC 2015, Londres.*

Conférence de presse des laboratoires BMS-PFIZER

## TRULICITY® : premier agoniste du récepteur du GLP-1, d'administration hebdomadaire et prêt à l'emploi, pour le diabète de type 2\*

*Les laboratoires Lilly ont produit la première insuline commerciale au monde en 1923 et possèdent aujourd'hui un portefeuille de produits très étoffé pour traiter les patients diabétiques. Ils sont un des leaders mondiaux dans le domaine du diabète. Les laboratoires Lilly annoncent la mise à disposition du dulaglutide (Trulicity®), premier agoniste du récepteur du GLP-1, d'administration hebdomadaire et prêt à l'emploi, pour le diabète de type 2\**

Un des axes majeurs de la régulation de la glycémie est la voie des incrétines. Le GLP-1 (Glucagon-Like-Peptide-1) est sécrété par les cellules L de l'intestin en réponse à la prise alimentaire. Il favorise la sécrétion d'insuline et inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules pancréatiques. La demi-vie très courte du GLP-1 natif ne permet pas son utilisation en clinique, mais il est possible soit d'inhiber sa dégradation (c'est le rôle des inhibiteurs de la DPP-4), soit d'administrer des agonistes de son récepteur. C'est le cas du dulaglutide, agoniste du récepteur du GLP-1 recombinant dont la pharmacocinétique permet une administration hebdomadaire : concentration maximale obtenue en 48h, état d'équilibre atteint entre 2 et 4 semaines et demi-vie d'élimination proche de 5 jours.

### Un programme de développement clinique très complet

Le professeur Bruno Guerci (Nancy) a présenté les résultats des essais contrôlés et randomisés de phase III ayant inclus plus de 5000 patients diabétiques de type 2 aux différentes étapes de leur prise en charge. Les effets du dulaglutide ont été étudiés

- en monothérapie (vs metformine),
- en association avec la metformine (vs la sitagliptine qui est un inhibiteur de la DPP-4 et le liraglutide qui est un analogue du GLP-1 administré en injection quotidienne),
- en trithérapie (en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant vs insuline basale et en association avec la metformine et la pioglitazone- non disponible en France depuis 2011- vs exénatide) et enfin en association avec l'insuline prandiale avec ou sans metformine vs insuline glargine.

### Un traitement efficace

Le dulaglutide entraîne une réduction moyenne de 0,8 à 1,6% de l'hémoglobine glyquée au terme de 26 semaines à 1 an de traitement, une réduction de la glycémie à jeun observée dès la 2<sup>e</sup> semaine de traitement et un impact favorable sur le poids, variable selon le traitement associé mais pouvant atteindre 3Kg en moyenne, ce qui est appréciable chez ces patients souvent en surcharge pondérale.

### Un traitement bien toléré

Le risque d'hypoglycémie est quasiment nul, sauf en cas d'association à un sulfamide ou à l'insuline. L'incidence des pancréatites aiguës, complications qui font partie des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques pour cette classe thérapeutique, a été de 0,07% pour le dulaglutide vs 0,14% pour le placebo et 0.19% pour les comparateurs. Moins de 2% des patients ont présenté des réactions au site d'injection et 1,6% ont développé des anticorps anti-médicament dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (nausées, vomissements), d'intensité habituellement minime à modérée et observés principalement pendant les 2 premières semaines du traitement.

Le sureté cardiovasculaire, particulièrement évaluée au cours du traitement des diabétiques de type 2, s'est révélée satisfaisante, sans augmentation du risque par rapport aux comparateurs. Une étude spécifique (REWIND) chez les patients à haut risque cardiovasculaire est en cours.

Les indications thérapeutiques de Trulicity® 1,5 mg (une injection hebdomadaire) résultent de ce programme d'étude clinique : en bithérapie avec la metformine chez les patients insuffisamment contrôlés, en cas d'intolérance ou de contre indications aux sulfamides, et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide ou une insuline basale, en particulier si l'Index de Masse Corporelle est  $\geq 30$  indique la HAS.

« Les agonistes du récepteur du GLP-1 bénéficient aujourd'hui d'un recul suffisant pour définir clairement leur place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Ils ont démontré leur efficacité sur l'équilibre glycémique et un bénéfice sur le poids. Ces médicaments ont en outre l'avantage de ne pas exposer les patients au risque d'hypoglycémie; ils peuvent s'inscrire tôt dans la prise en charge » explique le Pr Guerci.

