

Cordiam

UNE REVUE MENSUELLE DU GROUPE IMPACT MEDICOM
N°2 DÉCEMBRE 2014 ISSN EN COURS

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme



CONGRES
American
Heart
Association

LE POINT SUR...

Actualité sur l'amylose cardiaque, pourquoi faut-il y penser en 2014 ?

Thibaud DAMY

Les recommandations diabète, prédiabète et maladies cardiovasculaires (2^{ème} partie)

Nicolas DANCHIN

Prise en charge des valvulopathies recommandation ACC & AHA 2014 (1^{ère} partie)

Jean-Luc MONIN

Prévention nutritionnelle du diabète de type 2

Hélène BIHAN

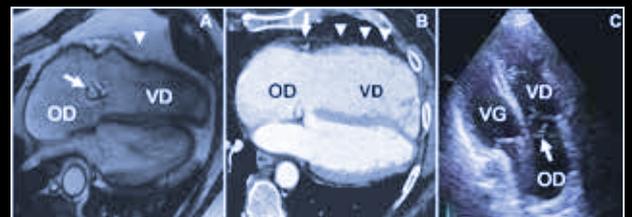
LA PAROLE À

Alec VAHANIAN

L'IMAGE DU MOIS

Complication tardive d'un traumatisme thoracique

Julien TERNACLE



www.e-cordiam.fr



LA BIOTHERAPIE
CONTRE LES MALADIES
CARDIOVASCULAIRES

I AM

WORKING FROM
THE HEART
FOR THE HEART*

Pour en savoir plus :
www.amgen.fr

DEREK P, M.S.
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE
STRUCTURE ET CARACTERISATION
MOLECULAIRE

* Je travaille au cœur de la recherche pour le cœur.

AMGEN[®]

Cardiovasculaire



2014, nnée de transition

L'année 2014 aura, on l'espère, été une année de transition. Après une longue période où se sont succédées les études négatives (rappelons, par exemple, l'échec clinique des traitements augmentant le HDL-cholestérol, ou les pistes infructueuses sur le contrôle de l'inflammation), nous avons vu réapparaître cette année des études positives, alternant avec les essais négatifs (comme SIGNIFY) ou d'interprétation difficile (DAPT). Les plus grands succès viennent sans doute du domaine de l'insuffisance cardiaque et de celui des hypolipémiants.

Pour ce qui est de l'insuffisance cardiaque, l'étude PARADIGM-HF va probablement imposer un nouveau standard de traitement : l'inhibiteur de la néprilysine associé au valsartan fait très significativement mieux que l'énalapril, dans une population avec dysfonction ventriculaire gauche, très bien traitée par ailleurs ; la mortalité globale est abaissée, ce qui n'est pas sans rappeler les essais menés il y a 15 à 20 ans avec les IEC dans le même type de population. Un des éléments les plus spectaculaires vient de la comparaison (certes toujours un peu hasardeuse méthodologiquement) des résultats des 2 études majeures avec l'énalapril, CONSENSUS et SOLVD, avec ceux de PARADIGM-HF : dans ce dernier essai, la mortalité des patients sous énalapril (groupe contrôle) est pratiquement identique à celle des patients traités par énalapril il y a 15 ans, marquant l'absence de réel de progrès thérapeutique pendant toute cette période ; le nouveau traitement représente donc un progrès authentique remarquable ; par rapport au groupe placebo de l'étude SOLVD, où la mortalité à 3 ans était d'environ 35 %, celle sous énalapril n'est plus que de 30 % et, avec l'inhibiteur de la néprilysine, elle passe à 25 % environ, soit une réduction de pratiquement un tiers !

Dans le domaine des lipides, 2014 aura été marquée par les résultats des études à un an avec les inhibiteurs du PCSK9, nouveaux traitements des hyperlipidémies totalement originaux qui miment une mutation génétique favorable : la baisse du LDL-cholestérol est de plus de 50 %, notamment chez les sujets déjà traités par statines, et la sécurité des traitements paraît bonne à ce stade ; il faudra néanmoins attendre les données des études de long terme (patience pendant encore quelques années !) pour savoir si la réduction des événements cliniques espérée est bien au rendez-vous, s'il n'y a pas d'effets secondaires (neurologiques notamment) inattendus, et il ne restera alors plus qu'à régler la délicate question du coût de ces nouveaux traitements...

L'autre résultat, très attendu, a été celui de l'étude IMPROVE-IT : dans les suites d'un syndrome coronaire aigu, ajouter de l'ezetimibe à un traitement par simvastatine optimal permet de réduire modestement (6 %) mais de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires au bout de 7 ans ; la mortalité globale n'est pas affectée et la sécurité d'emploi de l'ezetimibe est ainsi bien documentée. Cette étude suggère donc que, chez les patients répondeurs aux statines, l'ajout d'ezetimibe est vraisemblablement un bon choix pour améliorer le pronostic ; sur un plan plus théorique, elle confirme l'intérêt clinique d'abaisser le niveau de LDL, même lorsque celui-ci est déjà très bas sous statine.

Pour terminer sur une note légère (si j'ose dire !) avant les fêtes, une petite étude très instructive sur l'influence des programmes de télévision sur notre comportement alimentaire : 94 étudiants ont participé à une étude où ils regardaient 3 types de programmes, un film d'action (The Island), un programme d'interview ou The Island mais sans le son ; on leur fournissait, ad libitum, les aliments variés dont raffolent nos amis américains (M&Ms, cookies, carottes et raisins secs). Les résultats ont été impressionnants : par rapport à un programme d'interview, on ingurgite beaucoup plus de calories en regardant un film d'action avec le son (+65 %) ou même sans (+36 %).

Ainsi, si le fait même de regarder beaucoup la télévision n'est pas très bon pour nos artères, le type de contenu regardé influe aussi sur notre comportement alimentaire (dès lors que les aliments sont à portée de main). Essayons maintenant d'imaginer ce qui se serait passé si les étudiant(e)s avaient regardé un conte de fée, avec des bouteilles de Beaujolais (nouveau, pour un public américain) à disposition ...

Bref, passez de bonnes fêtes et n'oubliez pas : si vous voulez rester svelte, entre film d'action et foie gras, il faudra choisir !

Nicolas Danchin
Rédacteur en chef

Rédacteur en chef
Nicolas Danchin

Rédacteurs en chef adjoints
Michel Farnier
Paul Valensi

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

Coordination médicale
Sarah Cohen
Paule Guimball

Responsable numérique
Stéphanie Lécolier

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

Direction artistique
Françoise Genton

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



Cordiam est une publication d'Impact Medicom
Abonnement :
1 an/10 numéros : 49€
www.e-cordiam.fr
N° de Commission Paritaire :
1116 T 92545

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
SAS au capital de 30 000€

Directeur de la publication
Patricia Lhote

ÉDITORIAL

03 *Nicolas Danchin*

LE POINT SUR...

05 Actualité sur l'amylose cardiaque, pourquoi faut-il y penser en 2014 ? *Thibaud Damy*

12 Les recommandations diabète, prédiabète et maladies cardiovasculaires (2^{ème} partie) *Nicolas Danchin*

17 Prise en charge des valvulopathies recommandation ACC & AHA 2014 (1^{ère} partie) *Jean-Luc Monin*

22 Prévention nutritionnelle du diabète de type2 *Hélène Bihan*

LA PAROLE À

27 Interview *Alec Vahanian*

heART

30 L'iconographie du cœur dans le « Mortifiment de vaine plaisance » *Pascal Gueret*

IMAGE DU MOIS

32 Complication tardive d'un traumatisme thoracique *Julien Ternacle*

L'ÉNIGME ECG

34 *Jean-François Leclercq*

COMPTE RENDU DE CONGRÈS

American Heart Association AHA

36 DAPT *Nicolas Danchin*

38 ISAR- SAFE / ITALIC *Nicolas Danchin*

39 IMPROVE IT *Jean-Louis Gayet*

45 FACTOR 64 *Jean-Louis Gayet*



Actualité sur l'amylose cardiaque, pourquoi faut-il y penser en 2014 ?

Thibaud Damy, CHU Henri-Mondor, Créteil - thibaud.damy@hmn.aphp.fr

Trois bonnes raisons pour penser aux amyloses en 2014 lorsque l'on est un cardiologue :

- Les amyloses ont besoin d'une prise en charge cardiologique qui diffère de l'insuffisance cardiaque

classique : prévention des troubles de la conduction, limitation des médicaments chronotropes, dromotropes et vasodilatateurs en cas de dysautonomie et prévention thrombo-embolique.

- Des traitements spécifiques à certaines formes d'amylose existent ou sont en développement. Seuls ces médicaments bloquent le processus amyloïde.

- Les amyloses sont plus fréquentes qu'on ne le pense mais sont souvent étiquetées : insuffisance cardiaque à FEVG préservée ou altérée, cardiopathie hypertensive, CMH (sarcomérique)...

Autrement dit, il faut y penser devant toute cardiopathie hypertrophique d'autant que des signes d'insuffisance cardiaque sont présents car une prise en charge inadaptée peut être délétère pour le patient.

Qu'est-ce que l'amylose, quels sont les différents types d'amyloses cardiaques ?

L'amylose cardiaque est caractérisée par une accumulation dans l'interstitium de protéines fibrillaires insolubles. L'infiltration amyloïde cardiaque est responsable d'un épaississement du myocarde augmentant sa rigidité et aboutissant à une restriction. Les vaisseaux myocardiques, les tissus de conduction cardiaque et le péricarde peuvent également être atteints. La classification des amyloses repose sur la nature biochimique de la protéine amyloïde impliquée dans la formation des dépôts (tableau 1). Les trois amyloses cardiaques les plus fréquentes sont : les amyloses AL (immunoglobuliniques), les amyloses à transthyrétine (TTR) : héréditaire (TTR mutée) ou et les amyloses à transthyrétine sauvage appelée également amylose systémique sénile (TTR sauvage).

SOURCES, TYPE DE DÉPÔTS ET ORGANES ATTEINTS DANS DES PRINCIPALES FORMES D'AMYLOSE CARDIAQUE			
TYPE D'AMYLOSE	AL	AMYLOSES À TRANSTHYRÉTINE	
		Héréditaire	« Sénile »
DÉPÔTS	Chaînes légères (Kappa ou Lambda)	Transthyrétine mutée	Transthyrétine sauvage
SOURCE	Moelle osseuse	Foie	Foie
ORGANES ATTEINTS	Cœur, rein, foie, système nerveux...	Cœur, Système nerveux périphérique	Cœur
TRAITEMENT SPECIFIQUE	Chimiothérapie	Grefe foie Stabilisateur du tétramère (AMM forme neurologique) en évaluation pour les atteintes cardiaques	Stabilisateur du tétramère en évaluation.

Tableau 1

Les amyloses AL sont liées à la production en excès d'une chaîne légère libre (CLL) de type kappa ou plus souvent lambda. Elles entrent dans le cadre plus général des gammopathies bénignes (« monoclonal gammopathy of undetermined significance », MGUS) ou malignes (myélome ou maladie de Waldenström). Les gammopathies monoclonales sont très fréquentes chez le sujet âgé car elles touchent environ 7% des patients de plus de 80 ans. Il s'agit le plus souvent de MGUS avec surexpression d'une chaîne lourde (IgG, par exemple) à laquelle s'associe une chaîne légère (kappa ou lambda) qui est responsable de l'amylose. Le diagnostic repose sur la réalisation à partir du sérum de l'électrophorèse des protéines (détection d'une fraction anormale ou « pic » et/ou d'une hypogammaglobulinémie), de l'immunofixation

LE POINT SUR...

(identification du pic monoclonal et/ou détection d'une immunoglobuline monoclonale non visible à l'électrophorèse) et du dosage des CLL kappa et lambda. Ce dernier examen, très sensible, permet de détecter des gammopathies à CLL inapparentes à l'électrophorèse et à l'immunofixation et permet de quantifier la CLL monoclonale. Ces analyses sont à compléter par une étude de la protéinurie à la recherche de la CLL urinaire (protéine de Bence-Jones) et de signes d'atteinte glomérulaire.

Les amyloses à transthyréline : La transthyréline (TTR) est une protéine synthétisée par le foie sous forme de monomères qui s'assemblent en tétramères qui transportent dans le sang des protéines (ex : hormone thyroïdienne, vitamine D).

- **Dans l'amylose à transthyréline dite sénile** le précurseur est la transthyréline non-mutée (ATTRwt) survenant en général sous forme de cardiomyopathie hypertrophique chez des hommes âgés précédée de plusieurs années de syndrome du canal carpien et récemment a été décrit l'infiltration amyloïde du ligament jaune qui est localisé dans le canal lombaire et dont l'épaississement est source de "canal lombaire étroit" ».

- **L'amylose à transthyréline héréditaire** est liée à une mutation pathogène du gène de la transthyréline (ATTRm). La transmission est autosomique dominante. 120 mutations pathogènes du gène codant pour la TTR ont été identifiées avec des atteintes tissulaires variables suivant la mutation. Des mutations (ATTR Val122Ile, ATTR Ser77Tyr. . .) touchent principalement ou exclusivement le cœur. La mutation ATTR Val122Ile est présente chez 3,6 % des Afro-Américains [16,17]. Enfin, la pénétrance de ces mutations ATTR est variable suivant l'origine géographique. Le test génétique réalisé par séquençage identifie la mutation du gène de la transthyréline.

Quels sont les symptômes des amyloses ?

Les manifestations cardiaques sont non spécifiques pouvant comporter des symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée...) et/ou des troubles conductifs et rythmiques (flutter et FA).

Les manifestations extracardiaques sont diverses et varient en fonction du type d'amylose. Elles passent souvent au second plan. Leur recherche systématique permet d'orienter le diagnostic (tableau 2) :

syndrome du canal carpien, ecchymose périorbitaire (figure 1A) macroglossie (figure 1B), ...etc.

Les atteintes neurologiques sont plus fréquemment observées dans les amyloses AL et les amyloses à transthyréline

AMYLOSE CARDIAQUE - POINTS IMPORTANTS

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'amylose doit être évoqué devant toute 'CMH', IC à FEVG préservée avec hypertrophie... d'autant plus qu'il existe des signes d'insuffisance cardiaque.

Les signes cliniques extracardiaques doivent être recherchés à l'examen clinique : syndrome du canal carpien, macroglossie, ecchymoses périorbitaires, neuropathie...

Les signes d'amyloses doivent être recherchés à l'ECG (microvoltage, pseudo-onde Q) et à l'ETT (hypertrophie biventriculaire, épanchement péricardique).

Le bilan biologique comporte EPP, immunofixation, dosage des chaînes légères libres, protéinurie de Bence Jones, NTproBNP et troponine. L'analyse génétique du TTR est réalisée en cas d'argument pour une amylose à transthyréline.

Les anomalies IRM (rehaussement tardif du gadolinium) et à la scintigraphie (fixation cardiaque du traceur) sont très évocatrices de l'atteinte amyloïde cardiaque.

Le diagnostic de l'amylose est anatomopathologique. Les biopsies les moins invasives sont réalisées en première intention. Si elles sont négatives la biopsie cardiaque peut être nécessaire pour affirmer le diagnostic.

TRAITEMENT

La chimiothérapie est une urgence thérapeutique dans les amyloses AL.

Les traitements sont à l'essai dans les formes cardiaques à transthyréline.

La prise en charge cardiologique nécessite la prévention des troubles de la conduction, thromboembolique, le traitement de la rétention hydrosodée et de discuter l'arrêt des traitements cardiologiques dromotrope, chronotrope et vasodilatateurs.

Tableau 2

héréditaire. Elles sont exceptionnelles dans les amyloses séniles. Elles prédominent sur le système nerveux autonome et sur les nerfs périphériques avec une atteinte des fibres longueurs dépendantes.

L'atteinte nerveuse périphérique se traduit cliniquement par des troubles sensitifs associés à des paresthésies des extrémités. Il n'est pas rare que les symptômes neurologiques soient attribués à tort à d'autres causes neurologiques notamment chez le sujet âgé (neuropathie diabétique, spondylodysthésis,...etc). L'électromyogramme permet de dépister l'atteinte infra-clinique par analyse des petites fibres, de quantifier et de surveiller l'évolution.

L'atteinte du système nerveux autonome peut être au premier plan (forme AL et forme TTR héréditaire) et toucher toutes les fonctions autonomes entraînant des hypotensions orthostatiques sévères, des gastro-parésies responsables de vomissements incoercibles sources de dyskaliémie, des diarrhées et des troubles des fonctions génito-urinaires.

SIGNES CLINIQUES EN FAVEUR D'UNE AMYLOSE TROIS PATIENTS AVEC AMYLOSES AL



Figure 1A Ecchymose périorbitaire spontanée



Figure 1B Macroglossie

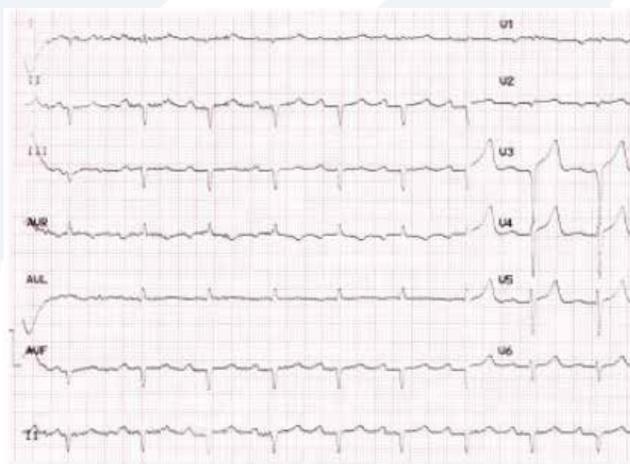


Figure 1C ECG microvoltage et onde Q de pseudonécrose en antéroseptale

Quelles anomalies sont évocatrices d'amylose sur les examens complémentaires cardiologiques ?

L'électrocardiogramme

Les anomalies observées dans les amyloses sont : un microvoltage des QRS (<5mm standard, 10mm dans les précordiales), des pseudo-ondes Q (figure 1C), des QRS fragmentés et des troubles de la conduction à l'étage auriculoventriculaires (BAV). Ces anomalies peuvent orienter le diagnostic surtout quand elles s'associent à une « hypertrophie myocardique » importante à l'échocardiographie qui contraste avec le microvoltage et/ou l'absence d'hypertrophie myocardique électrique (indice de Sokolov < 35 mm).

Les biomarqueurs cardiaques

Les peptides natriurétiques (NT-proBNP/BNP) et la troponine sont fréquemment élevées dans les amyloses. Ces marqueurs sont utilisés dans un score de gravité dans les amyloses AL (Mayo Clinic) qui permet de définir le protocole de chimiothérapie et permet le suivi des patients. La diminution des marqueurs traduit la réponse à la chimiothérapie et est un facteur de bon pronostic.

L'élévation des peptides natriurétiques est la conséquence de l'augmentation des pressions intracardiaques mais aussi d'un effet direct des fibrilles amyloïdes sur les cardiomyocytes. L'élévation de la troponine est en rapport avec la souffrance ischémique/mort des cardiomyocytes qui résulte l'infiltration myocardique. L'élévation de la troponine ainsi que des pseudo-ondes Q à l'ECG conduit fréquemment à la réalisation de coronarographie chez ces patients.

L'échocardiographie

L'infiltration amyloïde est responsable de l'épaississement de l'ensemble des cavités cardiaques et des feuillets valvulaires (mitraux et tricuspidiens). Il ne s'agit pas d'une « vraie hypertrophie » car les cardiomyocytes ne sont pas hypertrophiés mais résulte de l'infiltration de la matrice extracellulaire myocardique.

L'« hypertrophie ventriculaire gauche » est généralement symétrique et s'associe à une « hypertrophie » ventriculaire droite (figures 2A et 2B).

Un aspect granité et scintillant du myocarde est fréquent. Il est non spécifique de l'amylose et peut se voir dans d'autres maladies.

L'épanchement péricardique n'est pas constant. La présence de la triade « hypertrophie » ventriculaire droite et gauche et épanchement péricardique est très évocatrice d'amylose mais se voit dans les formes tardives.

ECHOCARDIOGRAPHIE



Figure 2A Vue parasternale grand axe : Epaissement des parois du ventricule gauche et du ventricule droit et des feuillets valvulaires. Epanchement péricardique.

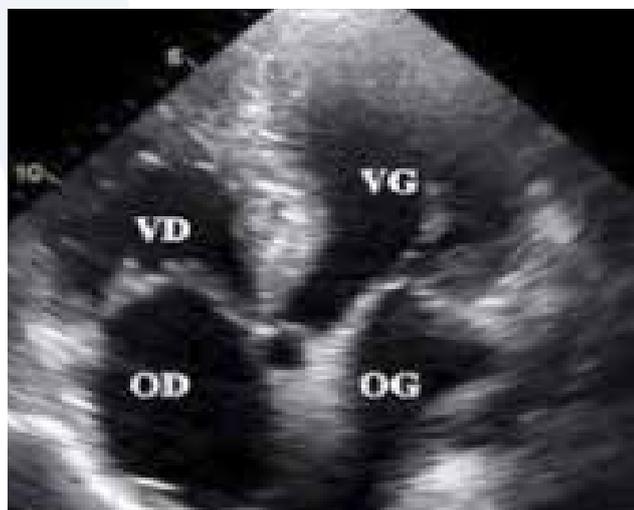


Figure 2B Vue apicale 4 cavités : Epaissement des parois cardiaques et des feuillets valvulaires.

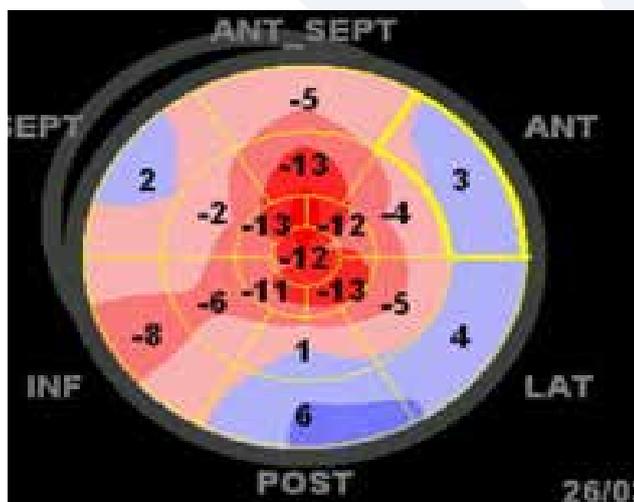


Figure 2C 2D strain longitudinal du ventricule gauche, montrant une nette diminution de la contractilité longitudinale avec prédominance sur les territoires basaux (aspect en cocarde). Amylose héréditaire transthyréine Ser77TYR.

De même le Doppler pulsé transmitral a un aspect restrictif E/A > 2 dans les formes évoluées. Les vitesses myocardiques en Doppler tissulaire sont diminuées. La fraction d'éjection n'est altérée que dans les stades les plus tardifs. L'analyse fine de la contractilité par les indices de déformation (2D-strain) est plus sensible que la FEVG. Dans l'amylose, le 2D-strain global du ventricule gauche est diminué avec une prédominance sur les segments basaux du ventricule gauche par rapport aux segments apicaux réalisant un gradient base-apex qui se traduit sur les images en œil de bœuf par un aspect typique en cocarde (Figure 2C).

L'IRM cardiaque, examen clef pour visualiser l'infiltration

L'IRM cardiaque précise les anomalies morphologiques myocardiques décrites ci-dessus (Figures 3A) et notamment l'importance de l'hypertrophie. Son apport principal est la mise en évidence des dépôts amyloïdes intramyocardiques qui apparaissent sous la forme d'un rehaussement tardif du myocarde sur les séquences T1 avec annulation du signal du myocarde sain (technique d'inversion récupération) 15 minutes après injection de gadolinium. Ce rehaussement, lié à la stagnation du gadolinium dans le secteur extra cellulaire, peut-être de localisation sous-endocardique ou diffuse. Il n'est toutefois pas spécifique et peut également être observé en cas de fibrose myocardique.

Dans l'amylose ce rehaussement peut être visible dans l'ensemble des parois myocardiques : VG, VD, OG, OD et VD (Figure 3A). Cette localisation multiple est très en faveur d'un processus infiltratif de type amyloïde. Dans l'amylose cardiaque, une difficulté ou impossibilité de régler le temps d'inversion (TI) correctement pour discriminer le myocarde sain du myocarde "amyloïde" peut également être observée.

L'utilisation de séquences sensibles à la phase du signal (type PSIR), qui permettent de s'affranchir du réglage du TI est alors souvent utile pour lever cette ambiguïté. À noter enfin que le myocarde "amyloïde" se noircit pour des valeurs de TI scout plus courtes que celles du pool sanguin, à l'inverse de ce que l'on observe pour un cœur normal en IRM.

Scintigraphie myocardique aux diphosphonates

Les traceurs diphosphonates (DPD, HMDP) utilisés pour les scintigraphies osseuses marquent les dépôts d'amylose cardiaque. La cause de leur fixation cardiaque n'est pas connue. Elle est beaucoup plus souvent observée lorsque les dépôts amyloïdes sont composés de transthyréine que de chaînes légères. Une fixation myocardique intense à la scintigraphie est donc très en faveur d'une amylose à transthyréine (héréditaire ou sénile) en particulier si les tests biologiques à la recherche d'une amylose AL sont négatifs (Cf. ci-dessus).

IRM CARDIAQUE

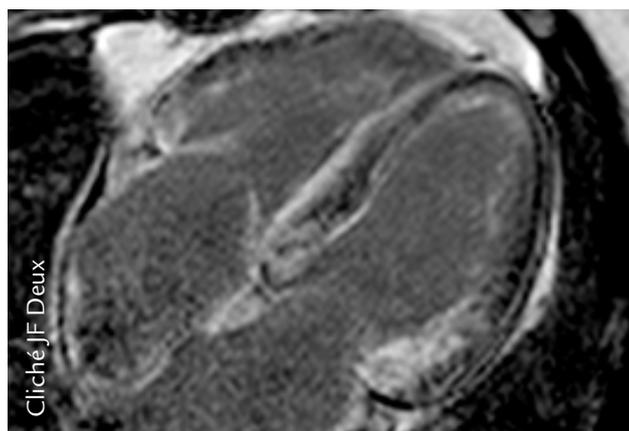


Figure 3A Coupes axiale (A) pondérées en T1. Rehaussement tardif diffus après l'injection de gadolinium (VG, VD, OG, OD).

SCINTIGRAPHIE AU MARQUEUR OSSEUX

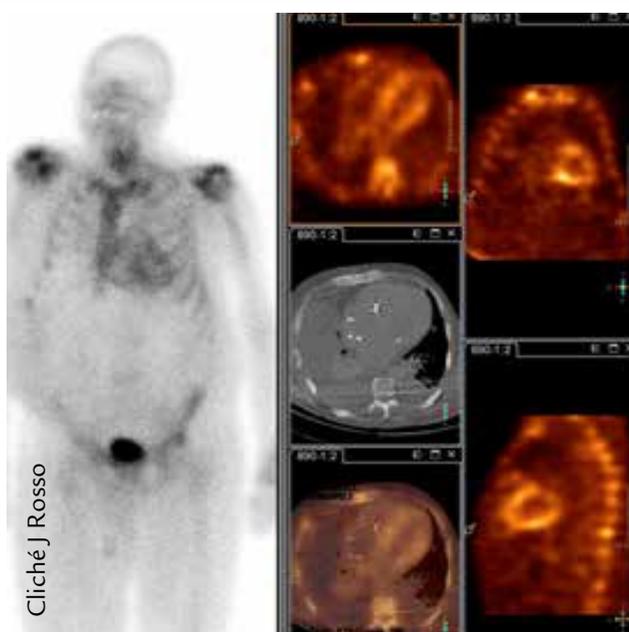


Figure 3B Scintigraphie Corps entier avec traceur HMDP de face et de dos. Même patient avec scintigraphie couplée à un scanner pour une meilleure localisation des atteintes cardiaques. Amylose systémique sénile.

L'absence de fixation à la scintigraphie n'élimine pas le diagnostic d'amylose et oriente vers une amylose AL en cas d'aspect typique à l'ETT et l'IRM et d'un excès de chaîne légère. Chez le sujet âgé, la réalisation de biopsies cardiaques peut poser un problème éthique, la scintigraphie devient alors un examen de choix pour suspecter une amylose systémique sénile, à partir du moment où le diagnostic d'amylose AL est écarté et que les tests génétiques à la recherche d'une ATTR héréditaire ont été réalisés et sont négatifs.

L'intensité de la fixation est un marqueur de pronostic. Elle peut être mesurée par un score visuel semi-quantitatif et le calcul du ratio cœur/rétention corporelle. Cet examen peut être réalisé en cas d'insuffisance rénale et de pacemaker.

Que dois-je faire en pratique pour le diagnostic d'une amylose cardiaque ?

Le patient se présente généralement chez le cardiologue avec une insuffisance cardiaque et une hypertrophie cardiaque visualisée à l'échocardiographie.

Il faut rechercher à l'interrogatoire les signes évocateurs d'amylose (ci-dessus) et à l'échocardiographie.

Les explorations cardiaques sont complétées par une IRM cardiaque et/ou une scintigraphie osseuse.

La première étape du bilan étiologique est de rechercher une amylose AL par la réalisation d'une électrophorèse des protéines, de l'immunofixation, du dosage des chaînes libres sériques (non remboursé) et la recherche de protéinurie de Bence Jones.

Il est préférable de réaliser la suite du bilan dans des services multidisciplinaires prenant en charge ces patients.

Le diagnostic formel de l'amylose ne se fait que sur l'analyse anatomopathologique avec recherche d'amylose et typage de l'amylose.

La coloration et les immunomarquages qui s'en suivent doivent être réalisées par des anatomopathologistes ayant la technicité et l'expérience des amyloses.

Les biopsies sont initialement « extra-cardiaques » et le moins invasives possible (glandes salivaires, graisse abdominale).

La négativité de ces biopsies ne doit pas éliminer le diagnostic et il est souvent nécessaire de réaliser d'autres biopsies en fonction de la localisation et du type d'amylose : rénale, ostéo-médullaire et bien sur cardiaque.

L'examen anatomopathologique retrouve des dépôts éosinophiles en coloration hémalum-éosine, une fixation du rouge congo (Figure 4A) et une biréfringence jaune vert en lumière polarisée après coloration au rouge Congo (Figure 4B).

Les immunomarquages précisent la protéine responsable des fibrilles amyloïdes : anticorps anti-transthyrétine, kappa, lambda (Figure 4C), fibrinogène, apo A1... Ces immunomarquages sont importants car il n'est pas rare chez le sujet âgé d'avoir une MGUS et une amylose systémique sénile...

L'analyse du gène de la transthyrétine par séquençage sera nécessaire pour établir le diagnostic d'amylose héréditaire à transthyrétine en cas de dépôt transthyrétine en anatomopathologie ou de fixation cardiaque à la scintigraphie.

BIOPSIE MYOCARDIQUE

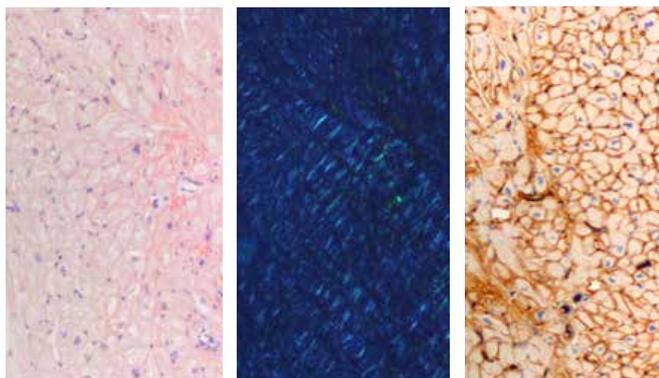


Figure 4A
Coloration rouge congo

Figure 4B
Coloration rouge congo en lumière polarisée : dépôts d'amylose en jaune vert (biréfringence) autour des cardiomyocytes.

Figure 4C
Immunomarquage pour les anticorps anti-lambda avec fixation intense péricellulaire chez le même patient : Amylose AL à chaîne Lambda.

Pourquoi et comment adapter la prise en charge cardiologique de ces patients

Le traitement cardiologique des cardiopathies amyloïdes permet d'améliorer la symptomatologie et de prévenir les complications. En aucun cas il ne permet de stopper le processus amyloïde. Il est basé sur 6 axes :

- 1 - **Lutter contre la rétention hydrosodée** qui repose sur le traitement diurétique et la restriction sodée. Le traitement doit être adapté à la sévérité de la congestion et à la présence ou non d'une hypotension orthostatique associée.
- 2 - **Prévenir ou traiter les troubles de la conduction** : discuter l'indication d'un pacemaker ou d'un défibrillateur. Le dépistage des troubles de la conduction est nécessaire, tout d'abord sur l'ECG puis sur des holters. Des explorations endocavitaires à la recherche d'un allongement du temps de conduction infra-hissien (mesure du HV) peuvent être également réalisées. Du fait du risque important de survenue de trouble de la conduction, les indications d'implantation de pacemaker doivent être larges dès que des anomalies apparaissent sur l'ECG de surface (BAV1, Bloc de branche...). Il n'y a pas de recommandation précise dans le cadre des amyloses.
- 3 - **Retirer les traitements médicaux qui peuvent être délétères** dans ce contexte :
 - Les médicaments dromotropes négatifs sont contre-indiqués puisqu'ils peuvent aggraver les troubles de la conduction.

- Les agents bradycardisants peuvent être mal tolérés. Une fréquence cardiaque élevée (environ 80/min) est le seul moyen de maintenir le débit cardiaque ($Q_{card} = \text{Fréquence cardiaque} \times \text{volume d'éjection}$) du fait de la rigidité de la paroi, conséquence de l'infiltration myocardique, qui empêche toute augmentation du volume d'éjection par une adaptation volumique (volume télédiastolique - volume télésystolique).
- Les agents vasodilatateurs (IEC, inhibiteur calcique...) : Ces traitements hypotenseurs peuvent aggraver une dysautonomie (amylose AL et TTR héréditaire) et entraîner des chutes.

4 - **Discuter une anticoagulation efficace.**

Le risque embolique est important du fait de la perte de contractilité des oreillettes en rapport avec l'élévation des pressions de remplissage et de l'infiltration pariétale. Dans les formes évoluées les oreillettes peuvent perdre leur activité contractile (absence d'onde A à l'échocardiographie) bien que leur activité « électrique » soit toujours normale (onde P à l'ECG).

Les troubles du rythme atriaux sont fréquents. L'anticoagulation doit donc se discuter au cas par cas en fonction de la survenue de troubles rythmiques atriaux et de l'atteinte auriculaire.

- 5 - **En cas de trouble du rythme atrial, le recours à des anti-arythmiques est souvent nécessaire.** L'amiodarone est le médicament de choix pour maintenir un rythme sinusal. Il est classiquement déconseillé d'utiliser la digoxine pour ralentir les troubles du rythme atriaux du fait d'une potentielle accumulation de digoxine au sein des fibrilles amyloïdes cardiaques démontrée in vitro.
- 6 - **La transplantation cardiaque** peut être envisagée dans les formes sévères chez les patients de moins de 65 ans et peut-être associée à une transplantation hépatique dans le cas des amyloses à transthyrétine héréditaires.

Quels sont ces traitements spécifiques ?

Traitement spécifique des amyloses AL.

Le traitement des amyloses AL a beaucoup évolué et l'utilisation de nouvelles chimiothérapies (bortezomib, dexaméthasone...) a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients.

C'est une URGENCE THERAPEUTIQUE et seul ce traitement permettra d'améliorer le pronostic.

La réponse à la chimiothérapie s'associe à une normalisation des symptômes à la diminution des biomarqueurs et des chaînes légères.

Une amélioration du 2D strain VG est également observée ainsi qu'une diminution de l'épaisseur des parois.

Le traitement médical des amyloses à transthyrétine est en pleine évolution.

Historiquement, le traitement des amyloses à transthyrétine héréditaires consiste à réaliser une greffe hépatique qui doit être, en cas d'atteinte cardiaque importante, combinée avec une greffe cardiaque. La transplantation hépatique vise à supprimer la source de production de transthyrétine mutée, synthétisée dans le foie, en la remplaçant par un foie synthétisant une transthyrétine sauvage. Le foie du receveur peut être transplanté à un patient récusé pour la greffe hépatique (greffe domino).

De nouveaux traitements médicaux sont apparus. Un stabilisateur du tétramère de la transthyrétine (tafamidis) a obtenu l'AMM européenne dans le cadre des amyloses TTR héréditaires avec neuropathie.

Un essai clinique est en cours pour évaluer l'efficacité du tafamidis dans les amyloses cardiaques à transthyrétine héréditaires et séniles. Deux centres en France participent à cet essai.

Deux médicaments bloquant la production de transthyrétine (anti-sens et oligonucléotides) sont également en phase d'essais cliniques. Un composé du thé vert (Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)) a également montré son intérêt pour réduire la masse ventriculaire mesurée en échocardiographie et en IRM dans une étude non randomisée de faible effectif.

II Quel pronostic ?

La médiane de survie après survenue d'un premier épisode d'insuffisance cardiaque dans un contexte de

cardiopathie amyloïde est inférieure à 4 ans.

Les amyloses à transthyrétine ont un meilleur pronostic que les amyloses AL.

Tout dépend bien sûr du stade de la maladie au moment du diagnostic et de la rapidité de la prise en charge.

II En conclusion

La prévalence des amyloses cardiaques est clairement sous-estimée, et touche des patients adultes de tous âges. La présentation clinique varie en fonction de l'étiologie de l'amylose. L'utilisation plus fréquente des nouvelles techniques d'imagerie cardiaque dans les bilans de cardiomyopathie comme l'IRM et la scintigraphie myocardique (aux traceurs osseux) permet désormais de suspecter le diagnostic.

Ce dépistage est important car les amyloses nécessitent une prise en charge cardiologique adaptée et des traitements spécifiques adaptés à chaque type d'amylose.

Une prise en charge multidisciplinaire permet un diagnostic et la mise en route d'un traitement plus rapidement.

II Remerciements

Nous remercions l'ensemble des membres du Réseau Amylose pour leur aide dans la rédaction de cet article et pour la prise en charge quotidienne des patients. Pour plus d'informations :

RESEAU AMYLOSE MONDOR

www.reseau-amylose-chu-mondor.org

51, avenue de Lattre de-Tassigny, 94000 Créteil, France

Correspondance :

Pr. Thibaud Damy, CHU Henri-Mondor,

Service de cardiologie

et Réseau Amylose CHU Mondor,

51, avenue de Lattre de-Tassigny, 94000 Créteil, France

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : consultant pour Pfizer, Alnylam. Bourse de recherche : PFIZER.

RÉFÉRENCES

1. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. Merlini G. and Bellotti V.N *Engl Med* 2003;349:583-96
2. Familial amyloid polyneuropathy A clinico-pathologic study. Said G, Planté-Bordeneuve V. *Journal of the Neurological Sciences* 284 (2009) 149-154.
3. Senile systemic amyloidosis: definition, diagnosis, why thinking about?. Damy T, Mohty D, Deux JF, Rosso J, Benhaiem N, Lellouche N, Sabbah L, Guendouz S, Tissot CM, Rappeneau S, Pongas D, Bodez D, Krypciak S, Guellich A, Dubois-Randé JL, Hittinger L, Lefaucheur JP, Jaccard A, Planté-Bordeneuve V. *Presse Med.* 2013 Jun;42(6 Pt 1):1003-14
4. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, Buxbaum JN. *N Engl J Med* 1997;336:466-473.
5. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. Damy T, Deux JF, Moutereau S, Guendouz S, Mohty D, Rappeneau S, Guellich A, Hittinger L, Loric S, Lefaucheur JP, Plante-Bordeneuve V. *Amyloid.* 2013 Dec;20(4):212-20
6. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Dermot Phelan, Collier P, Popović Z, Hanna M, Plana JC, Marwick TH, Thomas JD. *Heart* 2012;98:1442-1448.
7. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, Leone O, Bacchi-Reggiani L, Riva L, Salvi F, Lovato L, Branzi A, Fattori R. *Heart.* 2006 Mar;92(3):343-9.
8. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, Syed IS, Hughes DA, Lust JA, Jaffe AS, Gertz MA, Klarich KW. *Circulation* 2007;116:2420-2426.
9. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, Ferlini A, Longhi S, Lorenzini M, Reggiani LB, Gagliardi C, Gallo P, Villani C, Salvi F. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011 Jun;4(6):659-70.
10. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, Jaccard A. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013 Oct;106(10):528-40.



Les recommandations 2013 ESC-EASD sur diabète, pré-diabète et maladies cardiovasculaires.

Deuxième partie : prise en charge de la maladie coronaire, de l'insuffisance cardiaque et de pathologies cardiovasculaires spécifiques chez le patient diabétique.

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

Après les recommandations générales sur la prise en charge du diabète et du pré-diabète, le texte européen, élaboré par des experts cardiologues et diabétologues, propose une conduite adaptée à la prise en charge de pathologies cardiovasculaires spécifiques.

La maladie coronaire chez les patients diabétiques

Traitement médical optimal du coronarien diabétique (tableau 1)

La présence d'un diabète est associée à un pronostic plus sévère chez le coronarien, particulièrement pour les femmes. L'essentiel des données disponibles provient des analyses de sous-groupes d'essais thérapeutiques menés chez des coronariens tout-venants, ce qui ne permet pas une caractérisation détaillée de la maladie diabétique. D'une façon générale, les traitements ont une efficacité comparable chez les diabétiques et les non-diabétiques.

Si **les bêta-bloquants** peuvent augmenter l'insulino-résistance et masquer les signes d'hypoglycémie, leur balance bénéfique/risque reste favorable chez les patients diabétiques.

Les IEC ou les ARA2, comme les statines, sont indiqués chez les coronariens diabétiques, pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.

Les nitrés et les antagonistes calciques sont essentiellement indiqués à visée symptomatique, en évitant l'association de bêta-bloquants et d'antagonistes calciques bradycardisants. **L'ivabradine** n'a pas d'effet défavorable sur le métabolisme glucidique et peut être utilisée comme anti-angineux.

L'aspirine et le clopidogrel diminuent le risque d'événements cardiovasculaires, sans doute de façon un peu moins marquée chez le diabétique. En cas de syndrome coronaire aigu, **l'association aspirine-inhibiteur du P2Y12** est recommandée, en privilégiant le prasugrel ou le ticagrelor.

L'hyperglycémie dans les syndromes coronaires aigus est associée à une majoration du risque cardiovasculaire. Plusieurs voies ont été étudiées pour sa prise en charge : les essais avec les solutions de glucose-insuline-potassium (GIK) n'ont pas été concluants ; l'effet favorable de l'insuline, constaté dans l'étude DIGAMI, n'a pas été retrouvé dans DIGAMI-2, où les patients recevaient un traitement de prévention plus conforme aux recommandations actuelles. L'étude HI-5 n'a pas non plus montré d'impact favorable de l'insuline. Toutefois, dans ces deux derniers essais, la différence de glycémie entre les groupes était faible.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIABÉTIQUES AVEC UNE MALADIE CORONAIRE STABLE OU INSTABLE.

Recommandations	Classe	Niveau
Il est recommandé de rechercher des anomalies du métabolisme glucidique chez les patients ayant une atteinte cardio-vasculaire.	I	A
Il faut envisager un traitement bêta-bloquant pour réduire la morbi-mortalité chez les patients diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu.	IIa	B
Les IEC et les ARA2 sont recommandés chez les coronariens diabétiques pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.	I	A
Les statines sont indiquées chez les coronariens diabétiques pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.	I	A
L'aspirine est indiquée chez les coronariens diabétiques pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.	I	A
L'inhibition du récepteur P2Y12 est recommandée chez les patients diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu, en association à l'aspirine.	I	A
L'utilisation de l'insuline pour contrôler la glycémie doit être envisagée chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu avec une hyperglycémie significative (> 10 mmol/l ou > 180 mg/dl), avec une cible adaptée en fonction des éventuelles comorbidités.	IIa	C
Il faut envisager un contrôle glycémique, qui peut être obtenu par différents agents hypoglycémisants, chez les patients diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu.	IIa	B

Tableau 1

Revascularisation myocardique

Indications de la revascularisation myocardique (Tableau 2)

Dans la maladie coronaire stable, l'étude BARI-2D n'a pas montré de différence significative sur les événements cardiovasculaires à 5 ans, chez des patients diabétiques ayant une revascularisation par angioplastie ou chirurgie, par rapport à ceux recevant uniquement un traitement médical optimal. Dans la strate chirurgie, où la maladie coronaire était plus étendue, les événements sont significativement moins nombreux qu'avec le traitement médical seul, mais la mortalité n'est pas significativement différente. Au cours du suivi, 38 % des patients du bras médical ont été revascularisés, tandis que 20 % de ceux du bras revascularisation ont subi une deuxième intervention.

Dans les syndromes coronaires aigus, avec ou sans sus-décalage de ST, le rôle de l'angioplastie ou des stratégies invasives est similaire chez les diabétiques et les non-diabétiques.

Type d'intervention : chirurgie ou angioplastie coronaire

Dans une grande méta-analyse sur des données individuelles émanant d'essais randomisés comparant la chirurgie et l'angioplastie, la mortalité à 5 ans est réduite de 30 % avec la chirurgie. Ces résultats ont été confortés par ceux de l'étude FREEDOM, menée spécifiquement chez des patients diabétiques multitrunculaires.

L'étude CARDia, qui n'a pu inclure que 510 patients, retrouve des taux de nouvelle revascularisation significativement plus élevés à un an dans le groupe angioplastie. Enfin, les données d'analyses de sous-groupes de l'étude SYNTAX ou les données d'observation sur de larges cohortes confirment l'avantage observé pour la chirurgie. (Encadré ci dessous)

Autres considérations

Les stents actifs réduisent le risque de récurrence et la nécessité de nouveaux gestes de revascularisation par rapport aux stents nus. Il n'y a pas eu d'étude randomisée comparant la chirurgie avec un ou deux greffons mammaires ; l'utilisation des deux artères mammaires pourrait être associée à un plus grand risque d'infection locale.

Les traitements antiagrégants ne diffèrent pas de ceux utilisés chez les patients non diabétiques. Par rapport au clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor réduisent le risque d'événements en cas de syndrome coronaire aigu, indépendamment de la présence de diabète.

Il n'y a pas d'argument scientifique pour suspendre le traitement par metformine avant coronarographie (en raison d'un risque potentiel d'acidose lactique).

Il paraît donc préférable de surveiller la fonction rénale après l'examen chez les patients sous metformine, et de ne suspendre le traitement qu'en cas de détérioration de la fonction rénale. Les données anciennes suggérant un risque accru chez les patients sous sulfonurées traités par angioplastie primaire pour un infarctus aigu n'ont pas été confirmées par les observations plus récentes. L'utilisation d'insuline en perfusion avec une cible de glycémie entre 120 et 180 mg/dl, chez les patients subissant un pontage coronaire pourrait améliorer le pronostic des patients.

Dans l'étude BARI-2D, les traitements par insuline sont associés à un plus grand risque de complications, par rapport aux traitements insulino-sensibilisants.

EN MARGE DES RECOMMANDATIONS : RÉSULTATS À 5 ANS DE L'ÉTUDE SYNTAX CHEZ LES DIABÉTIQUES



Les résultats à 5 ans de l'étude SYNTAX viennent d'être publiés. Pour mémoire, SYNTAX a randomisé des patients ayant une atteinte pluritrunculaire entre chirurgie de pontage et angioplastie avec des stents actifs de première génération (paclitaxel).

Dans le sous-groupe des patients diabétiques, le taux d'événements cumulés à 5 ans est de 45,5 % dans le bras angioplastie, contre 23,6 % dans le groupe chirurgie. La mortalité toutes causes est également deux fois plus élevée : 20,2 % contre 10,1 %. Ces différences sont statistiquement significatives et nettement plus marquées que chez les patients non-diabétiques.

Ces résultats confirment la supériorité de la chirurgie par rapport à l'angioplastie chez les patients diabétiques pluritrunculaires.

LE POINT SUR...

REVASCULARISATION CORONAIRE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES		
Recommandations	Classe	Niveau
Le traitement médical optimal doit être envisagé comme l'option thérapeutique préférée chez les patients coronariens diabétiques stables, en l'absence de large zone d'ischémie ou de sténose du tronc commun de la coronaire gauche.	Ila	B
Le pontage est recommandé chez les patients diabétiques multitrunculaires ou avec lésions complexes (score SYNTAX >22) pour améliorer la survie sans événements.	I	A
L'angioplastie peut être considérée comme alternative à la chirurgie pour contrôler les symptômes, chez les patients diabétiques avec atteinte multitrunculaire moins complexe (score SYNTAX ≤ 22) lorsqu'une revascularisation est nécessaire.	Ila	B
L'angioplastie primaire est recommandée de préférence à la fibrinolyse, chez les patients diabétiques ayant un infarctus avec sus-décalage, si elle peut être pratiquée dans les temps recommandés.	I	B
Chez les patients diabétiques ayant une angioplastie, il est recommandé d'utiliser des stents actifs, pour diminuer le risque de nouvelle intervention de revascularisation.	I	A
Il est recommandé de surveiller soigneusement la fonction rénale après une coronarographie ou une angioplastie chez tous les patients sous métformine.	I	C
Si la fonction rénale se détériore après coronarographie ou angioplastie chez les patients sous métformine, il est recommandé de suspendre le traitement pendant 48 heures ou jusqu'à ce que la fonction rénale ait retrouvé son niveau antérieur.	I	C

Tableau 2

II Diabète et insuffisance cardiaque

L'association du diabète et de l'insuffisance cardiaque est fréquente. Dans la population générale, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 1 à 4 % et 0,3 à 0,5 % des patients sont également diabétiques.

L'insuffisance cardiaque se développe plus fréquemment chez le diabétique que chez le non-diabétique.

A la longue, l'hyperglycémie peut entraîner le développement d'une cardiomyopathie diabétique, caractérisée initialement par une diminution de la compliance du ventricule.

DÉCEMBRE 2014

A cette atteinte spécifique du désordre métabolique, se surajoute l'impact potentiel de l'hypertension et de la maladie coronaire, fréquentes en cas de diabète. Tout cela explique que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque soient fréquentes chez le diabétique. (Tableau 3)

Traitement pharmacologique

Le traitement par IEC ou ARA2 améliore les symptômes et réduit la mortalité ; chez les diabétiques, la fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées.

Les bêta-bloquants doivent être prescrits lorsque la fraction d'éjection est ≤ 40 %. Ils diminuent la mortalité et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le succinate de metoprolol, le bisoprolol et le carvedilol sont spécifiquement recommandés.

Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ont des bénéfices équivalents chez les diabétiques et les non-diabétiques.

Les diurétiques sont utiles pour améliorer les symptômes. Les diurétiques de l'anse sont préférables, car les thiazidiques peuvent favoriser l'hyperglycémie. L'efficacité de l'ivabradine chez les insuffisants cardiaques en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque ≥ 70 battement par minute est similaire chez les diabétiques et les non-diabétiques.

Traitements non pharmacologiques

Il n'y a pas de raison de penser que l'efficacité de la resynchronisation et des défibrillateurs diffère en fonction du statut diabétique.

L'existence d'un diabète ne contraindique pas la réalisation d'une transplantation cardiaque, mais celle-ci est associée à un moins bon pronostic à long terme.

Traitements hypoglycémifiants

La réserve initiale sur l'utilisation de la metformine (risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance cardiaque) n'est pas justifiée, au regard des données d'observation récentes.

Les données concernant les sulfonylurées sont contradictoires.

Les thiazolidinediones induisent une rétention hydrosodée et augmentent le risque de décompensation cardiaque.

Les données manquent encore pour les analogues du GLP1 et les inhibiteurs de la DPP-4.

L'insuline ne paraît pas associée à un risque d'insuffisance cardiaque.

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DES PATIENTS DIABÉTIQUES		
Recommandations	Classe	Niveau
Les IEC sont recommandés en association aux bêta-bloquants chez les patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance cardiaque par dysfonction systolique.	I	A
Il est possible d'utiliser un ARA2 à la place d'un IEC chez les patients diabétiques insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique, en cas d'intolérance avérée aux IEC.	I	A
Un bêta-bloquant est recommandé en association aux IEC (ou aux ARA2 en cas d'intolérance) chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique, pour réduire la mortalité et les hospitalisations.	I	A
Un inhibiteur des minéralocorticoïdes est recommandé chez tous les patients conservant des symptômes (NYHA classe II-IV) malgré un traitement par IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance) et bêta-bloquant, et dont la fraction d'éjection est $\leq 35\%$, pour diminuer le risque de mortalité prématurée et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.	I	A
L'ajout d'ivabradine au traitement par IEC, bêta-bloquant et antialdostérone peut être envisagé chez les patients diabétiques de type 2 en rythme sinusal, ayant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection $< 40\%$, des symptômes persistants (NYHA II-IV) et une fréquence cardiaque > 70 bpm malgré une dose optimale tolérée de bêta-bloquant, en plus du traitement par IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance) et inhibiteur des minéralocorticoïdes.	IIb	B
Les thiazolidinediones ne doivent pas être utilisées chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques, car la rétention hydrique peut aggraver ou engendrer l'insuffisance cardiaque.	III	B

Tableau 3

II Fibrillation atriale et mort subite

Diabète et fibrillation atriale

La fibrillation atriale est fréquente chez les patients diabétiques et est associée à un plus mauvais pronostic, le diabète majorant notamment le risque d'AVC.

Le diabète est une des composantes des scores CHADS2 et CHA2DS2-VASc, qui permettent d'évaluer le risque embolique chez les patients en fibrillation atriale. En l'absence de contreindication, une anticoagulation par antivitamine K ou par un anticoagulant oral direct doit être préférée à l'aspirine chez les patients ayant au moins un facteur de risque.

Mort subite

Les patients diabétiques ont un plus grand risque de mort subite, en population générale comme après un infarctus, pour des raisons incomplètement élucidées (maladie coronaire, fibrose myocardique, atteinte microvasculaire

et néphropathie, neuropathie diabétique, anomalies de conduction de l'influx électrique, apnée du sommeil, hypoglycémie...). Pour autant, d'un point de vue pratique, l'essentiel demeure la prévention primaire du diabète et de la maladie coronaire et les mesures de prévention secondaire, si ces maladies sont présentes. (Tableau 4)

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU RYTHME CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES		
Recommandations	Classe	Niveau
La recherche d'une fibrillation atriale doit être envisagée chez les patients diabétiques, car elle est fréquente et accroît le risque de morbi-mortalité.	IIa	C
Une anticoagulation orale par AVK ou nouveaux anticoagulants (par exemple : dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) est recommandée chez les patients diabétiques ayant une FA (paroxystique ou persistante) en l'absence de contreindication.	I	A
L'évaluation du risque de saignement (score HAS-BLED) doit être envisagée lors de la prescription de traitements antithrombotiques chez les patients diabétiques ayant une FA.	IIa	C
La recherche de facteurs de risque de mort subite doit être envisagée chez les patients diabétiques.	IIa	C
L'implantation d'un DAI est recommandée chez les patients diabétiques ayant une cardiopathie ischémique avec FEVG $< 35\%$ ou après ressuscitation d'une fibrillation ventriculaire ou d'une tachycardie ventriculaire soutenue.	I	A
Les bêta-bloquants sont recommandés chez les patients diabétiques ayant une insuffisance cardiaque ou après un infarctus aigu pour prévenir le risque de mort subite.	I	A

Tableau 4

III Maladie artérielle périphérique et cérébro-vasculaire

La présence d'une maladie artérielle périphérique (risque 2 à 4 fois plus élevé chez le diabétique) ou d'une maladie cérébro-vasculaire (risque 2,5 à 3,5 fois plus élevé chez le diabétique) est fréquente chez le patient diabétique.

Cela justifie **une recherche spécifique de ces pathologies**, notamment par un examen clinique annuel.

Les lésions distales sont fréquentes au **niveau des membres inférieurs**. Les mesures hygiéno-diététiques (contrôle des facteurs de risque, abandon du tabac, activité physique) sont essentielles, alors que l'utilité des traitements médicamenteux est plus incertaine.

La prise en charge des atteintes carotidiennes est analogue chez les patients diabétiques et chez les non-diabétiques. (Tableau 5)

LE POINT SUR...

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE ARTERIELLE PERIPHERIQUE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Recommandations	Classe	Niveau
Il est recommandé de rechercher une atteinte artérielle périphérique tous les ans et de mesurer l'IPS chez les patients diabétiques.	I	C
Il est recommandé de proposer l'arrêt du tabac à tous les patients diabétiques fumeurs.	I	B
Chez les patients diabétiques ayant une artériopathie périphérique, le niveau de LDL cible recommandé est de < 1,8 mmol/L (70 mg/dl) ou de ≥ 50% de baisse par rapport au niveau initial, si la cible ne peut être atteinte.	I	A
Le niveau de pression artérielle recommandé chez les patients diabétiques ayant une artériopathie est de < 140/85 mm Hg.	I	C
Un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé chez tous les patients diabétiques ayant une artériopathie symptomatique, en l'absence de contreindication.	I	A

Tableau 5

Atteinte microvasculaire oculaire et rénale

Le diabète est un facteur de risque important d'atteinte rénale et **la rétinopathie est la complication microvasculaire la plus fréquente du diabète.**

Un contrôle glycémique strict réduit le risque de complications microvasculaires en prévention primaire. De même, un bon contrôle glycémique ralentit la progression de l'insuffisance rénale, une fois celle-ci présente. Pour la rétinopathie, le niveau d'HbA1c recommandé est < 7 %. Passé un certain stade, toutefois, le contrôle de la glycémie devient insuffisant pour éviter la progression de la rétinopathie.

La cible de pression artérielle actuellement recommandée pour la prévention de la néphropathie est < 140/85 mm Hg, et on peut envisager un niveau < 130 mm Hg en cas de protéinurie, si le traitement est bien toléré.

Des cibles analogues sont retenues pour la prévention de la rétinopathie.

Les interventions sur les lipides et les plaquettes ne semblent pas modifier la maladie rénale chez les diabétiques. Le traitement hypolipémiant permet de réduire le risque de progression de la rétinopathie (étude ACCORD). Le traitement antiagrégant ne majore pas le

risque d'hémorragies du vitré, mais ne paraît pas avoir d'effet sur la progression de la rétinopathie.

PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE MICROVASCULAIRE

Recommandations	Classe	Niveau
La recherche annuelle d'une rétinopathie doit être envisagée chez les patients diabétiques de type 2.	IIa	B
Lorsque la rétinopathie progresse rapidement, une intervention multifactorielle est recommandée.	I	B
Pour la prévention primaire de la rétinopathie, il est recommandé d'obtenir une HbA1c < 7 % et une pression artérielle < 140/85 mm Hg.	I	A
Un traitement hypolipémiant doit être envisagé pour retarder la progression de la rétinopathie, diminuer le recours au traitement par laser et les vitrectomies.	IIa	B
Il est recommandé de traiter la rétinopathie proliférative diabétique par photocoagulation laser.	I	A
En cas d'œdème maculaire significatif la photocoagulation laser doit être envisagée.	IIa	B
Un traitement par anti-VGEF intravitréen doit être envisagé chez les patients ayant des troubles de la vision et un œdème maculaire significatif au niveau de la fovéa.	IIa	B

Tableau 6

Approche centrée sur le patient

Le texte des recommandations se termine par un plaidoyer sur la nécessité d'une approche orientée vers le patient, pour favoriser notamment les changements de mode de vie nécessaires et améliorer l'adhérence aux médicaments.

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

RÉFÉRENCES

Ryden L, et al. Eur Heart J 2013; 34: 3035-3087



Prise en charge des valvulopathies : Que disent les recommandations ACC-AHA 2014 ?

1^{ère} partie : Rétrécissement aortique, prothèses transcathéter, insuffisance aortique, bicuspidie

Jean-Luc Monin, CHU Henri Mondor, Créteil - jean-luc.monin@hmn.aphp.fr

En 1998, les américains ont publié les premières *Guidelines* pour la prise en charge des maladies valvulaires cardiaques(1), réactualisées en 2006 (2) puis en 2008(3).

Les *Guidelines* européennes sur le même sujet ont été publiées en 2007(4) puis réactualisées en 2012(5). Bien que l'ACC-AHA ait longtemps occupé la position de leader, l'ESC a récemment accéléré le rythme de publication de ses *Guidelines*, qui sont actuellement renouvelées tous les 5 ans. De ce fait, il y avait davantage de nouveautés dans les *Guidelines* ESC-EACTS 2012 sur les valvulopathies (*Heart valve Team, prothèses transcathéter, clip mitraux*), que dans ces nouvelles *Guidelines* ACC-AHA 2014(6). En d'autres termes, les européens sont actuellement leaders et les américains sont obligés de suivre, quitte à proposer des innovations discutables, comme les « stades » de maladie valvulaires, dont l'utilité ne saute pas aux yeux à la première lecture. Quoiqu'il en soit, il est toujours intéressant de lire dans le détail ces recommandations qui donnent une vue d'ensemble de nos pratiques à l'instant T de leur publication. Le but de cette mise au point est de vous donner la synthèse des *Guidelines* ACC-AHA 2014 ainsi que les principales différences avec les *Guidelines* ESC-EACTS 2012.

II Préambule

Sévérité de l'atteinte valvulaire

En introduction, les auteurs insistent sur l'importance vitale de l'interrogatoire et de l'examen clinique pour l'évaluation des patients suspects ou atteints de valvulopathies, avant d'avoir recours aux techniques d'imagerie cardiovasculaire, notamment l'échographie cardiaque. Puis vient une des nouveautés, sous la forme des « stades » de maladies valvulaires. Pour chaque patient, la sévérité de l'atteinte valvulaire est classée, d'après la clinique et les examens d'imagerie ou hémodynamiques, en 4 stades de gravité croissante de A à D. Ces stades, résumés dans le [tableau 1](#), ne sont pas faciles à mémoriser d'emblée d'autant plus qu'il existe des sous-catégories à l'intérieur de chaque stade.

Le stade A est défini par un « risque de valvulopathie », par exemple la sclérose valvulaire aortique ou la présence d'une bicuspidie expose au risque de rétrécissement aortique calcifié (RAC). Parmi les « stades » du RAC on distingue stade C1 : RAC sévère asymptomatique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée
stade C2 : RAC sévère asymptomatique avec dysfonction systolique VG
stade D1 : RAC sévère symptomatique avec gradients trans-valvulaires élevés,
stade D2 : RAC sévère symptomatique avec bas débit-bas gradients et FEVG basse
stade D3 : RAC sévère symptomatique avec bas débit-bas gradients et FEVG préservée (bas débit-bas gradient paradoxal).

Autant dire qu'il faut faire un effort de mémorisation, d'autant plus qu'il est continuellement fait référence à ces stades dans le texte et dans les tableaux des *Guidelines*... Personnellement, je ne suis pas convaincu d'emblée par l'intérêt de ces « stades » et je préfère m'en tenir à l'intégration classique des paramètres cliniques et des critères de sévérité hémodynamique prônée par l'ESC-EACTS.

« STADES » DE SÉVÉRITÉ D'UNE ATTEINTE VALVULAIRE CARDIAQUE, D'APRÈS LES GUIDELINES ACC-AHA 2014 (6).

Stade	Définition	Description
A	A risque	Présence de facteurs de risque de valvulopathie.
B	Progressif	Progression d'une valvulopathie minimale à modérée, asymptomatique.
C	Sévère/Asymptomatique	Critères de sévérité hémodynamique chez un patient asymptomatique. Stade C1 : le ventricule concerné garde une fonction normale Stade C2 : signes de défaillance ventriculaire gauche ou droite.
D	Sévère/Asymptomatique	Valvulopathie sévère entraînant des symptômes.

Tableau 1

LE POINT SUR...

Staffs multidisciplinaires, centres d'excellence pour les valvulopathies

Le développement rapide des prothèses valvulaires transcathéter (TAVI) ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques aux patients les plus âgés et fragiles. Cependant, ces nouvelles techniques posent fréquemment le problème éthique de savoir « jusqu'ou aller » pour un patient donné, l'évaluation du rapport bénéfice/risque n'étant pas toujours facile. Il n'est pas rare d'être confronté au dilemme d'un patient peu demandeur d'un geste thérapeutique invasif, en opposition avec sa famille (ou son médecin) beaucoup plus motivés. Dans ces cas difficiles, il est recommandé de tenir le plus grand compte de la demande du patient lui-même et de respecter ses valeurs et convictions. Ces cas difficiles justifient pleinement l'existence de staffs multidisciplinaires (**Heart Valve Team**), exerçant dans des centres d'excellence spécialisés dans la prise en charge des valvulopathies (**Heart Valve Center of Excellence**). Deux recommandations explicites abordent cette question :

Classe I : Les patients ayant une valvulopathie sévère doivent être évalués par un staff multidisciplinaire spécialisé (Heart Valve Team) si une intervention est envisagée. (Niveau de preuve: C)

Classe IIa : Il est raisonnable de consulter ou d'adresser tout patient à un « centre expert pour les valvulopathies » pour décision thérapeutique collégiale en cas de :

- 1- Patient asymptomatique ayant une valvulopathie sévère
- 2- Patient pouvant bénéficier d'une chirurgie valvulaire conservatrice
- 3- Patient ayant une valvulopathie chirurgicale avec un haut risque opératoire ou des comorbidités extra-cardiaques importantes (Niveau de preuve: C)

II Rétrécissement aortique

Critères de sévérité hémodynamique

Un RAC sévère est défini par un pic de vitesse transvalvulaire (V_{max}) > 4,0 m/s, un gradient de pression moyen > 40 mm Hg et une surface valvulaire aortique < 1,0 cm². Cependant les paramètres de V_{max} et gradient moyen (étroitement liés) sont prépondérants, à la fois en termes de reproductibilité et d'impact pronostique.

En cas de V_{max} / gradient moyen très élevé associé à une valve aortique sévèrement calcifiée sans ouverture visible, le calcul de la surface aortique n'est donc pas obligatoire puisque la sévérité de l'obstacle valvulaire aortique est quasi certaine.

En cas de discordance entre un faible niveau de gradient

RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE : INDICATIONS OPÉRATOIRES, D'APRÈS LES GUIDELINES ACC-AHA 2014 (6).

Recommandations	Classe	Niveau
Un RVA est indiqué en cas de RAC sévère (haut gradient) avec symptômes à l'interrogatoire ou lors d'un test d'effort .	I	B
Un RVA est indiqué en cas de RAC sévère (haut gradient) asymptomatique avec dysfonction VG (FEVG < 50%).	I	B
Un RVA est indiqué en cas de RAC sévère (haut gradient) si une chirurgie cardiaque est indiquée par ailleurs (pontages, autre chirurgie valvulaire).	I	B
Un RVA est raisonnable en cas de RAC asymptomatique très sévère ($V_{max} \geq 5.0$ m/s) avec faible risque opératoire.	IIa	B
Un RVA est raisonnable en cas de RAC asymptomatique sévère avec diminution de la tolérance à l'effort ou chute tensionnelle lors du test d'effort .	IIa	B
Un RVA est raisonnable en cas de RAC modéré ($V_{max} = 3,0$ à $3,9$ m/s) si une chirurgie cardiaque est indiquée par ailleurs .	IIa	C
Un RVA est raisonnable en cas de RAC symptomatique avec bas débit-bas gradient et FEVG basse si l'écho Dobutamine montre une $V_{max} \geq 4,0$ m/s (ou $GM \geq 40$ mmHg) et une surface aortique ≤ 1.0 cm² sous Dobutamine .	IIa	B
Un RVA est raisonnable en cas de RAC symptomatique avec bas débit-bas gradient et FEVG préservée ($\geq 50\%$) si les données cliniques, anatomiques et hémodynamiques sont concordantes en faveur d'un RAC sévère .	IIa	C
Un RVA peut être envisagé en cas de RAC sévère asymptomatique avec progression hémodynamique rapide et faible risque opératoire.	IIb	C

Tableau 2

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
 RAC : Rétrécissement aortique calcifié
 RVA : Remplacement valvulaire aortique
 V_{max} : Pic de vitesse trans-valvulaire aortique

transvalvulaire et une surface aortique < 1,0 cm² malgré une FEVG préservée (>50%), le diagnostic de bas débit/bas gradient paradoxal peut être évoqué, notamment si la valve aortique est sévèrement calcifiée. Ce diagnostic rare (<10% des cas) doit cependant être étayé par la confirmation d'un volume d'éjection systolique indexé bas (<35 ml/m²) et par d'autres méthodes diagnostiques, notamment le calcul du score calcique valvulaire aortique par un scanner. Dans tous les cas, les experts insistent sur le fait qu'en cas de V_{max} < 3,0 m/s et/ ou de gradient moyen < 20 mm Hg, le diagnostic de RAC sévère est hautement improbable, y compris en cas de bas débit cardiaque.

Intervention

Les principales recommandations concernant le RAC sont reproduites dans le [tableau 2](#). Par rapport aux recommandations ESC-EACTS, peu de différences :

- Indication opératoire de classe IIa en cas de RAC asymptomatique très sévère, défini par une Vmax >5,0 m/s (contre 5,5 m/s en Europe)
- Indication opératoire de classe IIb en cas de RAC asymptomatique en phase de progression rapide (classe IIa en Europe)
- En cas de RAC asymptomatique, aucune trace de l'échographie d'effort ni des peptides natriurétiques pour la décision opératoire ; niveau de recommandation d'ailleurs très faible en Europe (classe IIb)
- En cas de RAC avec bas débit/ bas gradient et FEVG altérée, l'échographie sous faible dose de Dobutamine est recommandée des 2 côtés de l'Atlantique ; les Européens mettent l'accent sur la réserve contractile (stratification du risque opératoire) et les américains s'attachent plutôt à la détection des RAC pseudo sévères (cardiomyopathie primitive avec RAC modéré).

Prothèses aortiques transcatheter (TAVI)

Les recommandations concernant le TAVI sont reproduites dans le [tableau 3](#). Pratiquement aucune différence par rapport à l'Europe si ce n'est que les américains mettent les contrindications (Classe III) dans les tableaux, ce qui les met plus en valeur.

Le degré de contreindication est nuancé entre la classe III « sans bénéfice » et la classe III « délétère ».

En l'occurrence, il est rappelé qu'un patient souffrant de multiples comorbidités, notamment pulmonaires, n'a pratiquement aucune chance de tirer un bénéfice du TAVI, qui est donc contreindiqué dans ce cas (Classe III : absence de bénéfice).

Insuffisance aortique

Evaluation/Critères de sévérité hémodynamique

Comme pour les autres valvulopathies, l'écho Doppler transthoracique reste la pierre angulaire pour la quantification, la stratification du risque d'événements et la prise en charge thérapeutique dans l'insuffisance aortique (IAo). Dans les cas difficiles, notamment en cas de discordance entre les paramètres hémodynamiques et cliniques, l'IRM cardiaque est actuellement la méthode de référence pour quantifier précisément les volumes VG et la FEVG.

L'IRM permet également une mesure assez fiable de la fraction de régurgitation aortique. Il est précisé que

RECOMMANDATIONS POUR L'IMPLANTATION D'UNE PROTHÈSE AORTIQUE TRANSCATHETER (TAVI), D'APRÈS LES GUIDELINES ACC-AHA 2014(6).

Recommandations	Classe	Niveau
Un RVA chirurgical est indiqué en cas d'indication à un remplacement valvulaire aortique chez un patient dont le risque opératoire est faible ou modéré.	I	A
Les patients à haut risque opératoire pouvant bénéficier d'un RVA ou d'un TAVI doivent être évalués par un staff multidisciplinaire (Heart Valve Team) afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.	I	C
Un TAVI est indiqué en cas d'indication à un remplacement valvulaire aortique chez un patient inopérable ou dont le risque opératoire est prohibitif, à condition d'une espérance de vie > 1 an après TAVI.	I	B
Le TAVI est une alternative raisonnable au RVA chirurgical en cas d'indication à un remplacement valvulaire aortique chez un patient à haut risque opératoire.	IIa	B
Une valvuloplastie aortique par ballonnet peut être envisagée en attente d'un RVA chirurgical ou d'un TAVI chez un patient ayant un RAC sévère très symptomatique.	IIb	C
Le TAVI n'est pas recommandé pour les patients atteints de comorbidités sévères risquant d'empêcher toute amélioration fonctionnelle après TAVI.	III Absence de bénéfice	B

Tableau 3

l'IRM cardiaque doit être privilégiée par rapport au scanner du fait de l'absence d'irradiation, notamment chez les sujets jeunes et au cas où les examens d'imagerie doivent être répétés à intervalle rapproché (6 mois à 1 an). Concernant la quantification, les experts insistent sur le fait qu'une IAo chronique moyenne (grade 3/4) et a fortiori une IAo sévère (grade 4/4) s'accompagnent constamment d'une dilatation VG significative.

La dilatation VG est donc un des paramètres clé permettant de distinguer une IAo modérée (grade 2/4) d'une IAo moyenne à sévère (grade 3 ou 4/4).

Ce point crucial est également souligné dans les recommandations ESC-EACTS.

Intervention

Les principales recommandations pour l'IAo sont détaillées dans le [tableau 4](#). Peu de différences avec l'ESC :

- Un diamètre télé diastolique VG >65 mm est en faveur d'une chirurgie précoce en cas d'IAo asymptomatique pour les américains (Classe IIb) ; les européens retiennent le seuil de 70 mm (Classe IIa).

LE POINT SUR...

- Américains et européens sont d'accord pour considérer qu'un diamètre télé systolique VG >50 mm est en faveur d'une intervention en cas d'IAo chronique sévère et asymptomatique (Classe IIa pour les 2).

INSUFFISANCE AORTIQUE (IAO) CHRONIQUE : INDICATIONS OPÉRATOIRES, D'APRÈS LES GUIDELINES ACC-AHA 2014(6).

Recommandations	Classe	Niveau
Le RVA est indiqué en cas d' IAo chronique sévère et symptomatique , quelle que soit la fonction systolique VG.	I	B
Le RVA est indiqué en cas d' insuffisance aortique chronique sévère et asymptomatique avec dysfonction systolique VG (FEVG <50%) .	I	B
Un RVA est indiqué en cas d' IAo chronique sévère (grade 4/4) si une chirurgie cardiaque est indiquée par ailleurs (pontages, autre chirurgie valvulaire).	I	C
Un RVA est raisonnable en cas d' IAo chronique sévère asymptomatique avec fonction systolique VG préservée (FE≥50%) si le diamètre télé systolique VG est >50 mm .	IIa	B
Un RVA est raisonnable en cas d' IAo chronique moyenne à importante (grade 3/4) si une chirurgie cardiaque est indiquée par ailleurs (pontages, autre chirurgie valvulaire).	IIa	C
Un RVA peut être envisagé en cas d' IAo chronique sévère asymptomatique avec fonction systolique VG préservée (FE≥50%) si le diamètre télédiastolique VG est >65 mm avec faible risque opératoire .	IIb	C

Tableau 4

II Bicuspidie/ Racine aortique

Evaluation

Une fois encore, l'IRM cardiaque doit absolument être privilégiée (absence de rayons ionisants) pour la mesure précise des diamètres de la racine aortique en cas de mauvaise visualisation en échographie (visualisation de moins de 4 cm de racine aortique). Trois mesures doivent être pratiquées au niveau des sinus de Valsalva, de la jonction sino-tubulaire et de la portion tubulaire de l'aorte (Figure 1) :

Classe I : En cas de bicuspidie, la racine aortique doit être mesurée à intervalle régulier (échographie ou IRM cardiaque plutôt que scanner) en cas de diamètre >40 mm (Valsalva ou portion tubulaire). La surveillance sera plus rapprochée en cas de dilatation progressive ou d'antécédent familial de dissection/rupture aortique.

MESURE DES DIAMÈTRES DE LA RACINE AORTIQUE EN ÉCHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE : INCIDENCE PARASTERNALE LONGITUDINALE HAUTE, EN DIASTOLE, BORD D'ATTAQUE À BORD D'ATTAQUE.

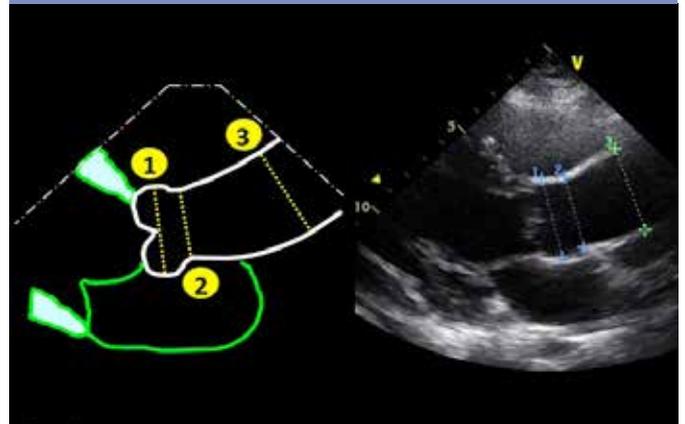


Figure 1

- Sinus de Valsalva
- Jonction sino-tubulaire
- portion tubulaire (= ascendante)

Une surveillance annuelle est recommandée en cas de diamètre aortique >45 mm. (Niveau de preuve : C)

Intervention

Très peu de différences par rapport à l'Europe concernant la surveillance d'une dilatation de la racine aortique et les seuils à partir desquels une chirurgie préventive doit être proposée :

- Ces recommandations ne font pas l'objet d'un tableau.
- Concernant les facteurs de fragilité aortique en cas de bicuspidie, en plus des antécédents familiaux de dissection/ rupture aortique et de la progression rapide, les européens considèrent la présence d'une coarctation (même opérée) comme un facteur de risque supplémentaire, ce qui n'est pas mentionné ici
- L'ACC-AHA définit la dilatation rapide de la racine aortique par une augmentation annuelle du diamètre maximal > 5 mm (contre >2 mm en Europe) ; cette norme américaine semble plus raisonnable, compte tenu d'une variabilité de la mesure (y compris par IRM ou scanner) proche de 2 mm.

Classe I : En cas de bicuspidie, un remplacement chirurgical des sinus de Valsalva et/ ou de l'aorte tubulaire est indiqué en cas de diamètre maximal >55 mm (Valsalva ou portion tubulaire). (Niveau de preuve : B)

Classe IIa : En cas de bicuspidie avec antécédent familial de dissection ou augmentation de diamètre >5 mm en 1 an, un remplacement chirurgical des

sinus de Valsalva et/ ou de l'aorte tubulaire est raisonnable en cas de diamètre maximal >50 mm (Valsalva ou portion tubulaire). (Niveau de preuve : C)

Classe IIa : En cas de bicuspidie, un remplacement chirurgical de l'aorte tubulaire supra coronaire est raisonnable en cas d'indication à une chirurgie valvulaire aortique si le diamètre de l'aorte ascendante est >45 mm. (Niveau de preuve : C)

Il est précisé dans le texte que le remplacement de l'ensemble de la racine aortique (Intervention de Bentall avec réimplantation des artères coronaires) n'est pas justifié dans tous les cas.

En effet, en l'absence d'ascension des ostia coronaires, le potentiel de dilatation ultérieure des sinus de Valsalva est très faible en cas de bicuspidie opérée, à la différence de la maladie de Marfan.

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt avec le sujet traité.



La seconde partie des recommandations traitera le rétrécissement mitral, l'insuffisance mitrale primitive et secondaire et les prothèses valvulaires.

RÉFÉRENCES

1. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *The Journal of heart valve disease* 1998;7:672-707.
2. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006;114:e84-231.
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-661.
4. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2007;28:230-68.
5. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal* 2012;33:2451-96.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:e521-e643.



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



Prévention nutritionnelle du diabète de type 2 : un projet réaliste ?

Hélène Bihan, Hôpital Avicenne, Unité de Recherche Epidémiologique Nutritionnelle, helene.bihan@avc.aphp.fr

La prévention du diabète de type 2 implique la réduction ou un contrôle des facteurs de risque favorisant son apparition. Les facteurs de risque modifiables sont les états pré diabétiques (hyperglycémie à jeun, intolérance aux hydrates de carbone), l'obésité androïde, l'insécurité (pauvreté) et l'inactivité physique ; alors que parmi les facteurs non modifiables nous trouvons l'âge, l'origine géographique et la prédisposition génétique (1). Une alimentation spécifique ou des changements alimentaires peuvent-ils contrôler les facteurs de risque, avec un maître mot qui sera la perte de poids ?

II Une prévention est-elle possible ?

Trois études randomisées, une chinoise **Da Qing**, une finlandaise **Diabetes Prevention Study (DPS)** et une américaine **Diabetes Prevention Program (DPP)**, ont démontré la faisabilité d'une approche nutritionnelle pour prévenir le diabète de type 2 chez des sujets à risque (avec intolérance aux hydrates de carbone)(2-4).

Une majoration de l'activité physique associée à des conseils nutritionnels, a permis de réduire l'incidence du diabète de 33 à 58 %. La réduction de 33 % était obtenue dans l'étude Da Qing avec une approche nutritionnelle seule, les autres études combinant approche nutritionnelle et majoration de l'activité physique (2). Autre point notable, dans l'étude DPP la réduction d'incidence obtenue dans le groupe modification du mode de vie était supérieure à la réduction d'incidence obtenue dans le groupe recevant de la metformine (- 31%)(4).

Au cours de la phase additionnelle de suivi des sujets inclus dans le DPP, l'incidence du diabète est identique dans les 3 groupes (placebo, style de vie, metformine) ; il reste néanmoins un bénéfice puisque l'incidence cumulée du diabète sur 10 ans est réduite de 34 % dans le groupe « style de vie » (5). Cependant, à la place du mot prévention, le terme **retard d'apparition** paraît plus approprié. Ce délai a été estimé à 4 ans après les 10 ans de recul de l'étude DPP (5).

Il est essentiel de déterminer qui doit être la cible de cette prévention et comment l'organiser.

II Dépistage

La prévention doit cibler **les personnes les plus à risque**. Les médecins peuvent utiliser le *Findrisc*, questionnaire validé d'après l'étude DPS (6) (Figure 1) ou un **score clinico-biologique** développé à partir de la **cohorte française DESIR** (Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance) (7). De plus, chaque individu peut évaluer facilement son propre risque, ceci ayant fait l'objet de la dernière campagne de l'Association Française des Diabétiques (Figure 1).

Les analyses coût-efficacité sont en faveur de la prévention. Une analyse médico-économique de l'étude DPP aux Etats-Unis a démontré que l'intervention « style de vie » était modérément coût-efficace par comparaison à l'approche standard (8). Une analyse de 9 interventions affirme l'intérêt économique de la prévention du diabète dans des conditions précises : sujets avec intolérance au glucose, plus instauration d'un traitement par metformine en cas de perte de poids insuffisante sous régime seul (9). D'autres auteurs engagent à la réflexion avant d'engager de lourds programmes au niveau communautaire (10).

II Les moyens de prévention

Le projet Européen IMAGE vise à homogénéiser les politiques de prévention en Europe en proposant des indicateurs communs (11), sur le plan nutritionnel tels que :

- pourcentage de la population suivant les recommandations nutritionnelles nationales,
 - pourcentage d'individus à haut risque ayant bénéficié d'une intervention de modification du mode de vie et y participant,
 - modification de la qualité nutritionnelle sur un an.
- Le projet sous entend la mise à disposition pour les sujets à risque de programmes d'éducation.

En France, le **Programme National Nutrition Santé** déploie informations, prospectus et formations (<http://www.mangerbouger.fr/bien-manger/que-veut-dire-bien-manger-127/les-9-reperes/>). Sur un plan local, selon les régions, les individus pourront s'adresser à des Maisons du Diabète, ou à des Maisons d'Information Santé.

FORMULAIRE D'ÉVALUATION DU RISQUE DE DIABÈTE 2

Encercler la bonne réponse et faire le total des points

1. Age

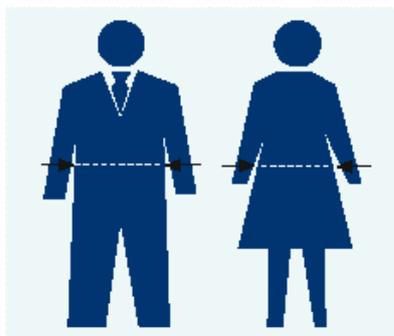
- 0p. En dessous de 45 ans
- 2p. 45-54 ans
- 3p. 55-64 ans
- 4p. plus de 64 ans

2. Index de masse corporelle (voir tableau)

- 0p. moins de 25kg/m²
- 1p. 25-30 kg/m²
- 3p. au dessus de 30kg/m²

3. Tour de taille mesuré sous les côtes (habituellement au niveau du nombril)

- | HOMME | FEMME |
|-------------------|---------------|
| 0p. moins de 94cm | moins de 80cm |
| 3p. 94-102cm | 80-88cm |
| 4p. plus de 102cm | plus de 88cm |



4. Pratiquez-vous régulièrement au moins 30mns d'exercice physique quotidien soit sur votre lieu de travail et/ou durant votre temps de repos (y compris le travail physique de votre activité)

- 0p. Oui
- 2p. Non

5. À quelle fréquence consommez-vous des légumes ou des fruits ?

- 0p. chaque jour
- 1p. pas chaque jour

6. Avez-vous déjà régulièrement pris des médicaments anti-hypertenseurs ?

- 0p. Non
- 2p. Oui

7. Avez-vous déjà eu des hyperglycémies (glycémie à jeun supérieure à 1,10 g/l) diagnostiquées lors un examen médical, une maladie, durant une grossesse ;

- 0p. Non
- 5p. Oui

8. Les membres de votre famille ont-ils déjà souffert d'un diabète (type 1 ou 2) ?

- 0p. Non
- 3p. Oui : grand parent, tante, oncle ou
cousin (ne pas inclure le père, la mère, sœur,
frère ou enfant)
- 5p. Oui : père, mère, frère, sœur ou votre
propre enfant.

Évaluation du risque : total des points



Votre risque de développer un diabète de
type 2 dans les 10 futures années est :

Moins de 7 . **Faible** : environ 1 sur 100
développeront la maladie.

7-11 . **Un peu élevé** : environ 1 sur 25
développeront la maladie

12-14 . **Modéré** : environ 1 sur 6
développeront la maladie

15-20 . **Élevé** : estimation 1 sur 3
développeront la maladie

Plus de 20 . **Très élevé** : estimation 1 sur 2
développeront la maladie

Figure 1

LE POINT SUR...

Cependant, **le médecin généraliste** reste probablement l'unique interlocuteur pour de nombreuses personnes. Il **sera le premier acteur de la prévention**. En étant pragmatique, il ne pourra pas délivrer un message aussi complexe que celui proposé par la lecture des études épidémiologiques, mais devra renseigner le patient souvent perdu dans une masse d'informations véhiculées par les médias.

Dans cette perspective de lutte contre la cacophonie alimentaire, vous pouvez signer la pétition pour la simplification de l'étiquetage nutritionnel sur le site internet de la *Société Française de Santé Publique* (<http://www.sfsp.fr/petitions/petition.php?cid=7>).

En quoi consiste la prévention nutritionnelle

L'**ADA (American Diabetes Association)** a émis des recommandations en 2008 (12). Elles se résument en la réduction des apports caloriques et des apports en graisses (recommandation ayant le plus fort niveau de preuve), une majoration de l'apport en fibres pour atteindre plus de 14g pour 1000 kcal (manger une tranche de pain de seigle à chaque repas permet d'atteindre cet objectif (13)) et des aliments complets (niveau de preuve fort). Pas de réelles recommandations concernant les apports de féculents, fruits et légumes, d'alcool. La consommation d'aliments de faible index glycémique doit être encouragée, mais avec un faible niveau de preuve (Figure 2).

Au total, il reste beaucoup d'incertitudes sur l'effet protecteur ou non de certains aliments ou groupes d'aliments.

Ces recommandations sont basées sur les études épidémiologiques nutritionnelles : celles-ci comparent l'alimentation (type d'aliment ou profils alimentaires) à l'inclusion des sujets devenus diabétiques, à celle des sujets indemnes de diabète après plusieurs années de suivi. La consommation alimentaire habituelle est obtenue grâce à des questionnaires fréquents (FFQ, Food Frequency Questionnaire), comportant un nombre variable d'items, autour de 200 pour les plus détaillés. La plupart des études prennent en compte le poids, la consommation globale en énergie, graisses, mais plus rarement l'activité physique.

Les alimentations riches en légumes, fruits, soja, céréales, poissons ainsi que d'autres régimes déjà décrits, comme le régime Méditerranéen, le régime DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) et AHEI (alternate healthy eating index) ont tous été associées à une réduction du risque de diabète avec des Odds Ratio entre 0.43 (0.31-0.58) et 0.75 (0.70-0.79), soit une réduction autour de 25-50 % du risque de diabète (Tableau 1) (14-16). Si la perte de poids associée à cette alimentation est prise en compte, l'efficacité du régime diminue avec une réduction autour de 20-30% et parfois même disparaît (14). Ceci suggère que l'effet propre de certains aliments n'est pas autant démontré que l'efficacité d'une perte de poids pour réduire le risque de diabète.

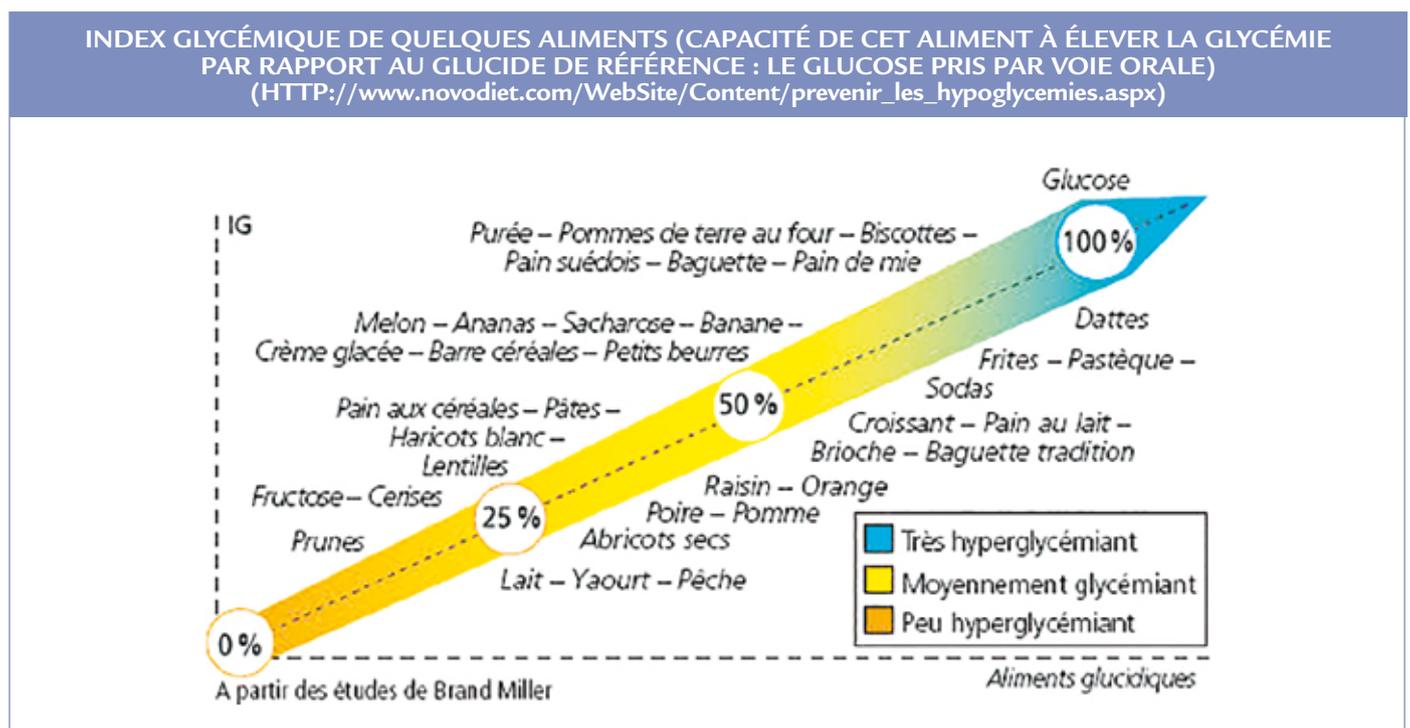


Figure 2

PRINCIPES DES RÉGIMES ASSOCIÉS À UNE RÉDUCTION DU RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 2

	Régime méditerranéen	Régime DASH	Régime DASH
Riche	Fruits, légumes, noix, soja Céréales et légumineuses comme aliment de base graisses riche en acide gras monoinsaturés Poissons et produits de la mer Beaucoup de fromages frais et des yaourts	Fruits et les légumes frais Céréales complètes Noix Produits laitiers faibles en matières grasses (lait, yaourts) Poisson, volaille Minéraux (potassium, magnesium, calcium)	Fruits et légumes Céréales Produits laitiers
Pauvre	viandes rouges viandes préparées alcool	Acides gras saturés, cholestérol et matières grasses totales peu de viandes rouges maigres, de sucreries et de sucre	Viande Graisses totales Graisses saturées Cholestérol Sel
Autre	large utilisation de condiments et aromates épices - 3 repas	1 500 mg (2/3 c. à thé) à 2 300 mg (1 c. à thé) de sel par jour grasses	Variété (évaluée sur 3 jours) saturées

Tableau 1

La perte de poids cible dans les trois études de prévention nutritionnelle précédemment citées était entre 5 à 7% du poids initial (objectif atteint par un peu moins de la moitié des sujets). Et c'est réellement cette perte de poids qui est associée à la réduction du risque de diabète, **les modifications alimentaires et d'activité physique étaient sans effet si le poids restait identique**. A l'inverse de nombreux profils alimentaires ont été associés à un sur-risque de diabète, la plupart comportant des apports élevés en graisses, acides gras saturés, soit riches en viandes rouges, et transformées.

II La nuance génétique

La prévention du futur sera-t-elle de proposer des conseils alimentaires selon le génotype du patient ? Dans la cohorte DESIR, une forte consommation

de graisses était associée au risque de développer un diabète uniquement chez les sujets présentant un polymorphisme de PPAR-gamma (récepteur impliqué dans le métabolisme des graisses) (17).

Dans la cohorte EPIC (European Perspective Investigation into Cancer and nutrition), 4 polymorphismes simples de nucléotides (SNP) ont été identifiés comme de potentiels médiateurs de l'effet néfaste des apports en graisses sur le risque de diabète (18).

Certaines études relient un profil génétique avec des variations pondérales (perte de poids précoce ou à long terme après modification du mode de vie, puis reprise de poids dans la cohorte DPP) (19).

II Conclusion

La prévention nutritionnelle du diabète de type 2 permet certainement de retarder son apparition si elle ne permet pas de l'empêcher. Elle comporte le dépistage des sujets à risque de diabète simplement via les facteurs de risque (obésité, obésité androïde, âge, antécédents familiaux, diabète gestationnel) ou grâce à des outils-tests. Tout acteur de santé pourra agir en rappelant les principes nutritionnels de base, corrigeant des confusions classiques. Réduire de 5 % le poids initial doit être l'objectif premier, car l'efficacité des modifications alimentaires (augmenter la consommation de fibres via les fruits légumes, céréales complètes) n'est pas démontrée, nous ne sommes donc pas certains d'un effet propre sur la réduction de risque.

POINTS À RETENIR

- Dépister les personnes à risque de diabète
- Orienter vers des structures d'informations à la santé et des documents validés (PNNS)
- Le contrôle pondéral est le point le mieux démontré pour la réduction du risque de diabète
- Insister sur les bases alimentaires
- Les céréales complètes, fruits et légumes sont parmi les aliments peut-être favorables.

Incitez vos patients à faire ce test qui les renseignera en 30 secondes sur leurs prédispositions au diabète de type 2 en allant sur le site <http://www.contrelediabete.fr>.

PETIT QUIZ : SAURIEZ-VOUS RÉPONDRE SCIENTIFIQUEMENT AUX QUESTIONS DE VOS PATIENTS ?

Docteur si je veux éviter de devenir diabétique car mes deux parents ont du diabète, que dois-je faire ?

- 1 - Puis-je mettre du sucre dans mon café ?
 - a - Oui
 - b - Non
 - c - Il ne faut pas dépasser 3 cafés-sucre par jour
- 2 - A quelle fréquence manger du pain et /ou des pommes de terre ?
 - a - Une fois par jour
 - b - À tous les repas
 - c - Un jour sur deux
- 3 - Et si je mange plus de 5 fruits par jour je ne risque plus le diabète ?
 - a - Oui
 - b - Peut-être
 - c - Le risque génétique ne se contrôle pas
- 4 - Combien de soda par jour, par semaine ?
 - a - Une fois par semaine
 - b - Une fois par jour
 - c - Moins de 3 fois par jour
- 5 - Et les édulcorants ?
 - a - Aucun intérêt
 - b - On cela garde l'envie de manger sucré
 - c - Oui le risque diminue

Réponses et commentaires : 1-a 2-a 3-b 4-a ou b 5-a

Pas de lien démontré entre la consommation de sucre et le risque de diabète. De plus la consommation de café serait plutôt favorable pour prévenir le diabète.

Les céréales et légumineuses sont les aliments les plus reconnus pour prévenir le diabète, via entre autre l'augmentation de la consommation de fibres.

Il n'existe pas de seuil démontré de consommation de fruits associé à la réduction du risque, mais les régimes ayant été associés à une réduction comporte tous une consommation importante de fruits.

Dans les études sur la consommation de sodas, une consommation de 2 ou plus boissons sucrées par jour était associée à un risque. Il n'existe pas de recommandations concernant la prise d'édulcorants, ils pourraient être utiles pour diminuer la consommation de sucres et la prise de poids associée à la consommation de boissons sucrées (20)

RÉFÉRENCES

01. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(5):451-63.
02. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *The Da Qing IGT and Diabetes Study*. *Diabetes care*. 1997;20(4):537-44.
03. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*. 2001;344(18):1343-50.
04. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
05. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86.
06. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes care*. 2003;26(3):725-31.
07. Balkau B, Lange C, Fezeu L, Tichet J, de Lauzon-Guillain B, Czernichow S, et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes care*. 2008;31(10):2056-61.
08. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes care*. 2012;35(4):723-30.
09. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012;16(33):1-236, iii-iv.
10. Kahn R, Davidson MB. The reality of type 2 diabetes prevention. *Diabetes care*. 2014;37(4):943-9.
11. Pajunen P, Landgraf R, Muylle F, Neumann A, Lindstrom J, Schwarz PE, et al. Quality indicators for the prevention of type 2 diabetes in Europe--IMAGE. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2010;42 Suppl 1:S56-63.
12. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2008;31 Suppl 1:S61-78.
13. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes care*. 2003;26(12):3230-6.
14. Tobias DK, Hu FB, Chavarro J, Rosner B, Mozaffarian D, Zhang C. Healthful dietary patterns and type 2 diabetes mellitus risk among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 2012;172(20):1566-72.
15. Romaguera D, Guevara M, Norat T, Langenberg C, Forouhi NG, Sharp S, et al. Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. *Diabetes care*. 2011;34(9):1913-8.
16. de Koning L, Chiuve SE, Fung TT, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes care*. 2011;34(5):1150-6.
17. Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri R, Velho G, Lantieri O, Vol S, et al. Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARG locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study. *International journal of obesity (2005)*. 2012;36(2):218-24.
18. Fisher E, Schreiber S, Joost HG, Boeing H, Doring F. A two-step association study identifies CAV2 rs2270188 single nucleotide polymorphism interaction with fat intake in type 2 diabetes risk. *The Journal of nutrition*. 2011;141(2):177-81.
19. Delahanty LM, Pan Q, Jablonski KA, Watson KE, McCaffery JM, Shuldiner A, et al. Genetic predictors of weight loss and weight regain after intensive lifestyle modification, metformin treatment, or standard care in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes care*. 2012;35(2):363-6.
20. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2012;35(8):1798-808.



L'objectif de l'Education Committee de l'ESC : optimiser et harmoniser l'éducation de la cardiologie en Europe

Alec Vahanian, CHU Bichat, Paris - alec.vahanian@bch.aphp.fr

Alec Vahanian, vous dirigez le département de cardiologie de l'hôpital Bichat. Depuis plusieurs années, vous êtes personnellement très investi dans les différentes activités de la Société Européenne de Cardiologie. Après avoir présidé la Commission des Recommandations (Guidelines Committee), vous êtes depuis 2 ans le président de la Commission Pédagogique (Education Committee).

Voulez-vous nous préciser quelle est la composition de cette commission

Cette commission comprend une vingtaine de membres et regroupe des représentants des "Associations" de la Société Européenne de Cardiologie, ainsi que des experts pour des aspects spécifiques de l'offre d'éducation. Elle se réunit au moins 3 fois par an mais travaille également très régulièrement par conférence téléphonique et organise une fois par an une rencontre spécifique avec les représentants des sociétés nationales.

|| Quels sont ses principaux objectifs de travail ?

L'objectif est d'optimiser et d'harmoniser l'éducation de la cardiologie en Europe. Plus récemment le concept d'un enseignement basé sur les « besoins » et évalué par sa performance sur les résultats cliniques a été développé

Depuis 2 ans, nous travaillons de manière conjointe et harmonieuse avec plusieurs autres commissions ou comités de l'ESC jouant un rôle dans les activités pédagogiques afin d'harmoniser ces différentes actions et d'élaborer un programme pédagogique «dynamique»

Citons la commission des recommandations, celle des publications, le comité des registres et le comité élaborant le programme scientifique du congrès. Ces programmes pédagogiques comprennent pour une grande part le développement d'outils mis à la disposition des cardiologues et regroupent, sous des formes variées que je détaillerai ultérieurement, le contenu de

connaissances de base jugées indispensables pour tous les cardiologues, figurées sous forme de points essentiels ("key points") pour chacun des sujets traités. Mais ils sont également périodiquement actualisés lorsque cela apparaît nécessaire. Citons par exemple l'intégration de données scientifiques nouvelles et validées ou lorsque qu'est mis en évidence un décalage entre les modalités de prise en charge telles qu'elles ressortent des données des registres et le contenu des recommandations sur le même thème.

|| Comment ces registres sont-ils établis ?

Il est utile de souligner à ce propos l'importance de la méthodologie de ces registres qui doivent être réellement représentatifs des modalités de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires en Europe et recueillir les informations provenant de différents pays et de différents types de structures hospitalières universitaires, publiques ou privées. Cette méthode d'investigation et de documentation des pratiques est plus objective que l'établissement de simples questionnaires dont les réponses sont souvent orientées et rapportent la description d'une prise en charge idéale telle qu'elle est préconisée dans les Recommandations mais pas nécessairement appliquée.

|| A qui s'adressent ces programmes pédagogiques ?

Ces programmes sont destinés aux cardiologues en formation et à ceux qui sont déjà diplômés mais désireux de pouvoir bénéficier d'une formation continue de qualité. Bien évidemment, la formation initiale, c'est à dire la délivrance du diplôme de cardiologue, reste du domaine exclusif des autorités de chaque pays, même s'il existe maintenant des équivalences de diplômes au sein de la Communauté Européenne. Le rôle de la Société Européenne n'est pas de se substituer aux pays membres dans ce domaine.

Quels sont les différents outils mis à la disposition des cardiologues pour leur permettre d'assurer cette formation continue ?

Ces outils sont nombreux et très variés. Ils ont été développés à partir des connaissances issues de l'ESC afin de correspondre aux différentes modalités de formation et d'actualisation des connaissances, tout en restant complémentaires.

Tout d'abord le *Core curriculum* sorte de table des matières de l'enseignement actualisé en 2013, et qui est proposé aux Sociétés nationales.

Nous souhaitons en effet optimiser et harmoniser le plus possible la qualité de l'enseignement. C'est la raison pour laquelle le Comité d'éducation travaille avec toutes les associations de l'ESC : arythmie, insuffisance cardiaque, imagerie, cardiologie interventionnelle.... et bien évidemment avec les Sociétés nationales qui doivent être partie prenante, proactives. Mais en aucun cas nous nous substituons aux Sociétés nationales. Ces Sociétés vont adapter le Core Curriculum en fonction des moyens et des équipements dont disposent les différents pays.

Quels sont les autres outils ?

Il y a l'ouvrage de référence, *le text book* et bien sûr les *recommandations (guidelines)* sur des sujets traités pour la première fois, (les cardiopathies hypertrophiques en 2014) ou sous forme de réactualisation de recommandations anciennes telles que l'infarctus du myocarde ou la revascularisation myocardique.

Le « *elearning Health care platform* » c'est un socle commun d'éducation ayant pour but de délivrer le savoir, d'évaluer la qualité de la performance médicale, et le professionnalisme c'est-à-dire les publications, les participations aux congrès etc... Réservé initialement aux sous-spécialités, (arythmies, cardiologie interventionnelle...) avec 8 chapitres au départ et maintenant 137 chapitres, plus de 1000 QCM et plus de 500 utilisateurs.

En 2015 nous disposerons d'un enseignement spécifique pour la cardiologie générale qui s'adressera aux cardiologues en formation et qui pourra être aussi un instrument de revalidation. Les sociétés nationales auront donc un rôle essentiel à jouer, car en complément d'un tronc commun en anglais elles sont appelées à développer en parallèle des produits nationaux. Cela constituera le cœur du dispositif.

Sont également organisés *les Webinars* sur la cardiologie

générale et les surspécialités ils font intervenir de façon très interactive un animateur cardiologue face à un expert qui illustre les bonnes pratiques figurant dans les recommandations à partir d'un cas clinique. Les séances sont enregistrées à la Maison du Cœur et peuvent être vues gratuitement, en live ou en différé. Ils sont très appréciés comme l'atteste l'audience moyenne, plusieurs centaines de cardiologues en direct et plusieurs milliers en différé.

Les cas cliniques sont regroupés dans la *Clinical Case Gallery* et sont maintenant composés avec un cadre commun : présentation du cas, suivie d'un QCM, réponses commentées, QCM suivant sur les examens complémentaires, réponses etc... L'apprenant avance ainsi progressivement, ne pouvant aborder l'étape suivante que s'il a correctement répondu aux questions se rapportant à l'étape précédente.

Les présentations faites lors du congrès annuel de l'ESC sont-elles disponibles ?

À l'issue du congrès de l'ESC toutes les diapositives sont accessibles ce qui représente plusieurs milliers de diapos. Afin de « structurer » l'offre autour des guidelines récents nous avons construit les *Guidelines into practice* autour des Guidelines (HTA, insuffisance cardiaque...) sous la forme d'un « package » Il inclut toutes les présentations qui ont eu lieu sur le thème des Guidelines de l'année durant le congrès : sessions plénières, sessions focus, sessions interactives, symposium etc. Ce service est gratuit et accessible à partir des sites *education* et *Guidelines*.

Enfin sont organisés à la Maison du Cœur des cours sur des sujets très spécifiques (IRM, physiologie coronaire,) et des cours faits par l'ESC avec les sociétés nationales.

Ces formations sont-elles validées par des diplômes ?

Il existe actuellement un examen commun organisé par l'ESC et l'UEMS : « *European exam of cardiology* » qui peut devenir essentiel dans le futur quand les programmes auront été harmonisés. Ce qui est très positif est la participation d'un groupe d'experts provenant de divers pays, ils préparent ensemble des QCM en profitant de la grande expertise des collègues anglais dans ce domaine. Cela permet d'harmoniser les QCM. Des certificats de participation sont délivrés mais n'ont pas de reconnaissance académique à l'échelle nationale.

L'European Heart Academy est une des unités de

l'European Heart Agency, branche de l'ESC basée à Bruxelles et a pour but de renforcer les liens entre l'ESC et les universités en organisant des enseignements qui débouchent sur des diplômes universitaires. Il existe déjà un Cours « avancé » à Zurich sur l'insuffisance cardiaque en collaboration avec l'université et le département de cardiologie de Zurich. Le cours est organisé sur 2 ans sous forme de modules.

L'an prochain va débuter un cours de management avec la London School of Economics pour se perfectionner en management et économie de la santé et donner des connaissances sur le monde cardiologique à des non cardiologues.

En 2016 va débuter un diplôme sur l'arythmie avec l'université de Maastricht et l'association de rythmologie et un projet de cours sur la médecine translationnelle avec l'université de Hambourg.

Ces cours débouchent sur des diplômes de « master of science » ou « diploma of advanced study. »

Comme vous pouvez en juger le Comité d'éducation de l'ESC est très actif il a participé à la structuration de l'enseignement sous différentes formes pédagogiques et développe ses programmes avec des perspectives à long terme

Propos recueillis par Paule Guimbail



NOUVELLE REVUE
offre exceptionnelle

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

10 numéros/an
+ Accès Internet illimité

www.e-cordiam.fr



ABONNEMENT À LA REVUE CORDIAM

Pour vous abonner à la revue, rendez-vous en page 44
ou sur le site internet <http://www.e-cordiam.fr/abonnement/>



L'iconographie du Cœur dans le « Mortifiment de vaine plaisance » du roi René.

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

Si ses faits d'arme et son œuvre politique sont controversés, la postérité a gardé de René d'Anjou l'image du « bon roi » René, homme d'une grande culture, parlant plusieurs langues, protecteur des arts et des lettres. Il possédait une bibliothèque (une « librairie » comme on disait au moyen âge) particulièrement riche et variée et il fut lui même l'auteur de plusieurs ouvrages dont 2 récits allégoriques illustrés par de magnifiques enluminures: Le livre du Cœur d'amour épris (1455) et Le Mortifiment de vaine plaisance (1457).

Rédigé en français et en prose « affin que mieulx soit de tous entendu » et pour « y pouvoir faire fructifier les simples gens lays (laïcs) », le Mortifiment de vaine plaisance (mortification du vain plaisir) s'inscrit dans le style de la littérature allégorique de morale religieuse de la fin du moyen âge et dans les préoccupations spirituelles de la chevalerie, en s'appuyant sur des citations de la Bible et en ayant recours aux narrations paraboliques. René rédigea cette allégorie morale et la dédia à son confesseur, Jean Bernard, archevêque de Tours. Ce récit est connu par une douzaine d'exemplaires du manuscrit qui circulaient dans le cercle étroit des cours princières européennes. Ils étaient tous illustrés par 8 enluminures décrivant les mêmes sujets, peintes sur vélin et qui en font le caractère luxueux. Barthelémy d'Eyck, peintre très proche du roi René auquel il avait confié les illustrations du Livre du Cœur d'amour épris, en a effectué personnellement ou a fortement inspiré beaucoup d'entre elles, dès la rédaction du texte en 1455. Les compositions illustrées ici proviennent de l'exemplaire de Cologny-Genève. Il aurait appartenu à un membre de la famille royale de la cour de France puis après un long périple passant par Amsterdam et Vienne, il a été acquis par Martin Bodner en 1951 et est conservé actuellement à la fondation qui porte son nom. Ces enluminures sont l'œuvre de Jean Colombe, qui les a exécutées vers 1470-1475. Ce disciple de Barthelémy d'Eyck a bien entendu été influencé par son maître mais des différences apparaissent dans la mise en page et dans le style, elles sont composées de la scène principale

représentée dans les 2 tiers supérieurs alors que dans la partie inférieure figurent des angelots ou des personnages ailés soutenant des banderoles où sont inscrits des caractères.

Les personnages allégoriques illustrés par ces enluminures sont représentés dans des actions de purification du cœur animé de toutes les vicissitudes et des plaisirs mondains qui constituent la « vaine plaisance » et qu'il faut délaisser.



Au début du récit, l'Ame s'adresse à Dieu et se lamente sur l'état de son cœur, attiré par les vanités du monde. Elle désire être instruite « pour bien corriger son très mal dévot et émancipé cuer ». Après narration de 3 paraboles, illustrées dans tous les exemplaires du manuscrit mais non représentées ici, deux femmes se proposent d'aider l'Ame et de la remettre sur le droit chemin.

A gauche, L'Ame sortant d'une simple mesure, remet son cœur à Crainte de Dieu, armée de la divine justice symbolisée par l'épée figurant au dessus de sa tête et à Contrition.

Au centre, deux vertus théologiques couronnées et munies d'un maillet clouent le cœur sur la croix, tandis que Grâce Divine revêtue des habits impériaux le transperce d'une lance afin de l'expurger de ses vices figurés par le sang qui s'en écoule.

Enfin (à droite), Crainte de Dieu et Contrition rendent le cœur blessé, comme le suggèrent les gouttes de sang qui s'écoulent à l'emplacement des clous mais purifié



à l'Ame qui, dans le texte, remercie le Créateur par des prières de louanges.

Les scènes sont situées dans un décor bucolique de jardins, d'arbres et de haies fleuries. A la manière de la peinture hollandaise, le paysage est représenté en arrière plan, en particulier un château de la région de Bourges, ce qui a permis d'attribuer ces enluminures à Jean Colombe. Les costumes somptueux dont sont revêtues Ame et Crainte de Dieu contrastent avec la simplicité de celui de Contrition laissant sa poitrine découverte et ses pieds nus; elle garde sous son bras gauche l'instrument de ses flagellations, symbole de son repentir.

Après le décès du roi René survenu à Aix en Provence en 1480, sa seconde épouse Jeanne de Laval organisa le transfert de son corps à la cathédrale d'Angers, ville où il était né alors que son cœur était transféré dans l'ancien couvent franciscain de la ville, où il avait lui même fait construire une chapelle destinée à le recevoir.





Complication tardive d'un traumatisme thoracique

Julien Ternacle, HEGP, Paris – julien.ternacle.hmn@gmail.com
Sarah Cohen; ArshidAzarine

Un patient de 53 ans est admis dans notre centre pour suspicion de maladie d'Ebstein découverte lors d'un bilan de palpitations. Il a pour principal antécédent un traumatisme thoracique fermé lors d'un accident de voiture à l'âge de 33 ans. Il est par ailleurs sportif et tabagique, et il ne se plaint d'aucun symptôme en dehors des palpitations qui sont paroxystiques et peu fréquentes. Les différents électrocardiogrammes n'ont jamais permis d'identifier une arythmie.

L'échocardiographie transthoracique (ETT) initiale retrouve certes une dilatation majeure des cavités droites associée à une insuffisance tricuspide sévère mais il n'y a pas de décalage mitro-tricuspidien notable (<1cm), infirmant le diagnostic d'anomalie d'Ebstein. L'orientation du cœur, « couché sur le thorax » rend difficile l'évaluation des cavités droites.

Une IRM cardiaque est donc réalisée pour mieux détailler cette dilatation. L'analyse retrouve une implantation normale de la valve tricuspide permettant d'éliminer formellement le diagnostic de maladie d'Ebstein, et le rapport des débits droit/gauche ne montre pas de shunt.

Cependant, on retrouve une fuite postérieure excentrée évocatrice d'un prolapsus du feuillet tricuspide antérieur (Image A, Vidéo 1).

Enfin, l'analyse de la cinétique et de la fonction ventriculaire droite ne retrouve pas d'argument pour une cardiomyopathie droite du type dysplasie.

Le diagnostic étiologique de ces constatations n'étant toujours pas clair, un **scanner cardiaque** est réalisé à la recherche d'un shunt prétricuspidien.

Cet examen confirme la dilatation sévère du ventricule droit avec une déformation apicale responsable d'une horizontalisation du cœur.

Aucune communication inter-atriale ou retour veineux pulmonaire anormal n'est retrouvé, mais on note une absence de péricarde débutant à la base des ventricules (Image B).

Le diagnostic final est une insuffisance tricuspide primaire post-traumatique favorisée par une agénésie péricardique congénitale.

L'ETT ciblée réalisée a posteriori confirme le prolapsus tricuspide (Image C).

Commentaire

Les accidents de la voie publique avec traumatisme thoracique sont une cause fréquente d'admission aux urgences. L'insuffisance tricuspide primaire post-traumatique et l'absence congénitale de péricarde sont par contre deux entités rares.

Plusieurs cas similaires, essentiellement de description chirurgicale, ont été rapportés dans la littérature 1, 2. En cas de traumatisme thoracique fermé, l'absence de protection péricardique expose le ventricule droit à une brutale élévation de sa pression intracavitaire, surtout durant la systole, qui peut être responsable d'une rupture de cordage voir de pilier tricuspide.

Ce mécanisme doit être évoqué en cas de découverte d'une insuffisance tricuspide primaire, d'autant plus que la symptomatologie peut être très tardive.

POINTS À RETENIR

L'incidence apicale 4 cavités en ETT permet de diagnostiquer l'anomalie d'Ebstein en mettant en évidence une insertion très apicale du feuillet septal de la valve tricuspide (décalage mitro-aortique ≥ 10 mm).

Le scanner cardiaque est un examen clé dans l'analyse du péricarde.

Penser à chercher un souffle d'insuffisance tricuspide chez les patients victimes de violent traumatisme thoracique.

Symptomatologie tardive de l'insuffisance tricuspide car longtemps bien tolérée.

VUES 4 CAVITÉS MONTRANT UNE DILATATION DES CAVITÉS DROITES
(VD : VENTRICULE DROIT, OD : OREILLETTE DROITE, VG : VENTRICULE GAUCHE).

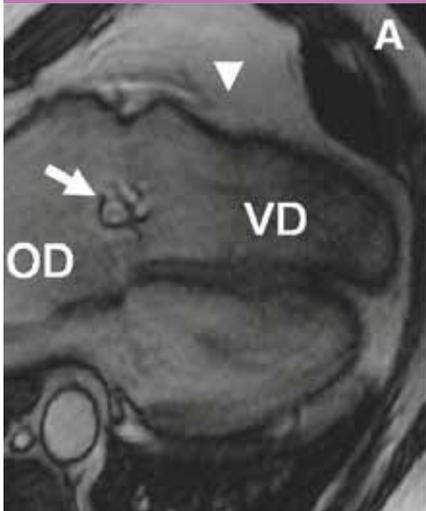


Figure A

L'IRM cardiaque montre une implantation normale de la valve tricuspide avec un aspect de prolapsus du feuillet antérieur (flèche). Une absence partielle du péricarde est également suspectée (tête de flèche).

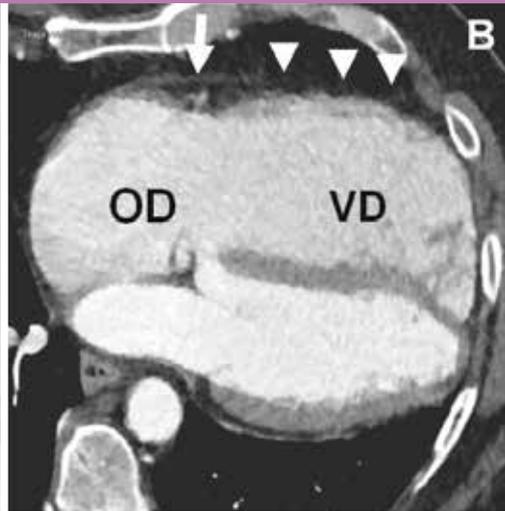


Figure B

Le scanner cardiaque confirme l'absence de péricarde dès la base des ventricules (têtes de flèche), alors qu'il est nettement visible à la base du cœur (flèche).

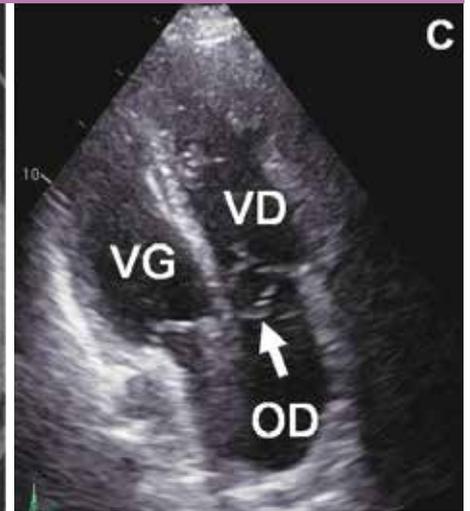


Figure C

Echocardiographie transthoracique (C) confirmant le prolapsus du feuillet antérieur de la valve tricuspide (flèche).

RÉFÉRENCES

1. Fracasso A, Pothén P, Gallucci V (1982) Tricuspid regurgitation caused by blunt chest trauma in association with pericardial agenesis: Surgical correction after eight years. *Thorax* 37:75-76
2. Higashikawa M, Nishio M, Kanamori T, Nakamura Y, Kinoshita M (1997) Traumatic tricuspid regurgitation associated with congenital partial pericardial defect. *Jpn Circ J* 61:358-360

Nous vous invitons à retrouver ce cas clinique ainsi que la séquence vidéo réalisée au cours de l'IRM cardiaque montrant le prolapsus de la valve tricuspide sur le site www.e-cordiam.fr



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

L'ÉNIGME ECG



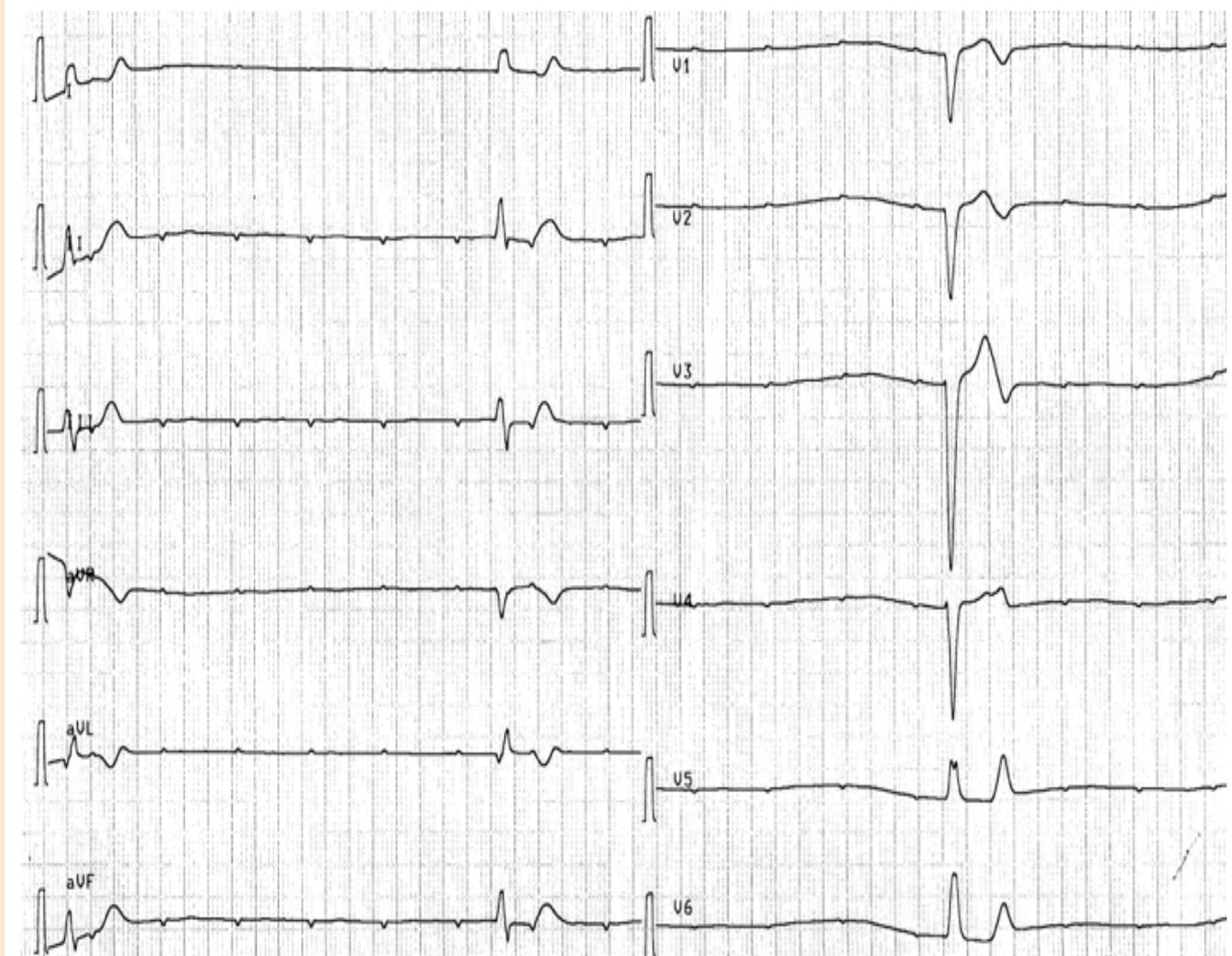
Jean-François Leclercq, Paris et Le Chesnay - jf_lecl@yahoo.fr

Un autre jour, le collègue d'USIC m'appelle car le SAMU lui avait adressé un patient pour tachycardie et bloc.

De fait, ce patient de 55 ans qui avait déjà eu des crises de tachycardie paroxystique, a appelé le 15 pour une tachycardie soutenue et mal tolérée.

Le médecin du SAMU après l'avoir perfusé lui avait injecté deux ampoules d'amiodarone. La tachycardie s'étant à peine ralentie, il a injecté ensuite une ampoule de vérapamil.

Il enregistre alors le tracé suivant du contrôle fréquentiel.

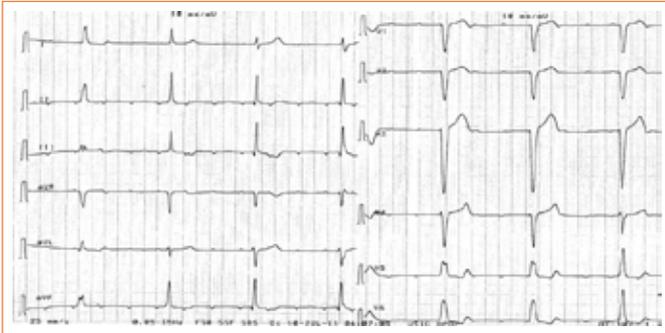


Quel est votre diagnostic ?

Quel traitement proposez-vous ?

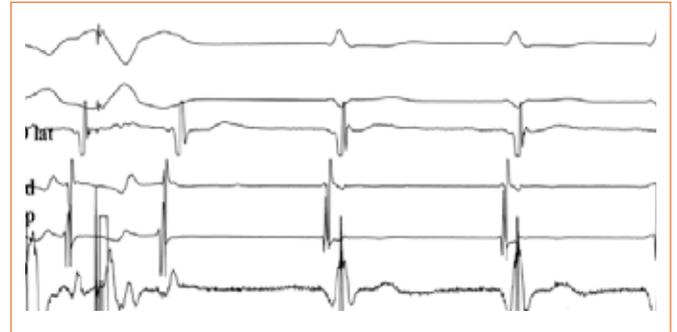
II Solution du quizz ECG

Sur le tracé, les oreillettes sont à 100 par minute, régulières, et les ventricules eux, sont fort lents... Les drogues ont induit un Bloc AV complet, mais n'ont pas stoppé la tachycardie, ils l'ont seulement ralentie. La preuve, le temps qu'on aille chercher de l'isoprénaline, on a le tracé suivant :

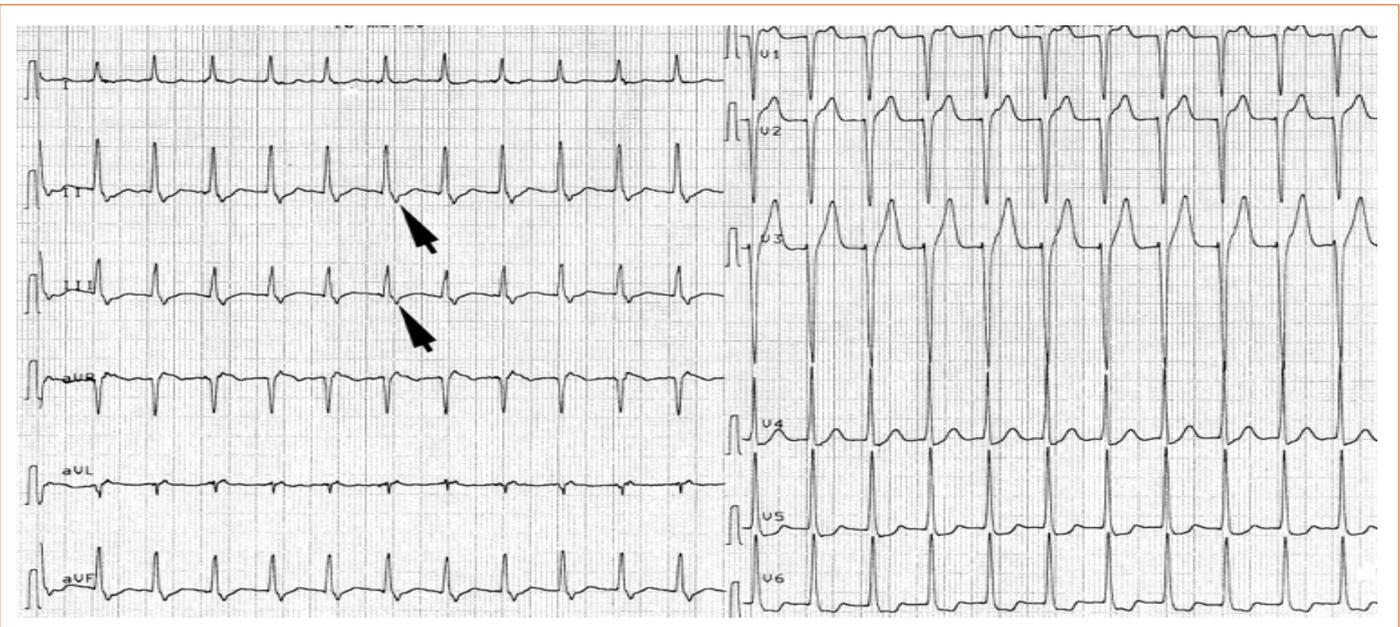


Avec des oreillettes à 140 bpm et un bloc 4/1. On voit que les dépolarisations auriculaires sont régulières et caudo-céphaliques, négatives en II, III, F, ainsi qu'en V5, V6. Elles sont très évocatrices d'une tachycardie réciproque nodale. Après quelques gouttes d'isoprénaline, on a le tracé suivant :

C'est celui d'une tachycardie réciproque nodale banale « slow-fast » descendant par la voie lente du nœud AV et remontant par la voie rapide, l'oreillette caudo-céphalique étant parfaitement visible à la fin du qrs. Sur mes conseils, le collègue après avoir clampé l'isuprel et attendu 10 minutes, a injecté une ampoule d'ATP qui a remis le patient en rythme sinusal. Le lendemain, on confirme le diagnostic, en déclenchant notamment le rythme réciproque par extrastimulation ventriculaire :



Et on supprime par radiofréquence la conduction dans la voie lente du nœud AV, de façon que le patient n'ait plus de raison de faire le 15...



LES LEÇONS À TIRER DE CE CAS CLINIQUE :

- Associer amiodarone et vérapamil n'est jamais une bonne idée.
- Un rythme réciproque nodal a un point de jonction inférieur du circuit haut situé, à l'intérieur d'un nœud AV, et une voie finale commune qui comprend une partie du nœud et le faisceau de His. On peut donc avoir dans certaines circonstances un bloc au niveau de cette voie finale commune, sans interruption du circuit de réentrée intra-nodal. C'est assez courant au démarrage d'une crise où l'on a souvent un bloc 2/1 sur quelques battements, puis la période réfractaire de la voie finale commune se raccourcit et la tachycardie devient 1/1.
- L'ablation par radiofréquence des tachycardies paroxystiques est le traitement de choix. Outre son intérêt médical, elle a un impact économique évident. Si le diagnostic et le traitement adéquat avaient été faits plus tôt chez ce patient, le coût aurait été bien moindre...

Quel rôle pour un double traitement antiagrégant prolongé après implantation de stents actifs ?

DAPT : Dual AntiPlatelet Therapy study

II Contexte et hypothèse :

La durée optimale du double traitement antiagrégant après pose d'un stent actif reste objet de débat. Plusieurs études ont cherché à vérifier l'innocuité d'un raccourcissement de la durée traditionnelle du double traitement (un an).

L'étude DAPT a évalué l'intérêt de la prolongation du traitement antiagrégant double au-delà d'un an chez des patients ayant été traités par une angioplastie avec un stent actif, en faisant l'hypothèse que la prolongation du double traitement permettrait de réduire le risque d'événements ischémiques à long terme, tout en étant non-inférieur au traitement de 12 mois pour le risque hémorragique.

II Critères d'inclusion

Patients ayant été traités par angioplastie, adhérents à leur traitement et n'ayant pas fait de complications dans l'année ayant suivi l'angioplastie. Dans l'analyse présentée, seuls les patients traités avec des stent actifs ont été étudiés. Plusieurs types de stents ont été utilisés (everolimus, zotarolimus, sirolimus, paclitaxel). Le traitement antiagrégant suggéré comprenait : aspirine (75-162 mg) et clopidogrel (75 mg) ou prasugrel (10 mg, ou 5 mg pour les patients de moins de 60 Kg).

II Plan de l'étude

Randomisation en double aveugle, entre aspirine et thiéno-pyridine (clopidogrel ou prasugrel, selon le traitement initialement prescrit lors de l'angioplastie) ou aspirine et placebo, pendant 18 mois (de 12 à 30 mois). Une stratification sur plusieurs paramètres a été mise en place (notamment sur le type de stent et le type de thiéno-pyridine utilisés).

A 30 mois, tous les patients ont été suivis pendant 3 mois supplémentaires pour rechercher un éventuel effet rebond à l'arrêt de la double antiagrégation.

II Critères de jugement

Co-critère principal d'efficacité :

- Thrombose de stent
- Événements cardiovasculaires majeurs (décès, infarctus ou AVC)

Critère principal de sécurité :

- Saignement modéré ou majeur selon la définition GUSTO

II Méthodologie statistique et taille de l'échantillon

Pour tenir compte du double critère primaire d'efficacité, les résultats sont considérés comme positifs si chacun des critères a une significativité < 0,05 ou si l'un des critères est significatif au seuil de 0,025. La taille de l'échantillon (9 800 patients) a été calculée sur la base d'un taux de 0,5 % de thromboses de stent et de 2,9 % d'événements cardiovasculaires majeurs dans le groupe placebo, pour un hazard ratio de 0,45 sur le premier critère d'efficacité et de 0,75 sur le second. L'hypothèse retenue pour le critère de sécurité était fondée sur un taux annuel de saignement de 1,9 %, avec une marge de non-infériorité de 0,8 %, aboutissant à une taille d'échantillon de 9 960 patients.

II Population

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS		
	Traitement par thiéno-pyridine prolongé (n=5020)	Placebo (n = 4 941)
Age moyen (années)	62 ± 10	62 ± 10
Femmes (%)	25	26
IMC (Kg/m²)	30.5 ± 5.8	30.6 ± 5.8
Diabète (%)	31	30
Tabagisme actif ou récent (%)	25	25
Indication de l'angioplastie		
STEMI	10	10
NSTEMI	15.5	15.5
Angor instable	17	17
Thiéno-pyridine		
Clopidogrel	65	65
Prasugrel	35	35
Type de stent		
Everolimus	47	48
Paclitaxel	27	27
Zotarolimus	13	13
Sirolimus	11,5	11
Plusieurs types	2	2
Nombre de vaisseaux traités	1.11 ± 0.33	1.12 ± 0.34
Nombre de stents	1.5 ± 0.7	1.5 ± 0.7
Lésions B2/C	43.5	43

II Résultats

Efficacité	DAPT	ASA	HR (IC 95 %)	P
Thrombose de stent	0,4 %	1,4 %	0,29 (0,17-0,48)	<0,001
Événement CV majeur	4,3 %	5,9 %	0,71 (0,59-0,85)	<0,001
Décès	2,0 %	1,3 %	1,36 (1,00-1,85)	0,05
Décès cardiaque	0,9 %	1,0 %	1,00 (0,66-1,52)	0,98
Décès non CV	1,0 %	0,5 %	2,23 (1,32-3,78)	0,002
Infarctus	2,1 %	4,1 %	0,47 (0,37-0,61)	<0,001
AVC (toute cause)	0,8 %	0,9 %	0,80 (0,51-1,25)	0,16
AVC hémorragique	0,3 %	0,2 %	1,20 (0,50 -2,91)	0,68

Sécurité	DAPT	ASA	Différence (%)	P
GUSTO modéré ou sévère	2,5 %	1,6 %	1,0 (0,4-1,5) %	0,001
GUSTO sévère	0,8 %	0,6 %	0,2 (-0,1-0,6) %	0,15

La prolongation du double traitement entraîne significativement moins d'événements ischémiques, mais provoque significativement plus d'événements hémorragiques ; la marge de non-infériorité pour les événements hémorragiques est dépassée (P de non-infériorité : 0,70). La mortalité totale est supérieure avec le double traitement prolongé, en raison d'une surmortalité non-cardiovasculaire, imputable notamment aux décès hémorragiques post-traumatiques et aux décès par cancer. Dans une analyse a posteriori des données, on constate cependant un déséquilibre entre les deux groupes à l'inclusion chez les patients décédés de cancer, avec plus de cancer diagnostiqués avant l'inclusion dans le groupe DAPT.

II Conclusion

La prolongation du double traitement antiagrégant (aspirine et thiénoxyridine au-delà d'un an) après la pose d'un stent actif diminue le risque de thrombose de stent et d'accidents cardiovasculaires graves, au prix d'un risque hémorragique accru. La mortalité cardiaque n'est pas modifiée et la mortalité non cardiovasculaire est augmentée chez les patients dont le traitement a été prolongé.

Nicolas Danchin



RÉACTION

Gérard HELFT, CHU-Pitié-Salpêtrière Paris

Double traitement antiagrégant après pose de stent : entre court ou long, le cœur balance ?

Les résultats de l'étude DAPT publiés par Mauri et collaborateurs ont montré qu'une bithérapie antiagrégante plaquettaire prolongée après la mise en place d'un stent coronaire actif réduit significativement le risque de thrombose de stents et d'événements cardio et cérébro-vasculaires majeurs au prix d'une augmentation significative du risque de saignement grave. Ils sont en apparence contradiction avec les plus petites études antérieures s'intéressant à cette question. En effet une méta-analyse récente de 4 études sur le sujet a conclu à l'absence d'intérêt de la prolongation de la bithérapie prolongée en terme d'événements thrombotiques et à un surcroît significatif d'hémorragies majeures.

Les résultats de l'Etude DAPT vont dans le même sens que les résultats de l'étude CHARISMA dont le sous-groupe des patients symptomatiques avait bénéficié d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire prolongée. Il n'en reste pas moins vrai que dans l'étude DAPT la mortalité toutes causes confondues est supérieure dans le groupe sous bithérapie (résultats à la limite de la significativité), en raison d'une augmentation de la mortalité non cardio-vasculaire. L'applicabilité des résultats de DAPT reste en questionnement. En effet il faut remarquer que sur les 25 682 patients inclus dans l'étude, 7 644

(33,4 %) étaient éligibles à la randomisation mais ne l'ont pas été par refus des médecins traitants, et/ou des patients. A-t-on sélectionné les patients les plus graves ? Dans DAPT, les stents actifs de première génération ont été utilisés dans plus d'un tiers des cas mais les résultats obtenus semblent indépendants du type de stent utilisé (pour ce qui concerne l'un des deux critères principaux à savoir la thrombose de stent, le deuxième critère la récurrence d'infarctus du myocarde étant il est vrai plus fréquente avec les stents de première génération).

Les études ISAR-SAFE et ITALIC ont abordé la question de la durée du traitement double d'une autre manière : est-il possible de raccourcir sans risque la durée classique (un an) de la double antiagrégation ? Les deux études arrivent à la même conclusion : le risque d'événement ischémique grave n'est pas augmenté si la durée de traitement est raccourcie à 6 mois.

Le débat n'est donc pas clos, tous les patients ne relèvent sans doute pas de la même durée de bithérapie antiagrégante plaquettaire après insertion d'un stent actif. L'individualisation de la durée du traitement anti-agrégant plaquettaire est certainement appropriée.

Peut-on arrêter la double antiagrégation 6 mois après implantation d'un stent actif ?

ISAR-SAFE : Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen trial : SAFETY and efficacy of 6 months dual antiplatelet therapy after DES

Contexte et hypothèse Une double antiagrégation est recommandée pendant un an après un syndrome coronaire aigu.

Chez les patients stables, la durée de la double antiagrégation après implantation d'un stent actif est débattue. ISAR-SAFE compare une durée de 6 mois à une durée de 12 mois

Critères d'inclusion Stent actif mis en place 6 mois auparavant, sans syndrome coronaire aigu depuis l'implantation, sans anticoagulant, sans maladie hémorragique ; exclusion des patients ayant eu un stent actif dans le tronc commun coronaire gauche.

Plan de l'étude Etude multicentrique (40 centres) avec randomisation en double aveugle, 6 mois après implantation d'un stent actif (aspirine + placebo versus aspirine + clopidogrel).

Critères de jugement Décès, infarctus, thrombose de stent, AVC, et hémorragie (TIMI majeure), 9 mois après randomisation.

Méthodologie statistique et taille de l'échantillon Population initialement prévue 6000 patients ; en raison des difficultés de recrutement, 4005 patients randomisés.

Population Age moyen 67 ans ; 19 % de femmes ; 25 % de diabétiques ; 32 % SCA ST- ; 8 % infarctus ST+ ; 10 % de stents actifs de première génération.

Critère principal (6 mois vs 12 mois)	1,5 % vs 1,6 %	HR 0,91 (0,55-1,50), P=0,70
Décès, infarctus, thrombose de stent, AVC	1,3 % vs 1,5 %	HR 0,87 (0,51-1,47), P=0,59
Hémorragies TIMI majeures ou mineures	0,3 % vs 0,7 %	HR 0,46 (0,18-1,21), P=0,12
Décès toutes causes	0,4 % vs 0,6 %	HR 0,66 (0,27-1,63), P=0,37

Conclusion L'arrêt de la double antiagrégation à 6 mois est non-inférieur à la poursuite du traitement pendant 6 mois supplémentaires.

Les événements cliniques sont peu fréquents dans cette population.

DÉCEMBRE 2014

ITALIC : Is There A Life for DES after discontinuation of Clopidogrel

Contexte et hypothèse Une double antiagrégation est recommandée pendant un an après un syndrome coronaire aigu. Chez les patients stables, la durée de la double antiagrégation après implantation d'un stent actif est débattue. ITALIC compare une durée de 6 mois à une durée de 24 mois pour la double antiagrégation.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Stent actif Xience® mis en place sans complication

Principaux critères d'exclusion : angioplastie primaire pour infarctus ST+, implantation d'un stent actif dans l'année précédente, nécessité d'anticoagulation orale ou traitement par abciximab, et exclusion des patients considérés comme mauvais répondeurs à l'aspirine (in vitro).

Plan de l'étude Etude multicentrique (70 centres) randomisée ouverte ; randomisation, après l'angioplastie initiale, entre une durée de traitement par aspirine + clopidogrel de 6 mois et une durée de 24 mois.

Critères de jugement Décès, infarctus, nouvelle revascularisation urgente du vaisseau cible, AVC, et hémorragie (critères TIMI), 12 mois après implantation des stents.

Méthodologie statistique et taille de l'échantillon

Population initialement prévue 2475 patients ; en raison des difficultés de recrutement, 2031 patients inclus, et 1850 patients randomisés.

Population Age moyen 62 ans ; 20 % de femmes ; 37 % de diabétiques ; 23 % SCA ST-.

Résultats Non-respect du protocole chez 221 patients du bras court (83 patients ayant poursuivi au-delà de 6 mois) et 49 patients du bras long.

Critère principal (court vs long)	1,6 % vs 1,5 %	HR 1,07 (0,52-2,22), P=0,85
Infarctus du myocarde	0,7 % vs 0,4 %	HR 1,50 (0,42-5,32), P=0,53
Hémorragies TIMI mineures	0,5 % vs 0,4 %	HR 1,00 (0,32-3,09), P=0,99
Décès toutes causes	0,9 % vs 0,8 %	HR 1,14 (0,41-3,15), P=0,80

Conclusion Après pose de stents actifs, hors angioplastie primaire, une politique de double antiagrégation de 6 mois est non-inférieure à une politique de double antiagrégation plus prolongée. Les événements cliniques sont peu fréquents dans cette population.

Nicolas Danchin

Première démonstration de l'intérêt clinique de l'association de l'ézétimibe à une statine, avec l'obtention d'une réduction drastique, mais bien tolérée, du LDL-cholestérol au décours d'un SCA.

IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)

II Contexte et objectifs

Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association d'ézétimibe et de simvastatine par rapport à la simvastatine seule, dans le contexte de syndromes coronaires aigus (SCA).

On connaît l'efficacité de cette association pour réduire les taux de LDL-cholestérol mais, jusqu'à présent, sans aucune preuve de son bénéfice clinique par rapport à la monothérapie.

II Plan de l'étude

Etude internationale, une quarantaine de pays (dont la France), randomisée en double aveugle. Elle a permis de randomiser 9077 patients pour recevoir de la simvastatine seule et 9067 pour recevoir l'association simvastatine 40 mg/j + ézétimibe (10 mg/j).

La posologie de simvastatine pouvait être doublée (80 mg/j) lorsque le LDL-cholestérol restait $\geq 0,80$ g/L, ce qui a été le cas chez 27% des patients du groupe simvastatine seule et de 6% de ceux du groupe traitement combiné. Les patients ont été suivis avec un recul allant jusqu'à 7 ans.

II Critères d'inclusion et critère principal d'évaluation

Patients hospitalisés dans les 10 jours précédents pour un SCA, stabilisé depuis. LDL entre 0,50 et 1,25 g/L en l'absence de traitement hypolipidémiant préalable et entre 0,50 et 1,00 g/L dans le cas contraire.

Survenue d'un des événements suivants : décès cardiovasculaires, IDM, AVC, angor instable justifiant une hospitalisation et revascularisation coronaire à partir du 30^{ème} jour suivant l'hospitalisation.

II Population

Age moyen de 64 ans, avec un quart de femmes et 32,7% de diabétiques. Un tiers avait un traitement hypolipidémiant préalable et le LDL-cholestérol était en moyenne à 0,95g/L.

Le SCA était un IDM avec sus-décalage de ST pour 29% des patients de chaque groupe. 88% ont eu une coronarographie et 70% une revascularisation percutanée.

II Résultats

Sur les paramètres lipidiques, la réduction a été plus importante de 0,17, 0,19 et 0,17 mg/L avec le traitement combiné, respectivement pour le LDL-cholestérol, le cholestérol total et les triglycérides. Sur la durée de l'étude la médiane des taux de LDL-cholestérol a été de 0,69 g/L avec la simvastatine seule et de 0,54 g/L avec le traitement combiné.

Un des événements du critère principal a été observé chez 34,7% des patients du groupe simvastatine (2742 événements) et 32,7% (2572 événements) de ceux du groupe combiné, soit un rapport de risque de 0,936 (ic à 95% 0,887 - 0,988) avec $p = 0,016$, ce qui correspond à 50 patients à traiter pour éviter un événement du critère principal (Figure 1).

La combinaison en critères secondaires de différents événements montre également une différence significative en faveur du traitement combiné (Figure 2).

Aucun effet sur la mortalité (globale ou cardiovasculaire) mais réduction significative du risque d'IDM (13%) et d'AVC ischémique (21%).

Le bénéfice observé sur le critère principal d'évaluation est particulièrement marqué et significatif chez les diabétiques, les femmes, les patients d'au moins 65 ans et ceux qui avaient déjà au préalable, un traitement hypolipidémiant.

Le bénéfice clinique du traitement est comparable que les patients aient ou non un traitement hypolipidémiant avant l'étude.

Les taux d'événements indésirables sont strictement comparables et bas dans les 2 groupes, en particulier sur les risques précédemment évoqués pour l'ézétimibe (notamment celui de cancer).

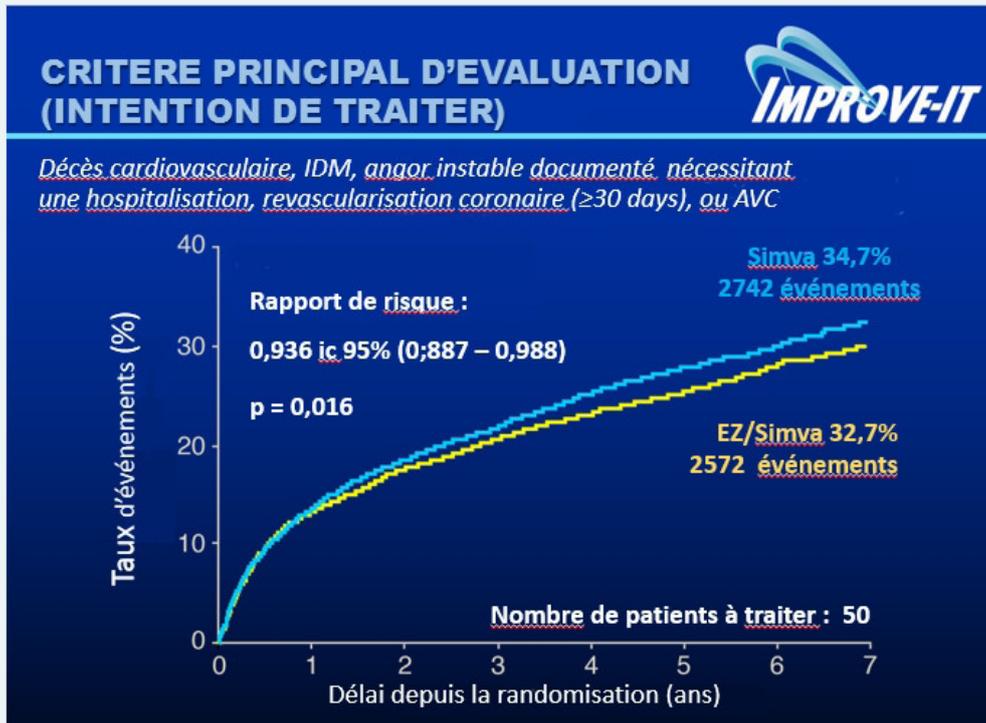


Figure 1
Etude IMPROVE-IT. D'après Ch Cannon et collaborateurs.

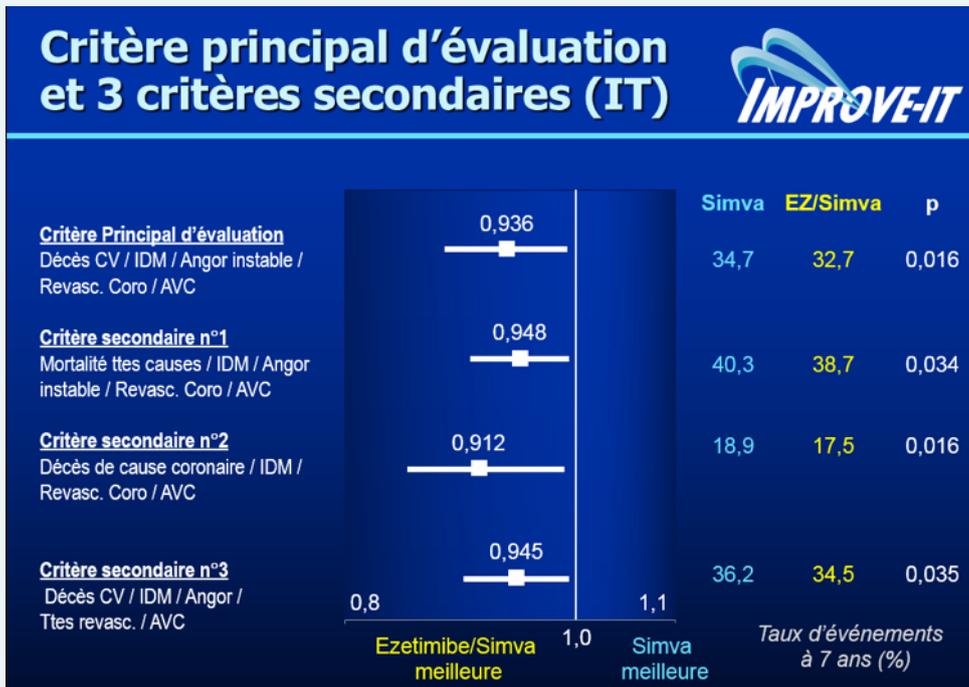


Figure 2
Etude IMPROVE-IT. D'après Ch Cannon et collaborateurs.

II Conclusion

Cet essai est le premier à apporter la preuve du bénéfice clinique d'un médicament hypolipidémiant utilisé en complément d'une statine.

La démonstration permet en outre de vérifier le bien-fondé (et la bonne tolérance) d'une réduction drastique du niveau de LDL-cholestérol.

Jean-Louis Gayet

Déjà 10 ans Double Action sur la synthèse hépatique et l'absorption intestinale du cholestérol



Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte non contrôlées de façon appropriée par une statine seule et le régime lorsque l'utilisation d'une association est appropriée. Un effet bénéfique d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

L'avenir en perspective



INEGY® 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, comprimé. PRESENTATION ET COMPOSITION (*) : ézétimibe (10 mg) ; simvastatine (20 mg ou 40 mg) ; lactose monohydraté. **INDICATIONS :** - **Hypercholestérolémie :** • INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée ; patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, ou patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. • INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires. Un effet bénéfique d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. - **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :** • INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérese des LDL). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (*) :** • Suivre un régime hypolipémiant adapté. • La posologie usuelle est 10/20 mg ou 10/40 mg une fois par jour le soir. • La posologie doit être individualisée (si nécessaire, ajustements à intervalles d'au moins 4 semaines). • En association à une résine échangeuse d'ions, INEGY sera pris soit ≥ 2 h avant ou ≥ 4 h après. • En association avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil ou du diltiazem, la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/20 mg/j. • Enfants et adolescents : le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste. Adolescents ≥ 10 ans : la dose initiale recommandée est de 10/10 mg une fois par jour le soir (non disponible). La posologie recommandée est de 10/10 mg jusqu'à la dose maximale de 10/40 mg par jour. Non recommandé chez l'enfant ≤ 10 ans. • Insuffisant rénal modéré à sévère : prudence pour des posologies supérieures à 10 mg/20 mg/j. C.T.J. : 1,71 € à 1,82 € (INEGY 10 mg/20 mg), 1,89 € à 2,01 € (INEGY 10 mg/40 mg). **CONTRE-INDICATIONS :** • Hypersensibilité à l'ézétimibe, à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament. • Grossesse et allaitement. • Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexplicable des transaminases sériques. • Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, érythromycine, clarithromycine, télicyclomycine, inhibiteurs de protéase du VIH [tel que nelfinavir] et néfazodone). • Administration concomitante de gemfibrozil, de ciclosporine ou de danazol. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI (*) :** - Des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Informer les patients du risque d'atteinte musculaire. Doser la CPK : • avant le début du traitement chez les patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse • pendant le traitement chez tout patient présentant des symptômes musculaires. Arrêter le traitement si une atteinte musculaire est suspectée. Surveiller étroitement les patients sous acide fusidique, et suspendre éventuellement le traitement. - Des tests hépatiques doivent être pratiqués avant le début du traitement et ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. - Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou de prise de fibrates. - Prudence en cas de prise d'AVK ou de fluidione. - Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés ; en cas de suspicion interrompre le traitement par statine. - En raison de la présence de lactose, utilisation déconseillée en cas d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS (*) :** - **Associations contre-indiquées :** • Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, érythromycine, clarithromycine, télicyclomycine, inhibiteurs de protéase du VIH (tel que nelfinavir), néfazodone, ciclosporine, danazol, gemfibrozil. - **Associations nécessitant des précautions d'emploi :** • cholestyramine • niacine • amiodarone • vérapamil • diltiazem • amlodipine • acide fusidique • anticoagulants oraux • jus de pamplemousse. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT (*) :** INEGY est contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES (*) :** des étourdissements ont été rapportés. **EFFETS INDESIRABLES (*) :** céphalées, douleurs abdominales, diarrhée, myalgies, fatigue, constipation, nausées, pancréatite, hépatite/icctère, myopathie/rhabdomyolyse, réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, anaphylaxie, angio-œdème, thrombocytopénie, lithiase biliaire, cholécystite, augmentation des transaminases et des CPK, dépression, insomnie, pneumopathie interstitielle. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (*) :** Classe pharmaco-thérapeutique : **inhibiteurs de l'HMG - CoA réductase en association à d'autres agents hypolipémiants. Code ATC : C10BA02.** **DONNEES ADMINISTRATIVES :** Liste I - **INEGY 10 mg/20 mg :** • A.M.M. 34009 369 613 7 1 : boîte de 30 cps (2005, rév. 25.10.2012) ; Prix : 54,52 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 34009 390 956 7 7 : boîte de 90 cps (2005, rév. 25.10.2012) ; Prix : 154,09 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 34009 567 138 3 7 : boîte de 50 cps (2005, rév. 25.10.2012) ; Conditionnement exclusivement hospitalier - Agréé Collect. - **INEGY 10 mg/40 mg :** • A.M.M. 34009 369 616 6 1 : boîte de 30 cps (2005, rév.25.10.2012) ; Prix : 60,24 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 34009 390 957 3 8 : boîte de 90 cps (2005, rév.25.10.2012) ; Prix : 170,31 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 34009 567 140 8 7 : boîte de 50 cps (2005, rév.25.10.2012) ; Conditionnement exclusivement hospitalier - Agréé Collect. **TITULAIRE DE L'A.M.M. :** MSD-SP LTD - Hertford Road, Hoddesdon - HERTFORDSHIRE EN11 9BU - Royaume-Uni. **EXPLOITANT :** MSD France - 34, avenue Léonard de Vinci - 92400 Courbevoie - Information médicale : 01 80 46 40 40. *Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site internet de l'ansm, <http://www.ansm.sante.fr>

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site www.medicaments.gouv.fr



14/01/160371679/PM012 - CARB-1104596-0002 - Mars 2014



Michel FARNIER, Dijon

Les résultats d'IMPROVE-IT sont d'une logique implacable !

On sait désormais que l'ézétimibe bloque, au niveau intestinal, l'entrée du cholestérol en agissant sur une protéine pariétale, la NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like protein 1*). Lorsqu'on associe l'ézétimibe à une statine, on épure de façon beaucoup plus importante le LDL-cholestérol tout en augmentant le nombre des récepteurs spécifiques.

Jusqu'à un passé très récent, nous ne savions pas encore si des données génétiques pouvaient étayer ce mécanisme d'action. Par contre, on savait que, quelles que soient les protéines impliquées dans la régulation des récepteurs des LDL-cholestérol, tous les polymorphismes qui tendent à abaisser les taux de cholestérol sanguin abaissent systématiquement le risque coronarien. Or, cette semaine juste avant, et au moment même de ce congrès de l'AHA 2014, sont parues deux études

portant précisément sur les polymorphismes des protéines intestinales qui contribuent à l'abaissement du LDL-cholestérol.

Ces études ont notamment permis de mettre en évidence qu'un polymorphisme qui diminue, de façon chronique, seulement de 0,12 g/L le LDL-cholestérol abaisse de moitié le niveau de risque coronarien pendant toute la vie.

On peut donc désormais dire que la génétique est en accord avec les résultats cliniques.

Il n'y avait aucune raison pour que l'étude IMPROVE-IT ne soit pas positive et nous avons désormais tous les arguments épidémiologiques, mécanistiques et maintenant cliniques pour dire que le mécanisme d'action d'ézétimibe est valide tout en restant à utiliser essentiellement avec les statines.



François SCHIELE, Besançon

Tolérance validée de l'ézétimibe pour un LDL-cholestérol toujours plus bas.

A première vue, l'étude IMPROVE-IT pourrait n'être considérée que comme une étude d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ézétimibe. En fait, elle a d'abord été conçue pour tester l'efficacité clinique d'un abaissement majeur au-dessous de 0,70 g/L du LDL-cholestérol. Déjà, les résultats de cette étude sont très rassurants puisqu'une telle réduction du LDL-cholestérol (< 0,70 g/L, en moyenne 0,55 g/l dans le groupe simvastatine + ézétimibe) a été parfaitement tolérée. Surtout, du point de vue de notre pratique quotidienne, ceci lève l'ambiguïté née, il y a quelques années, avec l'étude ENHANCE. Cette dernière semblait indiquer que si l'ézétimibe était très efficace pour abaisser les taux de LDL-cholestérol il n'y avait pas pour autant de bénéfice sur l'évolution de l'épaisseur intima-média, qui était le critère principal d'évaluation. IMPROVE-IT, avec ses 18 000 malades et ses 6 ans de recul ne démontre certes pas de réduction de mortalité mais une réduction de 13% des IDM et de 20% AVC. Ajoutés à la réduction significative du critère combiné, ces données indiquent un bénéfice sur des critères assez durs et il faudra en tenir compte pour le traitement futur de nos patients. Cette étude vient

conforter ceux, dont je fais partie, qui ont dit jusqu'à présent que, dans les suites d'un SCA, il faut traiter avec de fortes doses de statines dans le but d'abaisser le niveau de LDL-cholestérol au-dessous de 0,70 g/L, un objectif largement satisfait avec 0,55 g.

Pour d'autres malades pour lesquels j'utilise l'ézétimibe, quand ils ne sont pas à l'objectif malgré un traitement par statine à dose maximale, il y avait une incertitude sur une possible augmentation du risque de cancer.

Avec IMPROVE-IT, le signal sur la tolérance est très fort et permet d'écarter ce risque cancer qui n'a donc pas été confirmé avec la comparaison de 9000 malades sous ézétimibe et 9000 sous placebo. Si on veut appliquer les résultats de l'étude en routine, tous nos malades ne sont pas éligibles à cette stratégie.

Seuls le sont ceux qui sont sous une dose de statine modérée, ni très intense ni minime, et déjà proches de la cible de 0,70 g/L. Si on ajoute de l'ézétimibe on verra un bénéfice au bout de 6 ans mais si on regarde bien les courbes de survie elles divergent déjà au bout de 2 ans et on a probablement un bénéfice clinique significatif dès la 3^{ème} ou 4^{ème} année.

Demain, notre connaissance approfondie des dyslipidémies nous poussera à voir plus loin...



Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte non contrôlées de façon appropriée par une statine seule et le régime lorsque l'utilisation d'une association est appropriée. Un effet bénéfique d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.



L'avenir en perspective

INEGY® 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, comprimé. PRESENTATION ET COMPOSITION (*) : ézétimibe (10 mg) ; simvastatine (20 mg ou 40 mg) ; lactose monohydraté. **INDICATIONS :**

- **Hypercholestérolémie :** • INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, ou patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.
- INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires. Un effet bénéfique d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.
- **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :** • INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérase des LDL).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (*) : • Suivre un régime hypolipidémiant adapté. • La posologie usuelle est 10/20 mg ou 10/40 mg une fois par jour le soir. • La posologie doit être individualisée (si nécessaire, ajustements à intervalles d'au moins 4 semaines). • En association à une résine échangeuse d'ions, INEGY sera pris soit ≥ 2 h avant ou ≥ 4 h après. • En association avec de l'amiodarone, de l'amlopipine, du vérapamil ou du diltiazem, la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/20 mg/j. • Enfants et adolescents : le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste. Adolescents ≥ 10 ans : la dose initiale recommandée est de 10/10 mg une fois par jour le soir (non disponible). La posologie recommandée est de 10/10 mg jusqu'à la dose maximale de 10/40 mg par jour. Non recommandé chez l'enfant ≤ 10 ans. • Insuffisant rénal modéré à sévère : prudence pour des posologies supérieures à 10 mg/20 mg/j. C.T.J. : 1,71 € à 1,82 € (INEGY 10 mg/20 mg), 1,89 € à 2,01 € (INEGY 10 mg/40 mg). **CONTRE-INDICATIONS :** • Hypersensibilité à l'ézétimibe, à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament. • Grossesse et allaitement. • Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques. • Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, érythromycine, clarithromycine, télicyclomycine, inhibiteurs de protéase du VIH [tel que nelfinavir] et néfazodone). • Administration concomitante de gemfibrozil, de ciclosporine ou de danazol. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI (*) :** - Des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Informer les patients du risque d'atteinte musculaire. Doser la CPK : • avant le début du traitement chez les patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse ; • pendant le traitement chez tout patient présentant des symptômes musculaires. Arrêter le traitement si une atteinte musculaire est suspectée. Surveiller étroitement les patients sous acide fusidique, et suspendre éventuellement le traitement. - Des tests hépatiques doivent être pratiqués avant le début du traitement et ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. - Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou de prise de fibrates. - Prudence en cas de prise d'AVK ou de fluindione. - Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés ; en cas de suspicion interrompre le traitement par statine. - En raison de la présence de lactose, utilisation déconseillée en cas d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS (*) :** - **Associations contre-indiquées :** • Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, érythromycine, clarithromycine, télicyclomycine, inhibiteurs de protéase du VIH (tel que nelfinavir), néfazodone, ciclosporine, danazol, gemfibrozil. - **Association déconseillée :** • Autres fibrates. - **Associations nécessitant des précautions d'emploi :** • cholestyramine • niacine • amiodarone • vérapamil • diltiazem • amlodipine • acide fusidique • anticoagulants oraux • jus de pamplemousse. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT (*) :** INEGY est contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES (*) :** des étourdissements ont été rapportés. **EFFETS INDESIRABLES (*) :** céphalées, douleurs abdominales, diarrhée, myalgies, fatigue, constipation, nausées, pancréatite, hépatite/ictère, myopathie/rhabdomyolyse, réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, anaphylaxie, angio-œdème, thrombocytopénie, lithiase biliaire, cholécystite, augmentation des transaminases et des CPK, dépression, insomnie, pneumopathie interstitielle. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (*) :** Classe pharmaco-thérapeutique : **inhibiteurs de l'HMG - CoA réductase en association à d'autres agents hypolipémiants. Code ATC : C10BA02.** **DONNEES ADMINISTRATIVES :** Liste I - **INEGY 10 mg/20 mg :** • A.M.M. 34009 369 613 7 1 : boîte de 30 cps (2005, rév. 25.10.2012) ; Prix : 54,52 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 34009 390 956 7 7 : boîte de 90 cps (2005, rév. 25.10.2012) ; Prix : 154,09 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 34009 567 138 3 7 : boîte de 50 cps (2005, rév. 25.10.2012) ; Conditionnement exclusivement hospitalier - Agréé Collect. - **INEGY 10 mg/40 mg :** • A.M.M. 34009 369 616 6 1 : boîte de 30 cps (2005, rév.25.10.2012) ; Prix : 60,24 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 34009 390 957 3 8 : boîte de 90 cps (2005, rév.25.10.2012) ; Prix : 170,31 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 34009 567 140 8 7 : boîte de 50 cps (2005, rév.25.10.2012) ; Conditionnement exclusivement hospitalier - Agréé Collect. **TITULAIRE DE LA M.M. :** MSD-SP LTD - Hertford Road, Hoddesdon - HERTFORDSHIRE EN11 9BU - Royaume-Uni. **EXPLOITANT :** MSD France - 34, avenue Léonard de Vinci - 92400 Courbevoie - Information médicale : 01 80 46 40 40. *Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site internet de l'ansm, <http://www.ansm.fr>

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site www.medicaments.gouv.fr



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

10 numéros/an + Accès Internet illimité

www.e-cordiam.fr



ABONNEMENT À LA REVUE CORDIAM

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

Contactez-nous : www.e-cordiam.fr - Tél. : 01 47 22 52 20 - FAX : 01 46 41 05 21 - cordiam-abo@impact-medicom.com

RAISON SOCIALE : _____

CIVILITE : _____

NOM : _____

PRENOM : _____

PRATIQUE : HOSPITALIÈRE LIBÉRALE

AUTRE SPÉCIALITÉ : _____

EMAIL* : _____

N°RPPS* : _____

N°ADELI* : _____

ÉTUDIANT : joindre une copie de la carte étudiant

ADRESSE : _____

CP : _____

VILLE : _____

TÉL. : _____

FAX : _____

* Informations obligatoires

OFFRE DE LANCEMENT

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

MÉDECIN : **28€ au lieu de 49€**

ÉTUDIANT : **18€ au lieu de 30€**

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

VOTRE RÈGLEMENT PAR :

CHÈQUE à l'ordre d'IMPACT MEDICOM

Carte bancaire Visa

N° : _____

Date d'expiration : _____

N°CW : _____ (3 derniers chiffres au dos de votre carte bancaire)

OUI Je m'abonne avec un abonnement à _____ €

DATE :

SIGNATURE :

Evaluation de l'influence du scanner coronaire sur les stratégies diagnostiques et le pronostic cardiaque des diabétiques en prévention primaire.

FACTOR-64

II Contexte et hypothèse

Chez les diabétiques, l'importance des complications cardiaques sur le pronostic ainsi que le caractère longtemps asymptomatique de la maladie coronaire ont depuis longtemps incité à mettre en œuvre, de façon précoce, les moyens de dépistage des premiers indices de la présence de lésions coronaires. Or, les différences de sensibilité et/ou de spécificité des méthodes non-invasives disponibles en limitent la valeur diagnostique et prédictive. Si le coroscaner, apporte des informations importantes, à la fois sur la présence, le degré et l'extension d'éventuelles lésions coronaires, on ne sait pas si ces données peuvent permettre de changer l'approche diagnostique et entraîner des décisions thérapeutiques susceptibles d'améliorer le pronostic des patients. L'objectif de l'étude FACTOR-64 était de vérifier si les stratégies thérapeutiques induites par la découverte de lésions en coroscaner (calcifications ou imagerie contrastée), dans le cadre d'un dépistage systématique est susceptible d'influencer le pronostic des diabétiques de type I et II.

II Critères d'inclusion

Diabétiques depuis 3 à 5 ans (selon âge et sexe), avec traitement antidiabétique ≥ 1 an et exempts de symptômes de toute maladie coronaire.

II Plan de l'étude

Randomisation (1 :1) pour une prise en charge, soit orientée sur les résultats du scanner, soit conforme aux recommandations du moment. La stratégie diagnostique préconisée en fonction des résultats du coroscaner est présentée dans le tableau I.

Type de lésion(s) diagnostiquée(s)	Stratégie diagnostique complémentaire
Sténose sévère (≥70%) dans au moins une artère coronaire proximale.	Indication de coronarographie.
Sténose modérée (toute sténose de 50%-90% ou score Ca > 100).	Imagerie de stress suivie par une coronarographie en cas d'identification d'une ischémie myocardique cliniquement significative.
Sténose légère (toute sténose de 10%-49% ou score Ca entre 10 et 100) Ou Normal : aucune sténose ≥ 10% nulle part et score Ca ≤ 10.	Pas d'indication d'exploration d'imagerie supplémentaire.

Tableau 1

Les patients de la catégorie « normal » étaient invités à poursuivre le traitement antidiabétique habituel et les autres avec lésions significatives plus ou moins sévères invités à une prise en charge drastique de leurs facteurs de risque cardiovasculaires.

Pour les premiers les objectifs de HbA1c, LDL-cholestérol et PAS étaient respectivement <7,0%, <1,00g/L et < 130 mm Hg tandis que pour les seconds ils étaient respectivement, <6,0%, < 0,70 g/L (avec HDL > 0,50 g/L et triglycérides < 1,50 g/L) et < 120 mm Hg et un renforcement des conseils hygiéno-diététiques. Le critère principal regroupait mortalité toutes causes, IDM non mortel ou hospitalisation pour angor instable.

II Méthodologie statistique

La randomisation des 900 patients a permis de comparer en intention de traiter 447 patients n'ayant pas eu de scanner et 452 qui l'ayant eu. Une incidence annuelle de 8% était prévue pour la survenue du critère principal d'évaluation.

II Population

Ces diabétiques (88% de diabétiques de type 2 avec une ancienneté moyenne d'une douzaine d'années) avaient un âge moyen de 61,5 ans, à peine plus de la moitié d'hommes, un IMC à 33 kg/m², 43 % étaient sous insuline, 1 fois sur 2 en monothérapie et les trois-quarts étaient sous statines. Leur HbA1c était à 7,5% et leur LDL-cholestérol à 0,87 g/L.

II Résultats

Sur 395 scanners (87,4%), 59 patients (14,9%) ont eu un seul score calcique, deux patients (0,5%) un seul angioscanner et 334 (84,6%) ont eu les deux. Les résultats sont présentés dans le tableau II. Sur la base de ces résultats 118 patients se sont vus proposer un traitement standard (29,9%) et 277 (70,1%) un traitement agressif. Une comparaison des stratégies diagnostiques et thérapeutiques respectives des deux groupes est présentée dans le tableau III où l'on peut voir qu'en dépit des procédures initiales réalisées sur la base du protocole dans un seul groupe les taux sont relativement comparables en cours de suivi et d'apparition de nouveaux symptômes.

CONGRÈS

Score calcique			Plus haut degré de sténose observé		
Classe	n=	%	Classe	n=	%
0-100	140	35,6%	Aucune	105	31,3%
11-100	93	23,7%	Légère	155	46,1%
>100	160	40,7%	Modérée	40	11,9%
			Sévère	36	10,7%

Tableau II Résultats du scanner

		Sans scanner systématique	Avec scanner systématique
Imagerie de stress	Prévu au protocole	-	61 (13,5%)
	Pour symptômes	89 (19,9%)	72 (15,9%)
	Total	89 (19,9%)	133 (29,4%)
Coronaro-graphie diagnostique	Prévu au protocole	-	36 (8,0%)
	Pour symptômes	23 (5,1%)	24 (5,3%)
	Total	23 (5,1%)	60 (13,3%)
Angioplastie percutanée	Prévu au protocole	-	19 (14,2%)
	Pour symptômes	8 (1,8%)	8 (1,8%)
	Total	8 (1,8%)	27 (6,0%)
Pontage aorto-coronaire	Prévu au protocole	-	7 (1,5%)
	Pour symptômes	6 (1,3%)	6 (1,3%)
	Total	6 (1,3%)	13 (2,9%)

Tableau III Stratégies diagnostiques et thérapeutiques

Avec un recul moyen de $4,0 \pm 1,7$ ans aucune différence n'a été constatée sur le critère principal d'évaluation observé chez 34 patients du groupe qui n'a pas eu de scanner (7,6% soit 1,9% par an) et chez 28 de ceux du groupe qui en a eu un (6,2% soit 1,6% par an) ; $p = 0,38$. Ce résultat sur le critère combiné reflète l'absence de différence sur chacune de ses trois composantes. Aucune différence n'est non plus observée sur les critères secondaires qu'il s'agisse des critères composés ou de chacune de leurs composantes.

II Conclusion

Cette étude n'a donc pas démontré de bénéfice clinique à réaliser un scanner cardiaque systématique pour le dépistage d'une maladie coronaire infra clinique. Ce résultat négatif doit être rapproché du relativement bon contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, tant avant l'étude (données basales) qu'au cours de son suivi. Celui-ci explique probablement le faible taux annuel des événements puisqu'avec moins de 2% dans chaque groupe on est loin des 8% qui avaient été anticipés pour le calcul du nombre de patients à inclure.



RÉACTION

Patrick HENRY, CHU Lariboisière, Paris

FACTOR-64

En dépit des efforts diagnostiques et thérapeutiques déployés, les diabétiques restent aujourd'hui encore, exposés à une importante surmortalité cardiovasculaire. Le dépistage des patients à plus haut risque, pour leur proposer une prise en charge renforcée, a donné lieu à de multiples tentatives avec des résultats généralement décevants. L'évaluation des conséquences pronostiques du dépistage systématique d'anomalies coronaires en coroscaner est une approche intéressante puisqu'elle pourrait contourner les limites de l'épreuve d'effort et constituer une bonne alternative aux autres épreuves de stress.

En prévention primaire, chez des diabétiques de type 2, les investigateurs de l'étude DIAD avaient trouvé, par scintigraphie myocardique fonctionnelle à l'adénosine, une ischémie myocardique silencieuse chez plus d'un patient sur cinq, non identifiables par les facteurs de risque classiques. Avec près de 5 ans de recul, le taux d'événements de la cohorte a été bas, sans différence entre les groupes, avec ou sans ischémie silencieuse. Les patients de l'étude FACTOR-64 étaient aussi à faible risque cardiovasculaire. Il s'agissait de diabétiques des deux types sans le moindre antécédent vasculaire, avec une ancienneté du diabète courte (< 5 ans) et très peu de facteurs de risque classiques. Une particularité de cette étude était la sévérité des objectifs préconisés puisque, même dans le groupe sans lésions coronaires significatives, elle va au-delà des recommandations actuelles : elle s'explique par l'antériorité du protocole par rapport à l'évolution relativement récente des recommandations.

La rigueur de la classification des lésions (sévères, modérées ou légères), tant sur la base du score calcique que de la sévérité des lésions coronaires mérite d'être soulignée. Seuls les patients qui avaient un score calcique ≤ 10 et des lésions sténosantes à moins de 10% n'ont pas été soumis à la stratégie la plus agressive. Le critère principal composite comportait à côté de la mortalité toutes causes et des IDM non mortels, les hospitalisations pour angor instable qui n'est pas un critère solide. L'algorithme de sélection des patients (flow-chart) montre bien que les patients finalement inclus sont des patients sélectionnés qui ne reflètent qu'une petite partie de ceux vus en pratique quotidienne.

Les résultats du scanner montrent que 60% des patients avaient un risque bas sur la base d'un score calcique ≤ 100 . On attend d'avoir une distribution plus précise de ceux qui avaient un score calcique > 100 en particulier > 300 ou > 400 (un risque réellement important). Cependant, la proportion de patients avec sténose sévère au coroscaner ($\geq 70\%$) était de 10%. Finalement, la comparaison du pronostic de ces patients en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée dans l'un ou l'autre des 2 groupes montre que le coroscaner systématique chez ces patients à faible risque ne change pas grand-chose.

En somme, nous retiendrons surtout que, dans l'étude FACTOR-64 le coroscaner n'a pas apporté la preuve de son caractère discriminatoire en termes de pronostic ultérieur, surtout parce qu'il s'agissait d'une population à bas risque d'événements. On peut aussi s'interroger sur la pertinence actuelle des objectifs thérapeutiques. Il n'en reste pas moins que dans notre pratique, le coroscaner occupe une place croissante pour la prise en charge du risque cardiovasculaire des diabétiques mais surtout lorsque ce risque est plus élevé que dans cette étude.

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

SEVIKAR®

Olmésartan médoxomil - amlodipine
Comprimé pelliculé

20 mg / 5 mg

40 mg / 5 mg

40 mg / 10 mg

3
dosages

Une solution synergique pour plus de puissance

SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg et 40 mg/10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.**

Olmésartan médoxomil 20 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine), olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) ou olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg (13,888 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) par comprimé pelliculé.

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

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

Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour. **Adultes.** Un comprimé par jour. SEVIKAR® 20 mg/5 mg, comprimé pelliculé : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls. SEVIKAR® 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 20 mg/5 mg. SEVIKAR® 40 mg/10 mg, comprimé pelliculé : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 40 mg/5 mg. Adaptation progressive de la dose de chacun des composants recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. **Sujets âgés (65 ans et plus).** **Insuffisance rénale.** **Insuffisance hépatique.** **Population pédiatrique.** **Mode d'administration.** **Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse. Insuffisance hépatique sévère et obstruction des voies biliaires. En raison de la présence d'amlodipine, SEVIKAR® est également contre-indiqué chez les patients présentant : une hypotension sévère, un choc (y compris un choc cardiogénique), une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade), une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë.

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

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

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



**BIENTÔT
DISPONIBLE**
Non remboursable à la date
du 18/07/2014 (demande
d'admission à l'étude)

forxiga[®]

(dapagliflozine)

1^{er} inhibiteur du SGLT-2 *[▲]

Une nouvelle approche thérapeutique

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique définie dans l'avis de la commission de transparence en date du 23 avril 2014 - www.has-sante.fr

* AMM européenne en date du 12/11/2012.

▲ SGLT-2 : co-transporteur Sodium-Glucose de type 2.

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

FORXIGA[™] 10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION*** : Dapagliflozine (sous forme de propylène glycol) : 10 mg/comprimé. Excipient à effet notoire : lactose anhydre. **FORME PHARMACEUTIQUE*** : Comprimé pelliculé. **DONNÉES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en : **Monothérapie** : Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. **Association thérapeutique** : En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques pour les données disponibles sur les différents associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : **En monothérapie et en association** : avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. En association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline (exemple sulfamides hypoglycémisants), une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m²). Aucun ajustement de la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg. **Sujets âgés (≥ 65 ans)** : Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte. Traitement non recommandé chez les patients âgés de 75 ans et plus. **Population pédiatrique (moins de 18 ans)** : Ne pas utiliser. **Mode d'administration** : Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients*. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** : Forxiga ne doit pas être utilisé chez les diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. **Insuffisance rénale** : Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr < 60 ml/min ou TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga n'a pas été étudié dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min ou TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ou d'une insuffisance rénale terminale (ESRD). Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit : • Avant l'initiation de la dapagliflozine et au moins une fois par an après ; • Avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement après ; • Pour une fonction rénale proche d'une insuffisance rénale modérée, au moins 2 à 4 fois par an. Si la fonction rénale diminue telle que ClCr < 60 ml/min ou TFGe < 60 ml/min/1,73 m², le traitement par dapagliflozine devra être interrompu. **Insuffisance hépatique** : Expérience limitée. L'exposition à la dapagliflozine est augmentée lors d'insuffisance hépatique sévère. **Patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique** : L'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse ou qui présentent une déplétion volémique, par exemple en raison d'une maladie aiguë (telle qu'une maladie gastro-intestinale). Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients avec une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés. Pour les patients recevant la dapagliflozine, en cas de conditions intercurrentes qui peuvent entraîner une déplétion volémique, une surveillance attentive de l'état d'hydratation et des électrolytes est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par dapagliflozine est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion. **Infections des voies urinaires** : L'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection des voies urinaires. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg en comparaison au placebo dans une analyse poolée d'études jusqu'à 24 semaines ; une interruption temporaire de la dapagliflozine doit donc être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire. **Patients âgés** : Les mêmes recommandations que celles pour la fonction rénale s'appliquent comme à tous les autres patients. L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était des élévations de la créatininémie, la majorité de celles-ci étaient transitoires et réversibles. L'initiation d'un traitement par dapagliflozine chez les patients âgés de 75 ans et plus n'est pas recommandée (expérience clinique limitée). **Insuffisance cardiaque** : Expérience limitée chez les patients de classe NYHA I-III. Aucune étude clinique chez des patients de classe NYHA III-IV. **Utilisation chez les patients traités par pioglitazone non recommandée par précaution** : bien qu'une relation de cause à effet entre la dapagliflozine et le cancer de la vessie soit peu probable. **Augmentation de l'hématocrite** : Une attention particulière est recommandée chez les patients avec un hématocrite déjà élevé. **Associations thérapeutiques non étudiées** : La dapagliflozine n'a pas été étudiée en association avec les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide 1). **Bilan urinaire** : En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant Forxiga auront un test de glucose urinaire positif. **Lactose** : Les comprimés contiennent du lactose anhydre. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase, ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET**

AUTRES FORMES D'INTERACTIONS* : **Diurétiques** : la dapagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension. **Insuline et sécrétagogues d'insuline** : une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine. **Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine** : la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'est pas modifiée par la metformine, la pioglitazone, la sitagliptine, le glimépiride, le voglibose, l'hydrochlorothiazide, le bumétanide, le valsartan ou la simvastatine. La coadministration de la dapagliflozine avec la rifampicine ou l'acide méfenamique a modifié l'exposition systémique de la dapagliflozine mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu. **Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments** : la dapagliflozine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine, de la pioglitazone, de la sitagliptine, du glimépiride, de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan, de la digoxine ou de la warfarine ou les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par l'INR. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée cliniquement significative. **GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FECONDITE*** : **Grossesse / Allaitement** : Le traitement doit être interrompu dès la découverte d'une grossesse. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES*** : Risque d'hypoglycémie lorsque la dapagliflozine est administrée en association avec des sulfamides hypoglycémisants ou de l'insuline. **EFFETS INDESIRABLES*** : Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Effets indésirables : **Très fréquent** (≥ 1/10) : Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline). **Fréquent** (≥ 1/100 à < 1/10) : Vulvovaginite, Balanite et infections génitales associées, Infection des voies urinaires, Sensations vertigineuses, Douleur dorsale, Dysurie, Polyurie, Augmentation de l'hématocrite, Diminution de la clairance rénale de la créatinine, Dyslipidémie. **Peu fréquent** (≥ 1/1000 à < 1/100) : Infection fongique, Déplétion volémique, Soif, Constipation, Sécheresse buccale, Nycturie, Altération de la fonction rénale, Prurit vulvo vaginal, Prurit génital, Elévation de la créatininémie, Elévation de l'urémie, Perte de poids. **Description de certains effets indésirables** : **Hypoglycémie***, **Déplétion volémique***, **Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées***, **Infections des voies urinaires***, **Augmentation de la créatinine***, **Hormone parathyroïdienne (PTH)** : De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. **Tumeurs malignes** : En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE*** : Un traitement symptomatique adapté doit être administré en fonction de l'état clinique du patient. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES*** : **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES*** : **Classe pharmacothérapeutique** : Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémisants, à l'exclusion des insulines, code ATC : A10BX09. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES*** : **DONNÉES DE SECURITE PRECLINIQUES*** : **DONNÉES PHARMACEUTIQUES*** : **DUREE DE CONSERVATION** : 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. **PRESENTATION ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE** : **Liste I**, Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint. AMM EU/112/795/009 - CIP 34009 266 499 7 5 : 30 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées unitaires perforées. **Non remboursés et non agréés Collect. à la date du 21 août 2014. Non commercialisé à la date du 21 août 2014. Titulaire de l'AMM** : Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEE, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Royaume-Uni. **Exploitant** : AstraZeneca, 1, Place Renault, 92844 Ruell-Malmaison Cedex. Tél : 01 41 29 40 00. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION** : 12 novembre 2012. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 24 Juillet 2014 (avis CHMP) [FOR10 MLR 0714.1].

* Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.