### Trulicity® 1.5mg en pratique : un stylo innovant et simple d'utilisation

L'injection est effectuée à l'aide d'un stylo pré-rempli et prêt à l'emploi qui ne nécessite ni reconstruction, ni sélection de dose, ni purge ni aucune manipulation de l'aiguille dont la finesse ainsi que le faible volume injecté limitent les effets locaux. Lorsque le patient appuie sur un bouton coloré, l'aiguille insérée automatiquement dans la peau permet l'injection du médicament et se rétracte une fois l'administration terminée.

Conférence de presse des laboratoires Lilly.

## LIPTRUZET® : une nouvelle association fixe pour les patients atteints d'hypercholestérolémie

Un nouvel outil médicamenteux vient aujourd'hui s'ajouter à la panoplie de traitement des hypercholestérolémies primaires. Liptruzet®, des laboratoires MSD, est une association fixe d'ézétimibe 10 mg et d'atorvastatine disponible en 4 dosages d'atorvastatine (10, 20, 40 ou 80 mg /comprimé). Il permet de traiter les patients atteints d'hypercholestérolémie non contrôlés par une statine seule.

Cette association agit sur les deux principales sources de cholestérol grâce à un double mécanisme d'action

- l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol
- l'atorvastatine inhibe la production hépatique de cholestérol.

L'hypercholestérolémie, et plus particulièrement un taux élevé de LDL cholestérol sont à l'origine de l'athérosclérose et des complications cardiovasculaires qu'elle entraîne. Il est donc essentiel de les traiter par des règles hygiéno-diététiques, et par des traitements médicamenteux.

**Les recommandations européennes de 2012 préconisent un objectif 0,70g/l de LDL cholestérol chez les patients coronariens** mais le docteur Michel Farnier, endocrinologue (Dijon), souligne que peu de patients atteignent ces objectifs (étude DYSIS).

Malgré un traitement par statines, de nombreux patients, notamment ceux présentant un risque élevé d'évènements cardiovasculaires, n'atteignent pas le taux de 0,70g/l.

Il existe une variabilité inter individuelle en réponse à un traitement par statines. Les fortes doses de statines sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires importants causant un réel problème.

On a recherché des stratégies thérapeutiques complémentaires pour abaisser le taux de LDL cholestérol : l'association à dose fixe d'ézétimibe et d'atorvastatine .

Deux études cliniques

Chez les patients **à risque modéré** de maladie coronaire avec un taux de LDL cholestérol non contrôlé par l'atorvastatine 20mg, l'association ézétimibe 10mg, atorvastatine 20mg a permis une diminution du LDL cholestérol significativement plus importante que celle obtenue en doublant la dose d'atorvastatine à 40mg (-31% vs -11%), <sup>(1)</sup>

Chez des patients **à risque élevé**, avec un LDL-cholestérol élevé et non contrôlé par 40mg d'atorvastatine l'association ézétimibe 10mg, atorvastatine 40mg a permis une diminution du LDL cholestérol signifi-

cament plus importante que celle obtenue en doublant la dose d'atorvastatine à 80mg (-27% vs -11%) et a permis à davantage de patients d'atteindre le taux cible de LDL- cholestérol 0,7mg/l,<sup>(2)</sup>

Liptruzet® est indiqué comme traitement adjuvant au régime alimentaire chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- chez les patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- chez les patients déjà traités avec de l'ézétimibe et une statine.

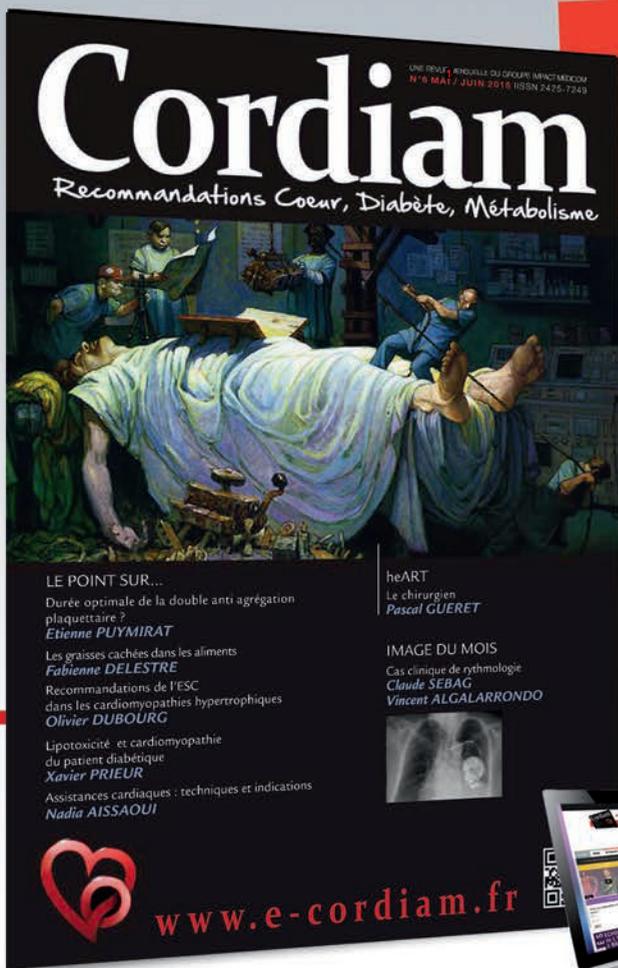
Liptruzet® a sa place dans la stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies et devrait favoriser la compliance au traitement. Pour le professeur François Schiele (Besançon) « la complexité du traitement et le nombre de médicaments quotidiens sont des facteurs de mauvaise observance. Associer comme dans Liptruzet®, une statine et l'ézétimibe est une stratégie intéressante pour renforcer le traitement. »<sup>(3)</sup>

P G

### RÉFÉRENCES

- 1 - Conard SE, Bays HE, Leither LA, et al Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatine(20mg) versus uptitration of atorvastatine(to 40mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease Am J Cardiol.2008 ;102(11) : 1489-1494.
- 2 - Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin(40mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. Am J Cardiol. 2008 ; 102 : 1495-1501
- 3 - Castellano JM, Sanz G, PenavojL. et al. A polypill strategy to improve adherence : results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol 2014 ;64(20) :2071-2082

Conférence de presse des laboratoires MSD



# OFFRE CORDIAM

Découvrez la revue de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

Abonnez-vous pour 1 an au tarif de **49 €** et bénéficiez de l'**accès Internet illimité** sur le site **e-cordiam.fr**.

Pour tout abonnement souscrit, nous aurons le plaisir de vous offrir un chargeur nomade qui vous permettra de recharger votre téléphone portable en toute occasion



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

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

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



## ABONNEMENT À LA REVUE CORDIAM ■ OUI, je m'abonne

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 - FAX : 01 46 41 05 21 - [cordiam-abo@impact-medicom.com](mailto:cordiam-abo@impact-medicom.com)

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

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

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

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

SPÉCIALITÉ : \_\_\_\_\_

PRATIQUE :  HOSPITALIÈRE  LIBÉRALE

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

N°RPPS : \_\_\_\_\_

N°ADELI : \_\_\_\_\_

ÉTUDIANT : joindre une copie de la carte étudiant

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

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

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

TÉL. : \_\_\_\_\_

Je souhaite recevoir la newsletter numérique

### OFFRE EXCEPTIONNELLE

VOTRE TARIF POUR 1 AN D'ABONNEMENT EN VERSION PAPIER + NUMÉRIQUE

- MÉDECIN : **49€**
- ÉTUDIANT : **30€**
- HORS France MÉTROPOLITAINE : **70€**

VOTRE RÈGLEMENT PAR :

- Chèque à l'ordre d'Impact Medicom
- Carte bancaire Visa

Nom du titulaire de la carte : \_\_\_\_\_

N° : \_\_\_\_\_

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

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

OUI, je m'abonne avec un abonnement à \_\_\_\_\_ €



### **Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte.**

Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

### **Hypercholestérolémie familiale homozygote.**

Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

**L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.<sup>(1)</sup>**

Non remboursable à la date du 01/10/2015  
(Demande d'admission à l'étude)

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

Pour une information complète sur ce médicament, RDV sur [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) ou <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>

LDL-C = cholestérol-lipoprotéines de faible densité  
PCSK9 = Proprotéine convertase subtilisine/kexin type 9  
(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Repatha™  
(2) AMM européenne du 17/07/2015

 **Repatha**<sup>™</sup>  
(evolocumab)

**NOUVEAU**

**AMGEN**<sup>®</sup>

Cardiovasculaire



NOUVEAU

# Entresto™

## sacubitril/valsartan

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

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

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2016 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.



Les mentions légales sont disponibles sur le site internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu>

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

\* Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS