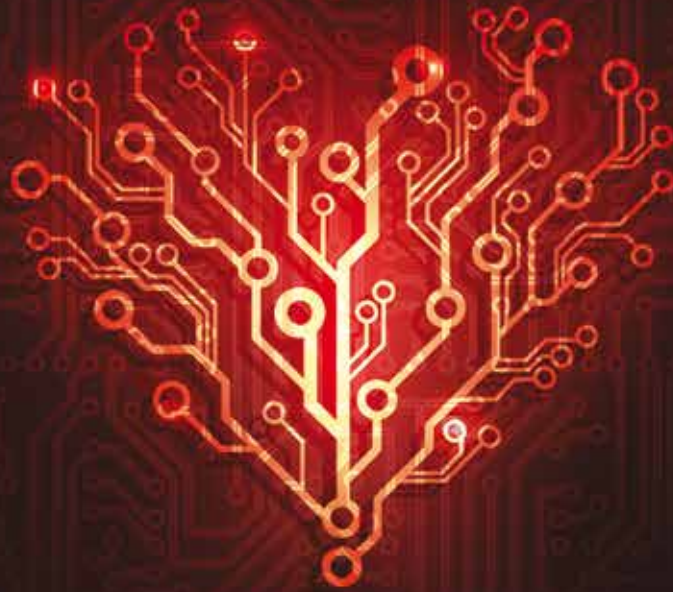


# Cordiam

UNE REVUE MENSUELLE DU GROUPE IMPACT MEDICOM  
N°3 JANVIER/FÉVRIER 2015 ISSN EN COURS

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme



## LE POINT SUR...

Les nouvelles recommandations de l'ESC  
sur l'embolie pulmonaire

*Nicolas MENEVEAU*

Cardiomyopathie diabétique

*Laura ERNANDE*

Prise en charge des valvulopathies recommandations  
ACC & AHA 2014 (2<sup>ème</sup> partie)

*Jean-Luc MONIN*

Les PCSK9 : la nouvelle arme anti cholestérol

*Bertrand CARIOU*



## HeART

Frida de mi corazón

*Pascal GUERET*

## IMAGE DU MOIS

Pneumonie aiguë compliquée d'un choc septique

*Nadia AISSAOUI*



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

NOUS SOMMES  
**CHARLIE**



# L'anticoagulation dans la **Vraie** vie c'est tout un savoir faire



## Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels qu'insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq 75$  ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. **20 mg en 1 prise/j.**

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable<sup>o</sup>). **15 mg 2 fois/j pendant 3 semaines<sup>#</sup> puis 20 mg en 1 prise/j.**

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE<sup>v</sup>) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). **10 mg en 1 prise/j<sup>###</sup>.**

<sup>o</sup> 10 millions : IMS MIDAS Juin 2014 (Xarelto<sup>®</sup> 10, 15 et 20 mg).

<sup>#</sup> Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire : Xarelto<sup>®</sup> n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de Xarelto<sup>®</sup> n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

<sup>##</sup> Dans le traitement de l'EP, les données disponibles portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24 - 36<sup>ème</sup> heures).

<sup>###</sup> Début du traitement 6 à 10 h post-opératoire à condition qu'une hémostase ait été obtenue.

Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou sur notre site internet [www.bayerhealthcare.fr](http://www.bayerhealthcare.fr)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

 **Xarelto<sup>®</sup>**  
rivaroxaban



## es bénéfiques inattendus de la formation médicale continue

Le début d'année est propice à la réflexion... Deux articles récents ont retenu mon attention.

Le premier<sup>1</sup> est un retour-arrière vers les 25 dernières années, assez classique dans son principe, puisqu'il s'agit de l'analyse de l'évolution des causes de mortalité, sur l'ensemble de la planète, entre 1990 et 2013. Pendant cette période, l'espérance de vie a augmenté de plus de 6 ans, passant de 65,3 ans à 71,5 ans. Dans les pays riches, cette amélioration est essentiellement due aux progrès du traitement des maladies cardiovasculaires (réduction de 22% de la mortalité standardisée) et du cancer (réduction de 14,7 %) ; dans les pays pauvres, l'augmentation est avant tout liée à une baisse de la mortalité néo-natale et à une diminution de la mortalité liée aux pathologies infectieuses.

En Europe de l'ouest, l'espérance de vie a augmenté de 4,9 ans, la moitié environ de ce gain étant liée à la meilleure prise en charge des pathologies cardiovasculaires. Une ombre au tableau, la mortalité spécifiquement liée au diabète (hors mortalité cardiovasculaire), qui suit un mouvement inverse (+ 9 %). Bref, une fois encore, la cardiologie apparaît en pointe dans les progrès médicaux enregistrés dans le dernier quart de siècle. C'est plutôt encourageant.

Mais ne crions pas victoire trop tôt : le second article<sup>2</sup> est bien plus intrigant et, comme on dit, il "interpelle". Une équipe de Harvard est partie du constat que de très nombreux cardiologues assistent aux congrès de l'AHA et de l'ACC, laissant alors les services en relatif sous-effectif. Les auteurs s'attendaient donc à observer une possible surmortalité pendant la période des congrès.

En utilisant les données de MEDICARE (patients de plus de 65 ans), ils ont donc comparé la mortalité liée aux admissions pour arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde pendant les congrès, par rapport à deux périodes de référence (l'une quelques semaines avant et l'autre quelques semaines après). De façon prévisible, les caractéristiques des patients étaient identiques, quelle que soit la période étudiée.

En revanche, les résultats sur la mortalité ont constitué une vraie surprise !

Dans les hôpitaux non-universitaires et ce, quel que soit le niveau de risque des patients, il n'y a pas eu d'impact défavorable sur la mortalité. Dans les hôpitaux universitaires, pour les patients à relativement faible risque, la mortalité est également restée inchangée ; en revanche, chez les patients à risque plus élevé pris en charge dans ces hôpitaux, la mortalité a été significativement plus faible pendant la période des congrès ! De même, la mortalité des infarctus à haut risque était équivalente alors que nettement moins de patients étaient traités par angioplastie.

L'explication de ces résultats est évidemment spéculative ; le plus plausible serait que les cardiologues restés dans les services universitaires pendant la période des congrès aient évité un certain nombre d'interventions au rapport bénéfice/risque incertain chez les patients les plus à risque... Si telle est bien l'explication, cela signifierait que des interventions inutiles et, partant, dangereuses, sont régulièrement pratiquées au sein des hôpitaux universitaires. Cela donne évidemment matière à s'interroger...

En tout cas, pour les patients, il s'agit là d'un bénéfice supplémentaire et, il faut bien le dire, inattendu de la formation continue des cardiologues ; en ce mois de janvier, j'espère donc que vous aurez été nombreux à assister aux Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie : vos patients vous en seront reconnaissants !

**Nicolas Danchin**  
Rédacteur en chef

1. GBD 2013 mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Published Online December 18, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)  
2. Jena AB et al. Mortality and treatment patterns among patients hospitalized with acute cardiovascular conditions during dates of national cardiology meetings. *JAMA Intern Med* 2014; published online 22 Dec; doi:10.1001/jamainternmed.2014.6781.

**Rédacteur en chef**  
Nicolas Danchin

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

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

**Coordination médicale**  
Sarah Cohen  
Paule Guimbail

**Responsable numérique**  
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](http://www.e-cordiam.fr)  
N° de Commission Paritaire : 1116 T 92545

[cordiam@impact-medicom.com](mailto: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

3 ..... *Nicolas Danchin*

## LE POINT SUR...

5 Les nouvelles recommandations dans l'embolie pulmonaire ..... *Nicolas Meneveau*12 Cardiomyopathie diabétique ..... *Laura Ernande*17 Prise en charge des valvulopathies recommandation ACC & AHA 2014 (2<sup>ème</sup> partie)  
..... *Jean-Luc Monin*22 Les PCSK9 : la nouvelle arme anti cholestérol ..... *Bertrand Cariou*

## heART

29 Frida de mi corazón ..... *Pascal Gueret*

## IMAGE DU MOIS

30 Pneumonie aiguë compliquée d'un choc septique ..... *Nadia Aissaoui*

## L'ÉNIGME ECG

33 ..... *Xavier Waintraub*CONGRÈS 34<sup>ÈMES</sup> JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE34 ..... *Paule Guimbail*

**N**ous avons proposé aux membres du Comité éditorial de nous communiquer les références de la publication qui leur a paru la plus intéressante dans leur domaine pour l'année 2014.

**L' ARTICLE DU MOIS :** *le choix de Pascal Poncelet*

Etude SIMPLICITY HTN-3

*A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension.* D.L. Bhatt, G.L. Bakris, les membres du protocole SYMPLICITY HTN-3, et coll. NEJM, 29 mars 2014, doi:10.1056/NEJMoa1402670

Il s'agit de l'essai clinique le plus rigoureux sur la dénervation rénale et le premier de son genre à intégrer un groupe placebo (procédure simulées « Sham »).

Des essais cliniques préliminaires non réalisés en aveugle (études SIMPLICITY HTN-1 et HTN-2) ont suggéré que la dénervation rénale réduit la pression artérielle chez les patients souffrant d'HTA résistante.

SIMPLICITY 3 est la première étude prospective, randomisée (dénervation versus procédure simulée « Sham »), en simple aveugle. L'essai clinique a randomisé 535 hypertendus résistants au traitement (doses maximales d'au moins 3 anti-HTA). L'objectif principal d'efficacité (baisse de PAs au cabinet à 6 mois) n'a pas été atteint, même si le critère de sécurité était satisfaisant.

**Même si le résultat de SIMPLICITY-3 est négatif, il s'agit d'une formidable étude sur l'effet placebo et la nécessité de proposer une procédure "sham". Ce papier "dérangeant" lance le débat : peut-on par exemple évaluer la chirurgie bariatrique sans procédure Sham après SYMPLICITY-3...**



## Les nouvelles recommandations de l'ESC sur l'embolie pulmonaire

Nicolas Meneveau, CHU Jean Minjot, 25000 Besançon  
nicolas.meneveau@univ-fcomte.fr

**Les nouvelles recommandations de la société européenne de cardiologie sur la prise en charge de l'embolie pulmonaire, présentées cette année au congrès de l'ESC font état d'un certain nombre d'avancées.**

**Si la stratégie diagnostique est peu modifiée, des changements sont apparus dans la stratification du risque et la prise en charge thérapeutique à la lumière des résultats de l'étude PEITHO et des études pivots conduites avec les anticoagulants directs.**

### II Éléments diagnostiques

Les signes cliniques et la symptomatologie fonctionnelle de l'embolie pulmonaire (EP) étant peu sensibles et peu spécifiques, il convient de prendre en compte la probabilité clinique pré-test qui correspond à la prévalence observée d'EP en cas de suspicion de ce diagnostic. Cette évaluation *à priori* de la probabilité clinique reste un pré requis indispensable à la stratégie diagnostique et peut être empirique ou faire appel aux règles de prédiction bien définies de Wells ou de Genève. Le recours aux scores simplifiés de Wells et de Genève, validés par ces nouvelles recommandations, devrait faciliter leur adoption en pratique clinique courante (Tableaux 1A et 1B).

La valeur prédictive négative élevée des D-Dimères justifie leur dosage systématique en cas de probabilité clinique faible ou modérée. Dans cette situation, un dosage négatif permet d'exclure le diagnostic d'EP chez 30% des patients aux urgences. La valeur seuil des D-Dimères peut être à présent ajustée sur l'âge des patients selon la formule ( $\text{âge} \times 10$ ), pour les patients âgés de plus de 50 ans. Cet ajustement permet d'augmenter la spécificité des D-Dimères, et d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire chez 30% des patients âgés de plus de 75 ans (contre 6,4% avec la valeur seuil standard de 500  $\mu\text{g/l}$ ).

Les différents examens diagnostiques et leur utilisation sont résumés dans le Tableau 2. La place prépondérante de l'angioscanner constitue l'évolution marquante de la démarche diagnostique de ces recommandations.

#### SCORES DE PRÉDICTION CLINIQUE DE WELLS POUR L'EMBOLE PULMONAIRE

Score de Wells	Points selon score de décision clinique	
	Version originale	Version simplifiée
Antécédent d'EP ou TVP	1,5	1
Fréquence cardiaque > 100bpm	1,5	1
Chirurgie ou immobilisation dans les 4 dernières semaines	1,5	1
Hémoptysie	1	1
Cancer évolutif	1	1
Signes cliniques de TVP	3	1
Diagnostic alternatif moins probable que l'EP	3	1
<b>Probabilité clinique</b>		
<i>Score à 3 niveaux</i>		
Faible	0-1	N/A
Intermédiaire	2-6	N/A
Élevé	$\geq 7$	N/A
<i>Score à 2 niveaux</i>		
EP peu probable	0-4	0-1
EP probable	$\geq 5$	$\geq 2$

Tableau 1A

Un scanner normal permet d'exclure le diagnostic d'embolie chez les patients avec probabilité clinique faible ou modérée et D-Dimères élevés (grade IA). Chez les patients avec probabilité clinique élevée, l'angioscanner est l'examen de première intention pour affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire (les D Dimères ne doivent pas être dosés dans ce contexte) (grade IB). Le recours à l'IRM n'est pas justifié en raison d'une sensibilité médiocre, d'un taux élevé d'examens non concluants et de sa faible disponibilité dans le cadre de l'urgence (grade IIIA). La scintigraphie pulmonaire permet d'affirmer (examen de haute probabilité) (grade IIa B) ou d'infirmer le diagnostic (examen normal) (grade IA) dans un cas sur deux.

# LE POINT SUR...

SCORES DE PRÉDICTION CLINIQUE DE GENÈVE POUR L'EMBOLE PULMONAIRE		
	Points selon score de décision clinique	
Score de Genève révisé	Version originale	Version simplifiée
Antécédent d'EP ou TVP	3	1
Fréquence cardiaque 75-94 bpm	3	1
≥95 bpm	5	2
Chirurgie ou fracture dans le mois précédent	2	1
Hémoptysie	2	1
Cancer évolutif	2	1
Douleur unilatérale du membre inférieur	3	1
Douleur à la palpation du MI et œdème unilatéral	3	1
Age >65 ans		
<b>Probabilité clinique</b>		
<i>Score à 3 niveaux</i>		
Faible	0-3	0-1
Intermédiaire	4-10	2-4
Elevé	≥11	≥5
<i>Score à 2 niveaux</i>		
EP peu probable	0-5	0-2
EP probable	≥6	≥3

Tableau 1B

Le taux élevé d'examen non diagnostiques de probabilité intermédiaire reste problématique. En pareille situation, l'absence de thrombose veineuse à l'écho-Doppler associée à une probabilité clinique *pré-test* faible ou improbable permet sans doute d'écarter le diagnostic d'EP (grade IIa B).

La scintigraphie est préférentiellement utilisée chez les patients ambulatoires, avec probabilité clinique faible et radiographie pulmonaire normale (sujet jeune). La grossesse, un contexte allergique, une insuffisance rénale sévère ou un myélome sont autant de situations dans lesquelles elle peut être envisagée comme un examen de 1<sup>ère</sup> intention. Enfin, l'écho-Doppler veineux des membres inférieurs qui a une bonne sensibilité et une bonne spécificité permet de mettre en évidence une thrombose veineuse profonde dans 70% des cas d'EP documentée, et ainsi de s'affranchir d'un examen irradiant.

L'échocardiographie transthoracique ne fait pas partie du bilan diagnostique des patients avec EP « non à haut-risque », c'est-à-dire en l'absence d'instabilité hémodynamique. A l'inverse, l'absence de signes de dysfonction ventriculaire droite permet d'exclure le diagnostic d'EP chez les patients en état de choc, alors que la présence d'une surcharge ventriculaire droite aiguë ou d'un thrombus intra-cardiaque peuvent justifier l'instauration d'un traitement de reperfusion en urgence dans ce contexte.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES VALIDÉS					
Critère Diagnostique	Probabilité clinique d'Embolie Pulmonaire				
	Faible	Intermédiaire	Elevée	EP peu probable	EP probable
<b>Exclusion de l'EP</b>					
<b>D-Dimères</b>					
Résultat négatif, test ultrasensible	+	+	-	+	-
Résultat négatif, test à sensibilité modérée	+	+	-	+	-
<b>Angioscanner thoracique</b>					
Normal (scanner multibarette)	+	+	±	+	±
<b>Scintigraphie pulmonaire</b>					
Scintigraphie pulmonaire normale	+	+	+	+	+
Scintigraphie pulmonaire négative et écho-Doppler veineux proximal négatif	+	±	-	+	-
<b>Confirmation de l'EP</b>					
Angioscanner thoracique avec EP segmentaire	+	+	+	+	+
Probabilité élevée à la scintigraphie pulmonaire	+	+	+	+	+
TVP proximale visible en écho-Doppler veineux	+	+	+	+	+

Tableau 2

## II Stratégies diagnostiques

La stratégie diagnostique diffère en fonction de la présence ou non de signes de choc ou d'une hypotension systémique (Figure 1).

La présence d'une instabilité hémodynamique qui définit les EP « à haut risque » peut être un obstacle à la réalisation d'un angioscanner et justifier la réalisation d'une échographie transthoracique au lit du patient à la recherche d'une dysfonction ventriculaire droite ou d'une hypertension artérielle pulmonaire aiguë (grade IC) (Figure 2).

Une échographie transoesophagienne ou un écho-Doppler veineux des membres inférieurs peuvent également être utiles pour étayer le diagnostic d'EP et permettre au besoin d'instaurer sans délai un traitement de reperfusion (grade IIb C). Dans la mesure du possible il est toutefois souhaitable de réaliser un angioscanner de confirmation après stabilisation du patient.

En l'absence d'instabilité hémodynamique, la stratégie diagnostique est basée sur l'angioscanner pulmonaire (Figure 3). L'évaluation de la probabilité clinique combinée au dosage des D-Dimères constitue la première étape de cette stratégie, permettant d'écartier le diagnostic d'EP chez 30% des patients (grade IA). Le dosage des D-Dimères ne doit toutefois pas être réalisé en cas de probabilité clinique élevée, en raison d'une faible valeur prédictive négative dans ce contexte (grade IIIB). L'angioscanner est donc réalisé en deuxième intention chez les patients ayant un taux de D-Dimères élevés et en première intention chez ceux ayant une probabilité clinique élevée.

## III Evaluation pronostique et stratification du risque

Outre l'instabilité hémodynamique, un certain nombre de paramètres cliniques sont associés à un risque accru d'évolution défavorable. Le score PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) et sa version simplifiée (sPESI), permettent d'identifier avec au moins autant d'exactitude les patients à bas risque que la combinaison de paramètres échographiques et biologiques (Tableau 3). Pour les patients stables sur le plan hémodynamique (patients « non à haut risque »), on distingue les embolies à risque intermédiaire (PESI  $\geq$  III ou sPESI  $\geq$  1), des embolies à bas risque (PESI  $\leq$  II ou sPESI = 0) (grade IIa B).

Approximativement un tiers des patients avec EP ont un score PESI  $\leq$  II ou un score sPESI de 0 qui les identifient comme étant à bas risque. A l'inverse, la mortalité à 1 mois est de 24,5% chez les patients ayant un score PESI  $\geq$  III, et de 11% chez ceux ayant un score sPESI  $\geq$  1, définissant le groupe des patients à risque intermédiaire. Le dosage des biomarqueurs (troponine, BNP, NT-proBNP) ou l'évaluation de la dilatation ventriculaire droite (par échocardiographie ou scanner), ne se justifient que pour les embolies à risque intermédiaire (grade IIa B). On distingue ainsi les embolies à risque intermédiaire élevées définies par l'association d'une dysfonction ventriculaire droite et d'une élévation de la troponine, des embolies à risque intermédiaire bas définies par la présence de l'un ou l'autre de ces critères (Figure 4).

### STRATIFICATION CLINIQUE DU RISQUE DE DÉCÈS PRÉCOCE

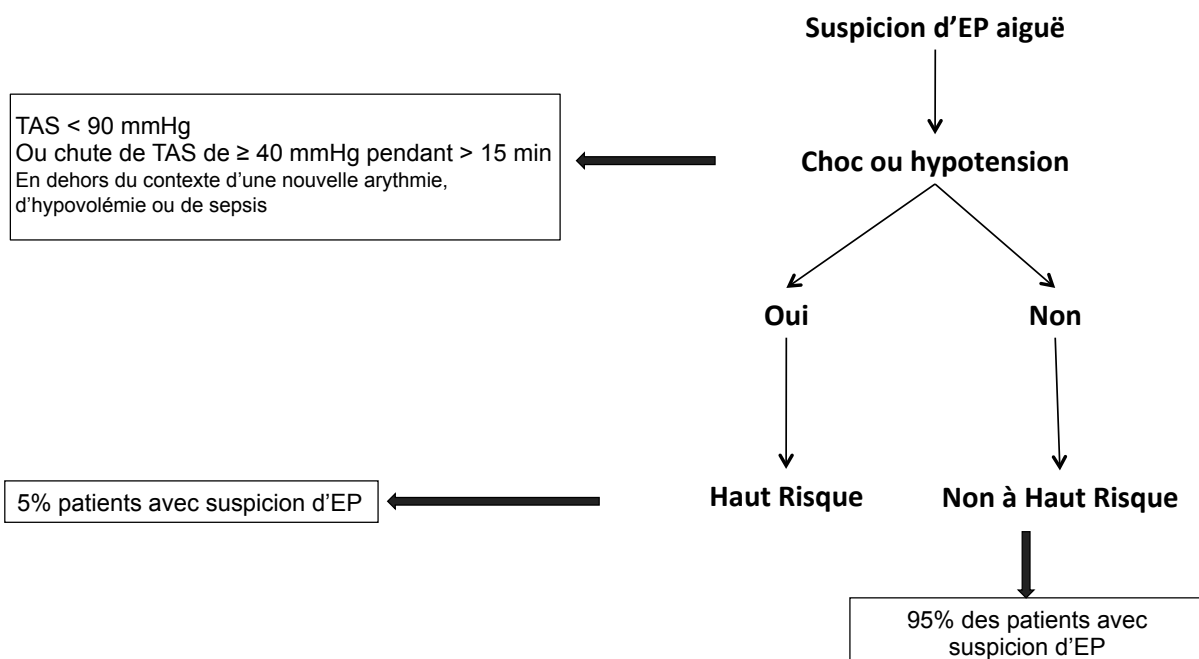


Figure 1

## ALGORITHME DIAGNOSTIQUE DES EP À HAUT RISQUE

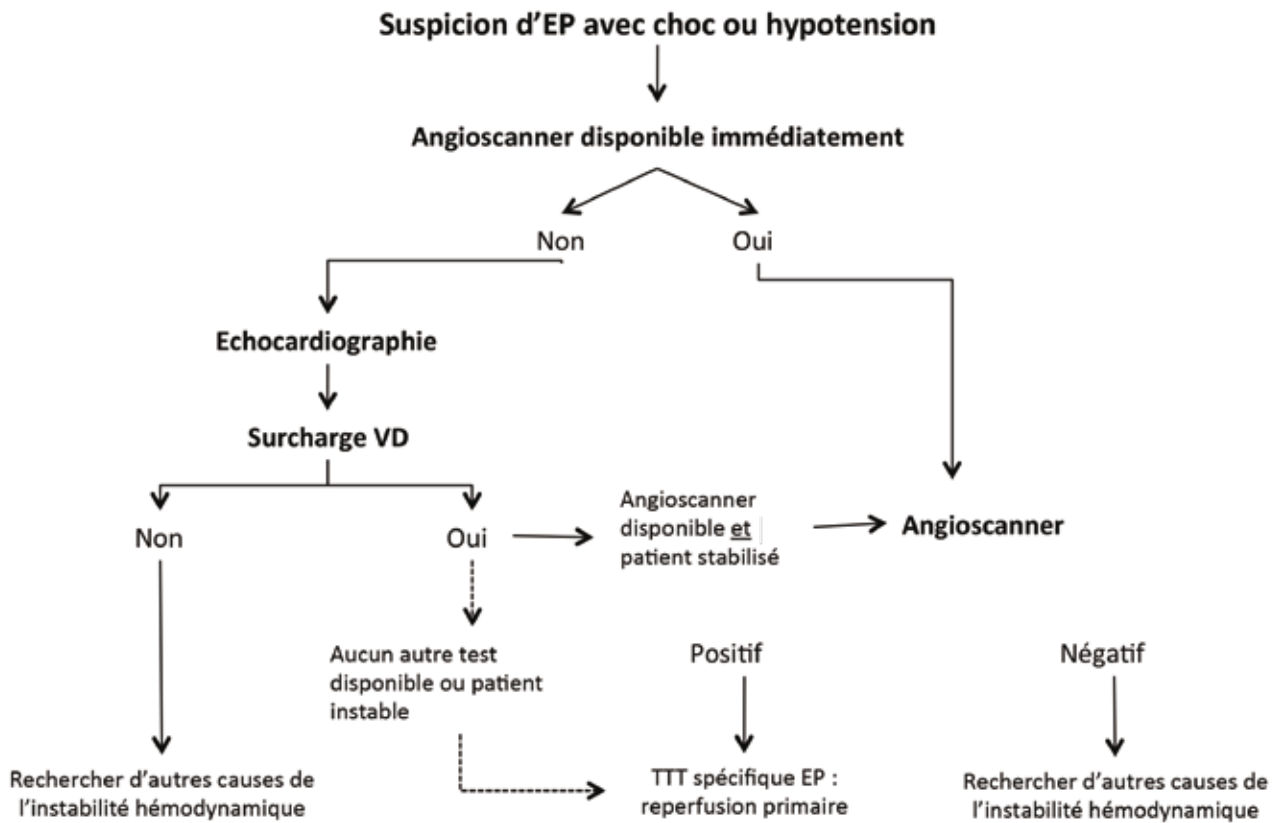


Figure 2

## ALGORITHME DIAGNOSTIQUE DES EP NON À HAUT RISQUE

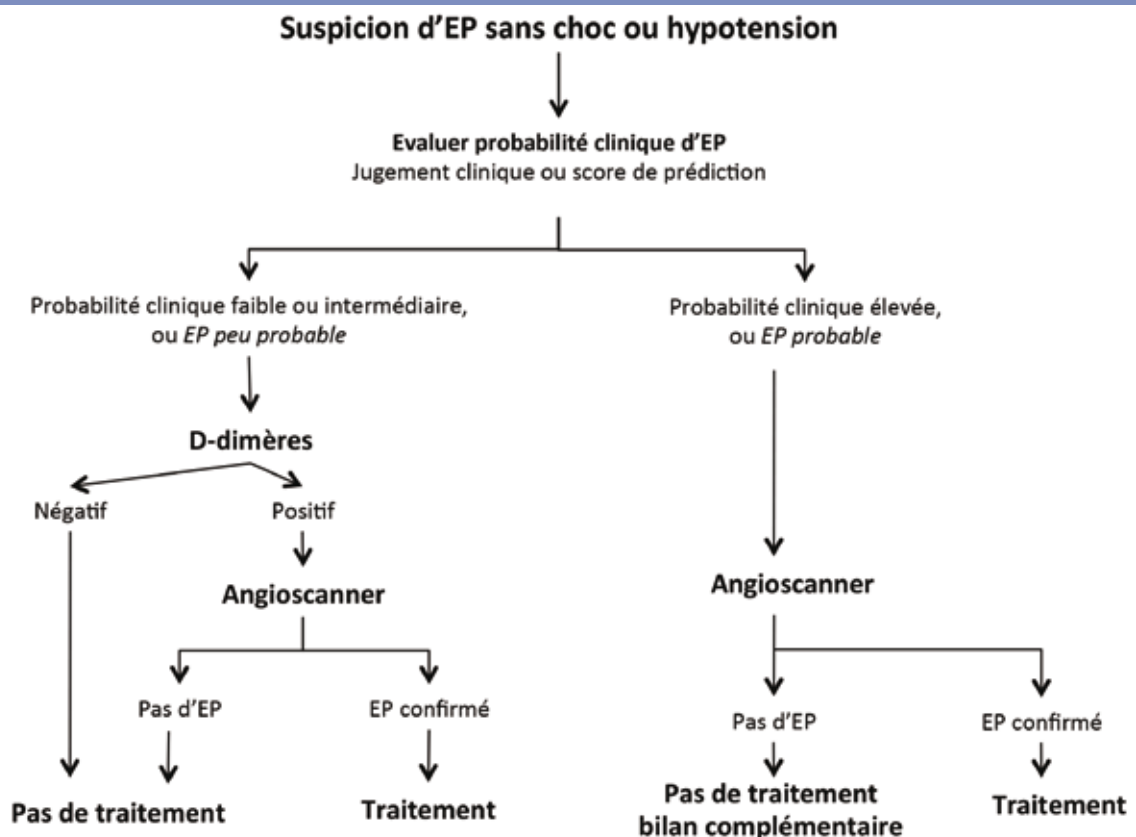


Figure 3



SCORES DE PESI ET PESI SIMPLIFIÉS (PULMONARY EMBOLISM SEVERITY INDEX)		
Paramètre	Version originale	Version simplifiée
Age	Age en années	1 point (si âge <80ans)
Sexe masculin	+10 points	-
Cancer	+30 points	1 point
Insuffisance cardiaque chronique	+10 points	1 point
Maladie pulmonaire chronique	+10 points	1 point
Fréquence cardiaque $\geq 110$ bpm	+20 points	1 point
Tension artérielle systolique <100 mmHg	+30 points	1 point
Fréq. respiratoire >30 cycles par minute	+20 points	-
Température <36°C	+20 points	-
Etat cognitif altéré	+60 points	-
Saturation artérielle en oxygène <90%	+20 points	1 point

Tableau 3

## II Traitement de la phase aiguë L'anticoagulation

L'anticoagulation à la phase aiguë de l'EP a pour objectifs de prévenir le décès et la survenue d'une récurrence d'évènement

thrombo-embolique veineux. L'initiation immédiate d'un traitement anticoagulant est recommandée dans les embolies à haut risque ou à risque intermédiaire en attendant la confirmation du diagnostic (grade IA). Le traitement conventionnel initial consiste à administrer une anticoagulation parentérale par héparines de bas poids moléculaire ou fondaparinux pendant au moins 5 jours. L'héparine non fractionnée est justifiée en cas d'insuffisance rénale sévère. Cette anticoagulation parentérale se superpose à l'instauration d'un traitement par antivitamine K, dabigatran ou edoxaban. Si le choix d'un anticoagulant direct se porte sur le rivaroxaban ou l'apixaban, l'association initiale à un traitement parentéral n'est pas nécessaire ou limitée à 24-48h. Il convient alors de majorer la posologie du rivaroxaban pendant les 3 premières semaines et celle de l'apixaban pendant les 7 premiers jours de traitement. *La nouveauté la plus marquante de ces recommandations sur le plan thérapeutique, est sans nul doute l'avènement des anticoagulants oraux directs comme une alternative aux antivitamines K dans le traitement de l'EP.* Les molécules actuellement disponibles évaluées dans 4 études pivot (RECOVER I et II pour le dabigatran, EINSTEIN PE pour le rivaroxaban, AMPLIFY pour l'apixaban et HOKUSAÏ pour l'edoxaban), se sont montrées aussi efficaces que l'association HBPM-antivitamines K avec un risque d'hémorragies majeures réduit. Elles font ainsi l'objet d'une recommandation de grade IB (tableau 4).

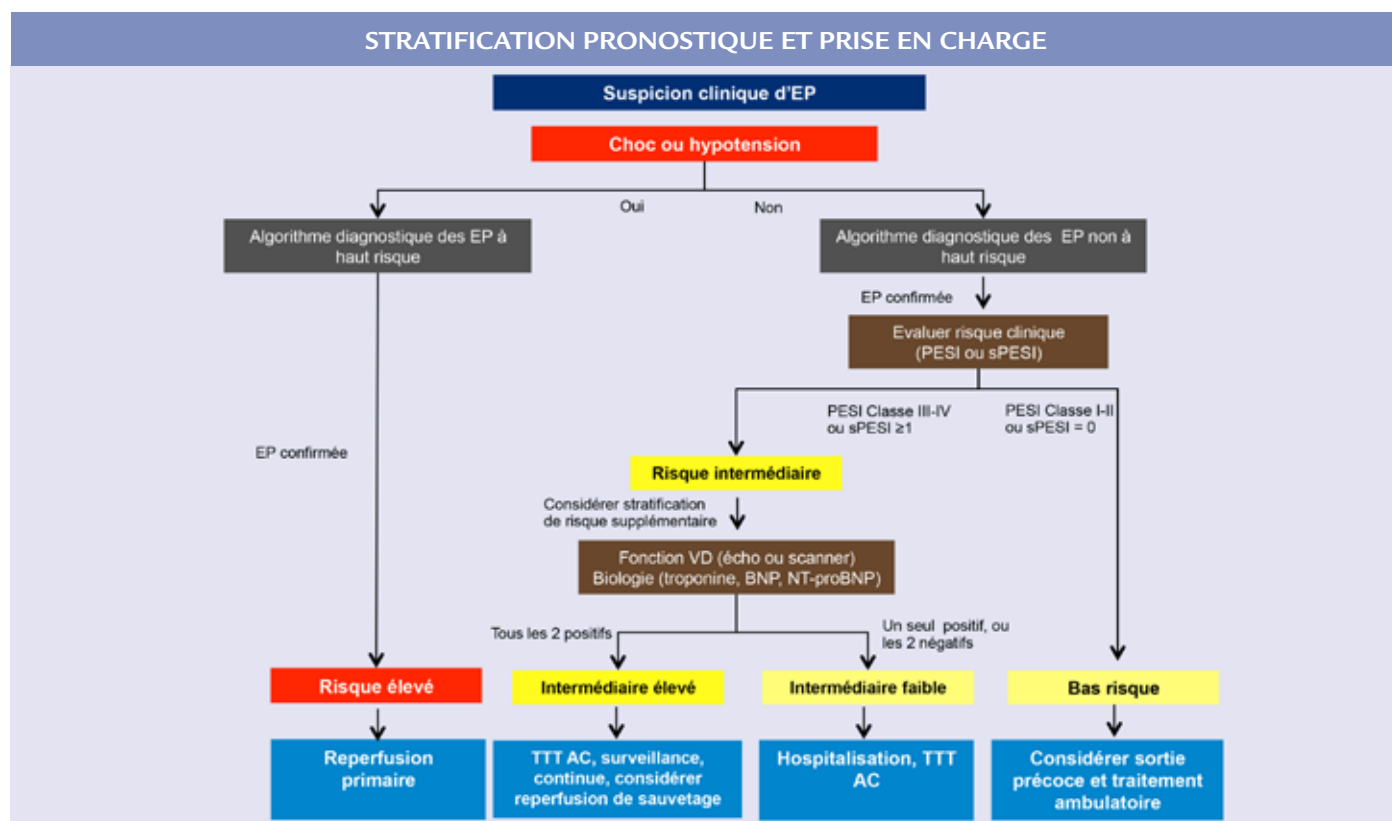


Figure 4

## PLACE DES AOD DANS LE TRAITEMENT DE L'EP À LA PHASE AIGÜE

### EP sans choc ou hypotension (risque intermédiaire ou faible)

Anticoagulation – nouveaux anticoagulants oraux	Classe	Niveau
Comme alternative à l'association anticoagulation orale avec un AVK, une anticoagulation par <b>riwaroxaban</b> (15mg 2/jour pendant 3 semaines, puis 20mg/jour) est recommandée.	I	B
Comme alternative à l'association anticoagulation orale avec un AVK, une anticoagulation par <b>apixaban</b> (10mg 2/jour pendant 7 jours, puis 5mg 2/jour) est recommandé.	I	B
Comme alternative au traitement par AVK, l'administration de <b>dabigatran</b> (150 mg 2/jour, ou 110mg 2/jour pour les patients âgés de >80 ans ou ceux sous traitement concomitant par verapamil) est recommandée à la suite de l'anticoagulation parentale de la phase aiguë.	I	B
Comme alternative au traitement par AVK, l'administration d' <b>edoxaban</b> est recommandée à la suite de l'anticoagulation parentale de la phase aiguë.	I	B

Tableau 4

## La reperfusion

Le traitement thrombolytique est l'option à privilégier dans le cadre des EP à haut risque (grade IB), en association à l'héparine non fractionnée (grade IC), la plupart des contre-indications étant relatives dans ce contexte. Les différents régimes de thrombolyse sont rapportés dans le [tableau 5](#). L'efficacité de la fibrinolyse est maximale lorsqu'elle est instaurée dans les 48 heures du début des symptômes, mais elle peut être efficace jusqu'à 2 semaines après leur apparition. Les embolies à risque intermédiaire élevé ne justifient pas d'un traitement thrombolytique en routine (grade IIIB). Dans l'étude PEITHO, l'administration de tenecteplase était associée à une réduction de 56% du critère combiné décès ou détérioration hémodynamique à 7 jours. Ce bénéfice était toutefois grevé par une majoration significative du risque d'hémorragies sévères et du risque d'hémorragies cérébrales. Une surveillance continue « armée » de ces patients est recommandée (grade IB) afin de permettre une stratégie de reperfusion en cas de dégradation hémodynamique (grade IIa B). Les EP à risque intermédiaire bas ne justifient que d'un traitement anticoagulant.

PROTOCOLES DE THROMBOLYSE VALIDÉS DANS LE TRAITEMENT DES EP À HAUT RISQUE	
Régimes de traitement thrombolytique approuvés dans l'EP	
Streptokinase	250 000 UI en dose de charge sur 30 minutes, suivi de 100 000 IU/h sur 12-24 heures Régime accéléré: 1,5 million UI sur 2 heures
Urokinase	4400 UI/kg en dose de charge sur 10 minutes, suivi de 4400 UI/kg par heure sur 12-24 heures Régime accéléré : 3 million UI sur 2heures
rtPA	100mg sur 2 heures; ou 0,6 mg/kg sur 15 minutes (dose maximale 50 mg)

Tableau 5

JANVIER/FÉVRIER 2015

Parallèlement, les indications d'embolectomie chirurgicale ou de thrombectomie percutanée se limitent aux contre-indications ou aux échecs de la thrombolyse. Elles se conçoivent dans un environnement approprié, doivent faire l'objet d'une décision pluridisciplinaire et être réalisées par des équipes expérimentées.

## Le traitement ambulatoire de l'EP

Enfin, les patients avec EP à bas risque, identifiés par un score PESI  $\leq$  II ou un score sPESI de 0, pourraient faire l'objet d'une sortie précoce voire d'un traitement ambulatoire, après s'être assuré de la compréhension et de la compliance du patient vis-à-vis des contraintes inhérentes au traitement (grade IIa B) et à condition qu'un parcours de soin ait été préalablement défini.

## II Durée de l'anticoagulation

Les recommandations concernant la durée du traitement anticoagulant oral n'ont pas évolué. L'objectif de ce traitement est de prévenir les récurrences d'évènements thrombo-emboliques. Les antivitamines K sont privilégiés dans la majorité des cas, à l'exception des contextes néoplasiques qui justifient le recours aux HBPM.

La durée du traitement doit être de 3 mois en présence d'un facteur de risque réversible (chirurgie, traumatisme, immobilisation, grossesse, contraception...) (grade IB) et être supérieur à 3 mois en cas d'EP idiopathique (en règle générale de 6 à 12 mois) (grade IA). Le maintien d'un traitement au long cours doit systématiquement être envisagé dans ce cadre, si le risque hémorragique est faible et que cette option recueille l'assentiment du patient (grade IIa B). Un traitement à vie est recommandé en cas de récurrences d'évènements thrombo-emboliques idiopathiques (grade IB).

L'aspirine peut être une alternative au traitement an-

ticoagulant au long cours chez les patients intolérants à ce traitement (grade IIb B). Les nouveaux anticoagulants directs ont été évalués dans le cadre d'une extension du traitement anticoagulant, au-delà de 6 à 12 mois, avec des résultats encourageants, justifiant qu'ils puissent être une alternative aux antivitamines K (grade IIa B).

## II Situations spécifiques

### Cœur pulmonaire chronique post embolique

L'incidence de survenue d'un cœur pulmonaire chronique (CPC) post embolique varie selon les études entre 0,1 et 9,1% au cours des 2 années qui suivent l'épisode embolique. Un screening systématique à la recherche d'un CPC n'est pas justifié dans ce contexte (grade IIIc). La prise en charge thérapeutique doit être faite par une équipe pluridisciplinaire expérimentée (Figure 5). Elle repose idéalement sur l'endartérectomie chirurgicale qui améliore symptômes et hémodynamique lorsqu'elle est réalisable (grade IC). Le recours au Riociguat (stimulateur de la guanylate cyclase) est recommandé en cas d'hypertension artérielle pulmonaire résiduelle après endartérectomie ou chez les patients inopérables (grade IB).

### Grossesse

Le risque d'EP est majoré au cours de la grossesse et plus encore en post partum, particulièrement après une césarienne. Un diagnostic de certitude est requis, qui fait appel aux stratégies diagnostiques validées en dehors de la grossesse. La valeur seuil acceptée pour le fœtus est de 50 mSv (50 000 µGy) autorise en effet n'importe quel examen radiologique. La scintigraphie doit toutefois être privilégiée compte tenu de la majoration du risque de cancer du sein avec l'angioscanner. Les D-Dimères, bien qu'augmentés de façon physiologique pendant la grossesse, permettent d'écarter le diagnostic d'EP dans 55% des cas de suspicion et ont une place dans la stratégie diagnostique, au même titre qu'un écho-Doppler veineux des membres inférieurs. Le traitement anticoagulant repose sur les héparines de bas poids moléculaire plutôt que sur l'héparine non fractionnée qui justifie un monitoring. Le traitement par HBPM doit être interrompu 12h avant la délivrance et repris 12 à 24h après. Un traitement par AVK doit être maintenu pendant au moins 6 semaines en post partum (pour une durée totale de 3 mois au moins de traitement anticoagulant), et peut être administré en cas d'allaitement.

### Cancer

Le risque d'évènement thrombo-embolique est multiplié par 4 en cas de pathologie cancéreuse évolutive, par 6 en cas de chimiothérapie associée et par 12 en cas de chirurgie carcinologique. Les D-Dimères peuvent être utilisés et

ont la même valeur diagnostique que les chez les non cancéreux. Le traitement repose sur l'administration d'HBPM pendant 6 mois, associé à une réduction des récives de 50% par rapport aux AVK. Au delà, une anticoagulation au long cours est nécessaire (AVK ou HBPM) jusqu'à ce que la pathologie cancéreuse soit considérée comme guérie.

## II Qu'est ce qui a vraiment changé ?

L'ajustement des D-Dimères sur l'âge et la place incontournable de l'angioscanner constituent les avancées les plus marquantes de la démarche diagnostique de ces recommandations. La stratification du risque repose aujourd'hui essentiellement sur des éléments cliniques : la présence ou non d'une instabilité hémodynamique et l'évaluation du score PESI, qui permettent de distinguer les EP à haut risque, des EP à risque intermédiaire ou à bas risque. C'est cette stratification, ajustée sur la présence ou non d'une dysfonction ventriculaire droite et d'une élévation de la troponine, qui va guider la stratégie thérapeutique. L'avènement des anticoagulants oraux directs, comme une alternative aux AVK, est sans doute l'évolution la plus marquante du traitement de l'EP, attendue depuis près de 50 ans. Les EP à bas risque pourraient quant à elles faire l'objet d'une prise en charge en ambulatoire, sous réserve d'études complémentaires et à condition qu'un parcours de soin ait été préalablement défini.

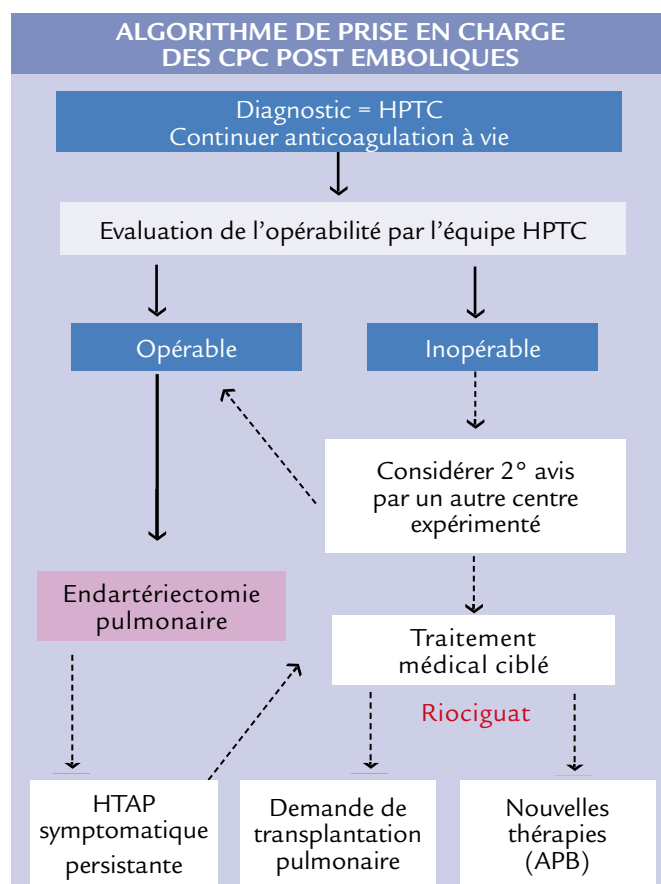


Figure 5



## Cardiomyopathie diabétique

Laura Ernande, CHU Henri-Mondor, Créteil  
laura.ernande@hmn.aphp.fr

**L**e concept de cardiomyopathie diabétique s'est imposé peu à peu dans la communauté cardiologique et apparaît dans les dernières recommandations européennes et américaines sur le diabète et l'insuffisance cardiaque.

### II Introduction

Le diabète est responsable d'un important accroissement de la morbidité et de la mortalité dont la première cause est largement représentée par les maladies cardiovasculaires.

Plus particulièrement, le diabète expose à un haut risque de survenue d'une insuffisance cardiaque.

Celui-ci est lié à la forte prévalence des coronaropathies et/ou de l'hypertension chez les patients diabétiques mais également à une atteinte myocardique par le diabète lui-même, reconnue depuis peu, appelée cardiomyopathie diabétique (Figure 1).

En effet, s'il est clair depuis de nombreuses années que l'hypertension est à l'origine d'une cardiopathie hypertensive pourvoyeuse d'insuffisance cardiaque, la réalité d'une cardiomyopathie diabétique ne s'impose que petit à petit dans la communauté cardiologique.

Ce terme a fait son entrée depuis peu dans les dernières recommandations tant Européennes (1) qu'Américaines (2) et est défini comme *l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'origine d'une insuffisance cardiaque chez un patient diabétique sans coronaropathie ou cardiopathie hypertensive, ou autre étiologie d'insuffisance cardiaque connue.*

L'existence de cette entité pathologique s'appuie sur des données épidémiologiques, de nombreuses études précliniques ainsi que l'existence d'altérations précoces de la structure, de la géométrie et de la fonction ventriculaire gauche au cours du diabète. Cependant, il faut noter l'absence de traitement spécifique actuel.

### Diabète et insuffisance cardiaque : les études épidémiologiques

Bien que la cardiomyopathie diabétique reste encore contestée en tant qu'entité pathologique à part entière par quelques auteurs, elle trouve une réalité épidémiologique reposant sur de nombreuses et larges études. La prévalence du diabète est de 6 à 8% dans la population générale mais atteint 12 à 30% chez les patients avec insuffisance cardiaque (1). De plus, de larges études épidémiologiques ont montré que le diabète est un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque.

L'étude de Framingham a permis de démontrer que l'incidence de l'insuffisance cardiaque est 2,4 fois plus fréquente chez l'homme diabétique par rapport au non diabétique et 5 fois plus fréquente chez la femme diabétique versus non diabétique. L'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque associé au diabète persistait après ajustement sur l'âge, la présence d'une hypertension artérielle, d'une obésité, d'une coronaropathie ou d'une dyslipémie (3).

Ces données ont ensuite été confirmées par de nombreux travaux tels que la « **Cardiovascular Health Study** », large étude prospective en population incluant 5888 sujets de plus de 65 ans avec un suivi moyen de 5,5 ans ayant identifié le diabète comme un facteur de risque indépendant de la survenue d'une insuffisance cardiaque avec un risque attribuable de 8,30% (4) ou la « **Strong Heart Study** » ayant démontré une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque multipliée par 1,5 chez les patients diabétiques dans une population de 2740 individus après ajustement pour de multiples co-facteurs (âge, sexe, obésité, répartition abdominale des graisses, hypertension, traitements anti-hypertenseurs, fibrillation atriale, débit de filtration glomérulaire, ratio albuminurie/créatininurie, cholestérol plasmatique, hémoglobine glyquée, tabagisme, consommation d'alcool, niveau d'études et d'activité physique) et censurant les infarctus du myocarde incidents (5). Ces larges études ont ainsi fourni de sérieux arguments épidémiologiques pour une atteinte myocardique spécifique par le diabète.

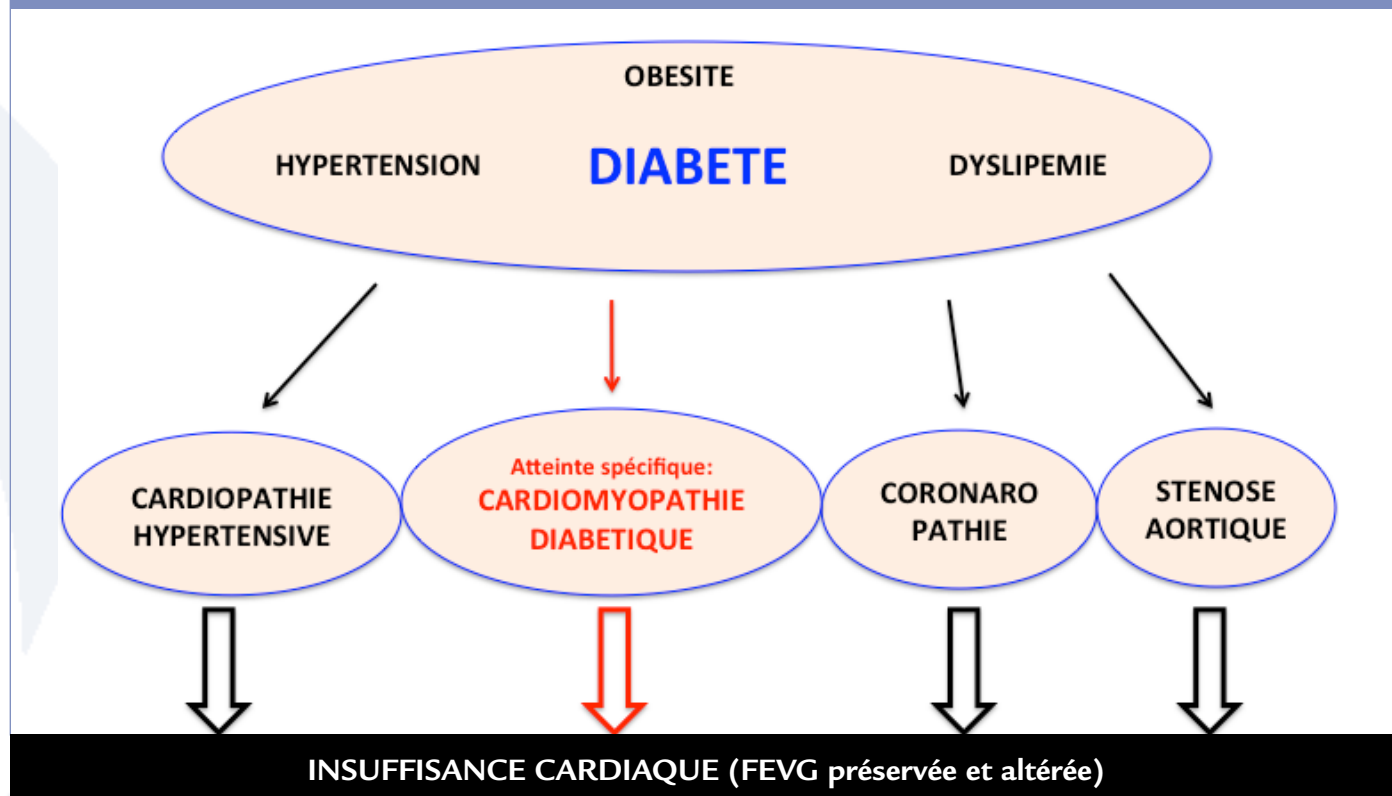


Figure 1

L'atteinte spécifique myocardique par le diabète ou cardiomyopathie diabétique participe à l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque au cours du diabète.

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou altérée ?

Le diabète est associé aussi bien à un risque d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée qu'altérée avec une prévalence élevée du diabète dans ces 2 formes cliniques d'insuffisance cardiaque rapportée dans des études de population ou les registres de patients atteints d'insuffisance cardiaque (2).

Pendant longtemps, il a été considéré que l'apparition d'une dysfonction diastolique était le premier signe de la survenue d'une cardiomyopathie diabétique, puis était progressivement suivie d'une dysfonction systolique, sans que cela ne soit véritablement démontré. Les choses ne sont très probablement pas aussi simples. Aux vues des données récentes, la dysfonction diastolique est fréquente chez les patients diabétiques mais apparaît également influencée par de nombreux cofacteurs tels que l'âge, l'obésité ou l'hypertension artérielle (6). De plus, grâce à des techniques plus sensibles d'analyse de la fonction systolique telle que l'imagerie de déformation par speckle tracking, il est également possible de mettre en évidence une dysfonction systolique précoce chez des patients diabétiques présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche et une fonction diastolique normale (6).

## Mécanismes physiopathologiques de la cardiomyopathie diabétique

L'atteinte spécifique du myocarde par le diabète a fait l'objet de nombreuses études précliniques, tout particulièrement dans des modèles murins de diabète, ayant permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes physiopathologiques potentiellement responsables (7). La cardiomyopathie diabétique est d'abord une cardiomyopathie métabolique avec une anomalie de l'utilisation des substrats. Les acides gras représentent physiologiquement les substrats majoritairement utilisés par le cœur, assurant 60 à 70% des besoins en ATP. Cependant, le diabète s'accompagne en plus de l'hyperglycémie, d'une augmentation des acides gras circulants, d'une forte augmentation de leur utilisation et oxydation au niveau cardiaque. Ceux-ci, en s'accumulant dans les cardiomyocytes, peuvent être responsables d'une véritable lipotoxicité.

On note également des anomalies de l'homéostasie calcique pouvant être à l'origine d'une altération du couplage excitation-contraction. L'hyperglycémie est à l'origine de formation d'AGE (Advanced Glycation End-product) pouvant altérer les protéines de structures myocardiques

# LE POINT SUR...

et être à l'origine d'une augmentation de la rigidité myocardique. Dysfonction mitochondriale, augmentation du stress oxydatif et stress du réticulum endoplasmique ont été également identifiés comme mécanismes physiopathologiques potentiels. Le diabète est associé à un état inflammatoire de bas grade avec une augmentation des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires, s'accompagnant d'une inflammation intramyocardique.

Enfin, une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et plus récemment, l'implication de certains micro-ARNs ont été décrits. L'ensemble de ces mécanismes est responsable sur le plan cellulaire et histologique d'une augmentation de l'apoptose, de la nécrose des cardiomyocytes et de l'augmentation des dépôts de collagène avec apparition d'une fibrose interstitielle.

## || Altérations cardiaques précoces au cours du diabète

Une littérature très abondante a permis d'identifier des modifications cardiaques précoces chez des sujets diabétiques sans signe clinique d'insuffisance cardiaque et avec une fraction d'éjection du ventricule gauche normale. Des modifications de géométrie du ventricule gauche sont observées au cours du diabète avec une augmentation de la masse ventriculaire gauche et un remodelage concentrique. Grâce à des techniques de caractérisation tissulaire, une augmentation du contenu en triglycérides myocardique (stéatose myocardique identifiée par spectrométrie par résonance magnétique) et une fibrose myocardique (identifiée par cartographie T1 en IRM) ont également été rapportées par certains auteurs.

Sur le plan fonctionnel, la dysfonction diastolique est fréquente, décrite chez 23 à 75% des patients diabétiques selon les études du fait de grandes variations méthodologiques. En appliquant les recommandations actuelles de l'European Association of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography pour évaluer la fonction diastolique, la prévalence est de 45 à 50% (8). Comme nous l'avons vu plus haut, la dysfonction diastolique est fréquente mais peu spécifique du diabète et fortement liée à d'autres facteurs tels que l'âge, l'obésité ou l'HTA (6). Bien que non spécifique, la valeur pronostique péjorative d'une dysfonction diastolique sur la mortalité a cependant été rapportée dans une large population de patients diabétiques.

Grâce aux techniques d'imagerie de quantification de la déformation myocardique tant par échocardiographie

(Doppler tissulaire et speckle tracking) que par IRM (cine-DENSE), une altération de la déformation myocardique avec une diminution du strain dans ses 3 directions (radiale, circonférentielle et longitudinale) est observée chez des patients diabétiques par rapport à des sujets non-diabétiques (8). Environ un quart des patients diabétiques présentent une diminution significative du strain global longitudinal inférieure à 18% en valeur absolue. Nous avons démontré récemment que les patients présentant une telle altération évoluent différemment en termes de remodelage ventriculaire gauche que les patients avec un strain normal. Cependant, de larges études sont toujours nécessaires afin d'évaluer l'impact pronostique en termes d'événements cliniques de ces altérations fonctionnelles chez des patients diabétiques asymptomatiques sur le plan cardiaque (Figure 2).

## || Perspectives cliniques et thérapeutiques

De multiples altérations cardiaques précoces ont donc été identifiées en termes de structure et de fonction au cours du diabète mais leur impact pronostique clinique reste en grande partie à clarifier. L'identification précoce des patients à haut risque d'insuffisance cardiaque permettrait ainsi de mettre en place des stratégies de surveillance et/ou prévention chez ces patients afin de ralentir ou prévenir l'évolution vers une insuffisance cardiaque. **En pratique clinique**, l'intérêt de l'identification d'une cardiomyopathie diabétique reste limité actuellement du fait de l'absence de traitement spécifique, mais la poursuite des études sur les mécanismes mis en jeu dans l'atteinte myocardique spécifique par le diabète peut laisser espérer l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouveaux traitements. La poursuite des efforts de recherche afin d'identifier au mieux l'évolution de cette pathologie, ses mécanismes physiopathologiques et de mettre en place des stratégies de prévention et de traitement spécifiques s'avère donc nécessaire.

Adresse pour correspondance : Dr Laura Ernande  
Institut Mondor de Recherche Biomédicale  
Département Hospitalo-Universitaire Ageing-Thorax  
Vessel Blood (DHU A-TVb) - Unité Inserm 955-équipe 8  
Faculté de médecine de Créteil  
8, rue du Général Sarrail 94000 Créteil, France  
phone: +33 (0)149812677 - fax : +33 (0)149812667  
email : laura.ernande@hmn.aphp.fr

## ALTÉRATIONS CARDIAQUES PRÉCOCES OBSERVÉES AU COURS DU DIABÈTE

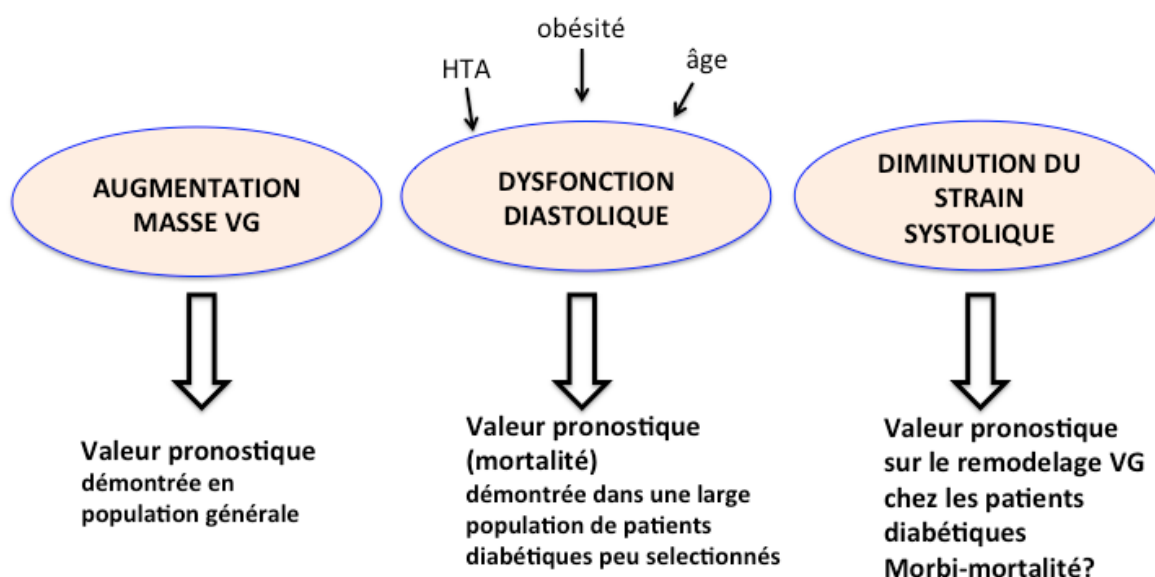


Figure 2

Une augmentation de la masse ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique et une diminution du strain systolique ventriculaire gauche sont fréquemment observées chez les patients diabétiques à un stade précoce (absence de signe d'insuffisance cardiaque, fraction d'éjection normale). L'impact pronostique de ces anomalies observées seules ou associées chez des patients totalement asymptomatiques n'est que partiellement connu.

VG= *ventricule gauche*

### POINTS FORTS

- Le diabète est un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque.
- La cardiomyopathie diabétique se définit comme l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'origine d'une insuffisance cardiaque chez un patient diabétique sans coronaropathie ou cardiopathie hypertensive ou autre étiologie d'insuffisance cardiaque connue.
- La prévalence du diabète est élevée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et à fraction d'éjection altérée.
- A un stade précoce, chez les diabétiques ne présentant aucun signe d'insuffisance cardiaque et avec une fraction d'éjection normale, il est fréquemment observé une augmentation de la masse ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique (également influencée par l'âge, l'obésité et l'HTA) et une diminution de la déformation systolique ou strain.
- Aucun traitement spécifique de la cardiomyopathie diabétique n'est actuellement disponible.

### RÉFÉRENCES

1. Authors/Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013;34(39):3035–3087.
2. Writing committee members, Yancy C, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240–327.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 1974;34(1):29–34.
4. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35(6):1628–1637.
5. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010;28(2):353–60.
6. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011;24(11):1268–1275.
7. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014;57(4):660–71.
8. Strom J. Diabetic heart disease: insights from cardiac mechanics. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(5):489–92.



# NOUVELLE REVUE offre exceptionnelle

**Abonnez-vous et bénéficiez de  
10 numéros/an au tarif de 49 €  
+ Accès Internet illimité**

**Pour tout abonnement souscrit,  
nous aurons le plaisir de vous offrir  
un chargeur nomade**



**→ 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



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

Bulletin à découper et à renvoyer 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 : \_\_\_\_\_

CIVILITÉ : \_\_\_\_\_

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

PRÉNOM : \_\_\_\_\_

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 EXCEPTIONNELLE

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

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

VOTRE RÈGLEMENT PAR :

CHÈQUE à l'ordre d'IMPACT MEDICOM

Carte bancaire Visa

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 :

Votre abonnement prendra effet dans un délai de 3 semaines à réception de votre règlement. Un justificatif de paiement vous sera adressé. Conformément à la loi informatique et Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données que vous avez transmises, en adressant un courrier à Impact Medicom. Les informations requises nous sont nécessaires pour la mise en place de votre abonnement.





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

2<sup>ème</sup> partie : Rétrécissement mitral, insuffisance mitrale primitive et secondaire, prothèses valvulaires

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

La deuxième partie de cette mise au point a pour but de vous donner la synthèse des Guidelines ACC-AHA 2014 sur les valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires ainsi que les principales différences avec les Guidelines ESC-EACTS

2012. Les valvulopathies aortiques et la bicuspidie ont été traitées dans la première partie (cf. Cordiam n°2)

### Rétrécissement mitral rhumatismal

#### Evaluation/ Intervention

Le RM rhumatismal est la valvulopathie pour laquelle les recommandations américaines (Tableau 1) diffèrent le plus des européennes. En effet, le tableau ACC-AHA comporte 9 recommandations dont 5 sur la valvuloplastie mitrale percutanée (VMP) et 4 sur la chirurgie mitrale ; à l'opposé le tableau ESC-EACTS comporte seulement 4 recommandations centrées uniquement sur la VMP. Principales différences :

Pour l'ACC-AHA, un RM critique (surface mitrale < 1,0 cm<sup>2</sup>) est une indication raisonnable de VMP chez un patient asymptomatique dont l'anatomie est favorable (Classe IIa), item absent en Europe

La VMP est raisonnable en cas de RM serré asymptomatique après un premier passage en fibrillation atriale : Classe IIb ACC-AHA versus IIa en Europe

Absent des recommandations américaines : l'indication à une VMP en cas d'hypertension pulmonaire (PAPS >50 mm Hg au repos), de chirurgie extra cardiaque lourde ou de désir de grossesse (classe IIa ESC-EACTS) Trois recommandations concernant la chirurgie mitrale sont absentes (de manière explicite) des recommandations Européennes :

- RM serré avec autre indication de chirurgie cardiaque (Classe I),
- RM modéré avec autre indication de chirurgie cardiaque (Classe IIb),
- embolies systémiques récidivantes sous traitement anticoagulant (Classe IIb)

#### RÉTRÉCISSEMENT MITRAL (RM) RHUMATISMAL : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES, ADAPTÉ D'APRÈS LES GUIDELINES ACC-AHA 2014<sup>1</sup>

Recommandations	Classe	Niveau
La VMP est indiquée en cas de RM serré (surface $\leq 1,5$ cm <sup>2</sup> ) symptomatique avec anatomie favorable et en l'absence de contreindication	I	A
La chirurgie mitrale est indiquée en cas de RM serré (surface $\leq 1,5$ cm <sup>2</sup> ) très symptomatique (NYHA III-IV) en cas de contreindication ou d'échec de VMP et en l'absence de haut risque opératoire	I	B
En cas de RM serré (surface $\leq 1,5$ cm <sup>2</sup> ), la chirurgie mitrale doit être pratiquée de manière concomitante lorsqu'une chirurgie cardiaque est nécessaire par ailleurs	I	C
La VMP est raisonnable en cas de RM critique (surface $\leq 1,0$ cm <sup>2</sup> ) asymptomatique avec anatomie favorable et en l'absence de contreindication	IIa	C
La VMP peut être envisagée en cas de RM serré (surface $\leq 1,5$ cm <sup>2</sup> ) asymptomatique avec anatomie favorable, en cas de FA récente et en l'absence de contreindication	IIb	C
La VMP peut être envisagée chez un patient symptomatique en cas de surface mitrale >1,5 cm <sup>2</sup> avec mauvaise tolérance hémodynamique à l'effort (Pcap >25 mm Hg ou GM >15 mm Hg)	IIb	C
La VMP peut être envisagée en cas de RM serré (surface $\leq 1,5$ cm <sup>2</sup> ) très symptomatique (NYHA III-IV) malgré une anatomie défavorable si la chirurgie est à haut risque ou contreindiquée	IIb	C
La chirurgie mitrale peut être envisagée en cas de RM modéré (surface = 1,6 à 2,0 cm <sup>2</sup> ) en même temps qu'une chirurgie cardiaque nécessaire par ailleurs	IIb	C
La chirurgie mitrale avec ligature de l'auricule gauche peut être envisagée en cas de RM serré (surface $\leq 1,5$ cm <sup>2</sup> ) avec embolies systémiques récidivantes sous traitement anticoagulant efficace	IIb	C

Tableau 1

FA : fibrillation atriale ;

VMP : valvuloplastie mitrale percutanée par ballonnet.

# LE POINT SUR...

## Rétrécissement mitral dégénératif

La prévalence du RM calcifié « dégénératif » augmente avec le vieillissement de la population. Ces formes calcifiées sont source de grandes difficultés techniques pour le chirurgien, avec un risque de rupture de l'anneau mitral lors de la décalcification. Les experts ACC-AHA estiment que les indications opératoires doivent être étudiées au cas par cas, compte tenu d'un risque opératoire souvent très élevé chez des patients âgés et fragiles cumulant les comorbidités extracardiaques.

## II Insuffisance mitrale primitive

### Evaluation au repos

L'échographie Doppler transthoracique est toujours en première ligne pour l'évaluation d'une insuffisance mitrale (IM) primitive (ex IM « organique ») : anatomie fonctionnelle valvulaire, sévérité hémodynamique incluant les volumes et la fonction systolique VG, la fonction ventriculaire droite, le volume de l'oreillette gauche et les pressions pulmonaires (Classe I).

L'échographie transœsophagienne est indispensable en peropératoire pour guider la plastie mitrale et en évaluer le résultat sur table (Classe I). En cas de difficultés techniques ou de discordances entre les paramètres recueillis en ETT, l'ETO permet une analyse fiable de l'anatomie fonctionnelle mitrale et l'IRM cardiaque permet de quantifier le volume des cavités cardiaques et la FEVG avec précision (Classe I).

### Evaluation à l'effort

Comme en Europe, c'est surtout l'ECG d'effort qui est privilégié par rapport à l'échographie d'effort qui reste peu validée dans l'IM primitive et surtout peu diffusable compte tenu de difficultés techniques importantes. Noter que l'échographie d'effort n'apparaît même pas dans le tableau des indications opératoires (Tableau 2).

**Classe IIa : un ECG d'effort sur tapis roulant peut être utile en cas d'IM chronique pour objectiver la présence (ou absence) de symptômes et quantifier la performance à l'effort (Niveau de preuve : B)**

### Traitement médical

Les experts rappellent qu'à ce jour, aucun traitement médical n'a fait preuve d'une quelconque utilité en cas d'IM primitive chronique avec préservation de la fonction systolique VG. Aucun traitement médical n'est donc justifié.

**Classe III (Absence de bénéfice) : aucun traitement vasodilatateur n'est indiqué en cas d'IM primitive chronique avec préservation de la fonction systolique VG et en l'absence d'hypertension artérielle (Niveau de preuve : B)**

## INSUFFISANCE MITRALE PRIMITIVE : INDICATIONS OPÉRATOIRES, ADAPTÉ D'APRÈS GUIDELINES ACC-AHA 2014<sup>1</sup>

Recommandations	Classe	Niveau
<b>La chirurgie mitrale</b> est recommandée en cas d'IM chronique sévère symptomatique, tant que la FEVG resté > 30%	I	B
<b>La chirurgie mitrale</b> est recommandée en cas d'IM chronique sévère asymptomatique avec <b>dysfonction systolique VG : FEVG = 30 à 60% et/ ou DTS VG ≥ 40 mm</b>	I	B
<b>La plastie mitrale</b> doit être privilégiée par rapport au remplacement valvulaire en cas d'indication opératoire sur une IM chronique sévère par atteinte <b>du feuillet postérieur</b>	I	B
<b>La plastie mitrale</b> doit être privilégiée par rapport au remplacement valvulaire en cas d'indication opératoire sur une IM chronique sévère par atteinte <b>du feuillet antérieur ou des 2 feuillets</b> , si un bon résultat à long terme est anticipé	I	B
<b>La chirurgie mitrale</b> est indiquée en cas d'IM chronique sévère (grade 4/4) si une <b>chirurgie cardiaque est pratiquée pour une autre indication</b>	I	B
<b>La plastie mitrale</b> est raisonnable en cas d'IM chronique moyenne (grade 3/4) si une <b>chirurgie cardiaque est pratiquée pour une autre indication</b>	IIa	C
<b>La plastie mitrale est raisonnable en cas d'IM chronique sévère asymptomatique</b> avec FEVG >60% et DTS VG <40 mm, en cas de <b>succès anticipé à long terme &gt;95% et de risque opératoire &lt;1%</b> dans un centre expert pour les valvulopathies	IIa	B
<b>La plastie mitrale</b> est raisonnable en cas d'IM chronique sévère asymptomatique <b>non rhumatismale</b> en cas de haute probabilité de succès à long terme associé à 1/ <b>une FA récente</b> ou 2/ <b>une HTAP au repos (PAPS &gt;50 mm Hg)</b>	IIa	B
<b>La chirurgie mitrale</b> peut être envisagée en cas d'IM chronique sévère malgré une FEVG ≤ 30%	IIb	C
<b>La plastie mitrale</b> peut être envisagée en cas d'indication opératoire sur <b>une maladie mitrale rhumatismale, si les chances de succès à long terme sont raisonnables</b> ou si la <b>sécurité d'un traitement anticoagulant</b> au long cours est <b>aléatoire</b>	IIb	C
<b>Un traitement par cathétérisme (clip mitral)</b> peut être envisagé en cas d'IM primitive sévère très symptomatique (NYHA III/IV) si le patient présente un <b>risque opératoire prohibitif et une espérance de vie raisonnable</b>	IIb	C
<b>Le remplacement valvulaire mitral ne doit pas être pratiqué</b> en cas d'atteinte isolée touchant <b>moins de 50% du feuillet postérieur</b> , sauf en cas d'échec de plastie mitrale	III délétère	C

Tableau 2

DTS : diamètre télé systolique

FEVG : fraction d'éjection

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IM : insuffisance mitrale

PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

### Indications opératoires

La supériorité de la plastie mitrale par rapport au remplacement valvulaire est actuellement universellement reconnue compte tenu :

- d'une mortalité opératoire diminuée de 50% par rapport au remplacement valvulaire,
- d'une meilleure préservation de la fonction systolique VG,
- de l'absence de complications liées au traitement anticoagulant (prothèses mécaniques) ou à la dégénérescence des bioprothèses.

Cependant, le taux de plasties mitrales effectivement réalisées reste insuffisant, plus encore aux USA par comparaison à l'Europe. Les américains insistent donc lourdement sur la nécessité d'adresser tous les patients ayant une IM chirurgicale à un centre médicochirurgical expert afin que le maximum d'entre eux puisse bénéficier d'une plastie mitrale. Globalement, les recommandations américaines sont plus interventionnistes et préconisent la plastie mitrale à un stade plus précoce en cas d'IM asymptomatique.

Pour l'ACC-AHA, **en cas d'IM primitive sévère**, un diamètre télé systolique (DTS)  $\geq 40$  mm (contre 45 mm en Europe) est en faveur d'une dysfonction systolique VG et donc une indication opératoire de classe I.

**En cas d'IM sévère asymptomatique** sans dysfonction VG ni autre indication de classe II, les américains estiment raisonnable de proposer une plastie mitrale d'emblée si le patient peut être pris en charge dans un centre expert avec >95% de chances de succès pour la plastie mitrale et un risque opératoire <1% (Classe IIa).

Les recommandations européennes sont beaucoup plus en retrait, estimant qu'il faut au moins un diamètre télé systolique >40 mm pour justifier une plastie mitrale précoce. Deux indications de Classe I soulignent la nécessité de privilégier la plastie mitrale en cas de prolapsus du feuillet postérieur, mais également du feuillet antérieur ou de prolapsus bi valvulaire.

**Corollaire** : un remplacement valvulaire mitral de première intention (sans avoir envisagé une plastie mitrale) sur un prolapsus limité du feuillet postérieur (Type II/ P2 de Carpentier) est strictement contreindiqué, considéré comme une faute médicale (classe III, délétère). Le clip mitral fait son apparition dans le tableau des indications avec un niveau de recommandation faible (classe IIb).

## II Insuffisance mitrale secondaire

### Evaluation / Intervention

L'insuffisance mitrale secondaire (anciennement « fonctionnelle ») survient en cas de dilatation sévère du ventri-

cule gauche, quelle qu'en soit l'origine. Cette entité pose plusieurs problèmes non résolus :

- Quantification difficile du fait d'un orifice régurgitant ovalaire, voire arciforme,
- Caractère dynamique de l'IM secondaire (augmentation à l'effort) pouvant aggraver le remodelage VG,
- Quasi absence de preuve scientifique en faveur d'un bénéfice de la plastie mitrale (ou du remplacement valvulaire).

De ce fait, les recommandations ACC-AHA sur ce point sont assez pauvres (Tableau 3) et en retrait par rapport à l'Europe. Par exemple, les recommandations ESC-EACTS sont en faveur d'une chirurgie en cas d'IM secondaire modérée avec indication de pontages (Classe IIa) ou en cas d'IM secondaire sévère symptomatique sous traitement maximal (y compris resynchronisation cardiaque) avec une FEVG >30% et en l'absence d'indication de pontages coronaires (Classe IIb).

INSUFFISANCE MITRALE SECONDAIRE : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES, ADAPTÉ D'APRÈS LES GUIDELINES ACC-AHA 2014 <sup>1</sup>		
Recommandations	Classe	Niveau
La chirurgie mitrale est raisonnable en cas d'IM chronique secondaire sévère au cours d'une intervention de pontage coronaire ou de remplacement valvulaire aortique	IIa	C
La chirurgie mitrale peut être envisagée en cas d'IM chronique secondaire sévère chez un patient très symptomatique (NYHA III-IV)	IIb	B
La plastie mitrale peut être envisagée en cas d'IM chronique secondaire modérée si une chirurgie cardiaque est indiquée par ailleurs	IIb	C

Tableau 3

## Prothèses valvulaires/ Traitement anticoagulant

### Choix d'une prothèse mécanique ou biologique

Concernant le choix d'une prothèse mécanique versus biologique, les recommandations ACC-AHA sont moins détaillées qu'en Europe (Tableau 4) avec quelques différences notables :

**Pour l'ACC-AHA**, Une prothèse mécanique est justifiée avant 60 ans et une bioprothèse après 70 ans. Entre ces 2 limites, les deux options (mécanique ou biologique) sont raisonnables. **En Europe**, une bioprothèse est recommandée après 65 ans en position aortique et après 70 ans en position mitrale (dégénérescence plus rapide en position mitrale). De même une prothèse mécanique est recommandée avant 60 ou avant 65 ans en position aortique et mitrale respectivement.

# LE POINT SUR...

CHOIX D'UNE PROTHÈSE VALVULAIRE : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES, ADAPTÉ D'APRÈS LES GUIDELINES ACC-AHA 2014 <sup>1</sup>		
Recommandations	Classe	Niveau
Le choix de l'intervention et du type de prothèse valvulaire doit être le fruit d'une réflexion commune incluant le patient	I	C
Une bioprothèse est recommandée à tout âge en cas de <b>contreindication, de refus ou de doute sur la sécurité du traitement anticoagulant</b>	I	C
Une prothèse mécanique (aortique ou mitrale) est raisonnable <b>avant l'âge de 60 ans</b> et en l'absence de contreindication au traitement anticoagulant	IIa	B
Une bioprothèse (aortique ou mitrale) est raisonnable <b>après l'âge de 70 ans</b>	IIa	B
Une prothèse mécanique ou biologique est également raisonnable <b>entre 60 et 70 ans</b>	IIa	B
Une intervention de Ross pratiquée par un chirurgien expert peut être envisagée chez un <b>patient jeune en cas de contreindication ou refus du traitement anticoagulant</b>	IIb	C

Tableau 4

Le choix entre prothèse mécanique ou biologique **chez les femmes en âge de procréer** n'est pas tranché dans les recommandations ACC-AHA. A l'opposé, une bioprothèse est recommandée par les européens chez ces patientes, compte tenu d'un risque materno-fœtal des anticoagulants supérieur au risque de dégénérescence d'une bioprothèse pendant la grossesse (Classe IIa)

**L'auto greffe pulmonaire** en position aortique avec homogreffe pulmonaire (intervention de Ross) est recommandée explicitement chez les sujets jeunes en cas de contreindication ou refus des anticoagulants. Elle n'est pas citée par les Européens.

### Traitements anti thrombotiques

Les principales recommandations concernant les traitements anti thrombotiques chez les porteurs de prothèses valvulaires sont résumés dans les figures 1 et 2. Quelques différences notables entre les USA et l'Europe :

**Pour l'ACC-AHA**, l'ajout systématique de faibles doses d'aspirine (75 à 100 mg/jour) est recommandé pour toutes les prothèses mécaniques (Classe I, niveau de preuve A) mais également pour toutes les bioprothèses (Classe IIa, niveau de preuve B).

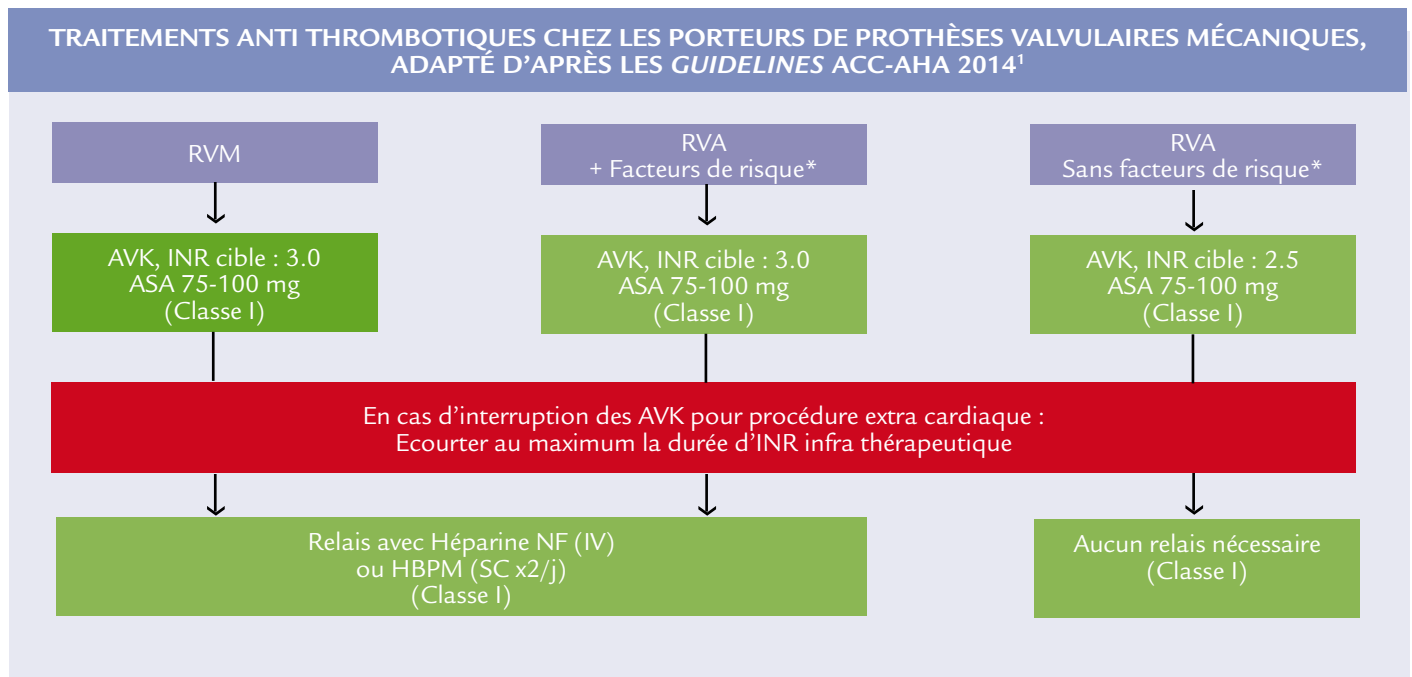


Figure 1

ASA : aspirine  
 AVK : anti vitamine K  
 HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
 Héparine NF : héparine non fractionnée

RVA : remplacement valvulaire aortique  
 RVM : remplacement valvulaire mitrale  
 Facteurs de risque : Prothèses autres que les doubles-aiettes, fibrillation atriale, antécédents thromboemboliques, dysfonction VF systolique (FEVG <35%).

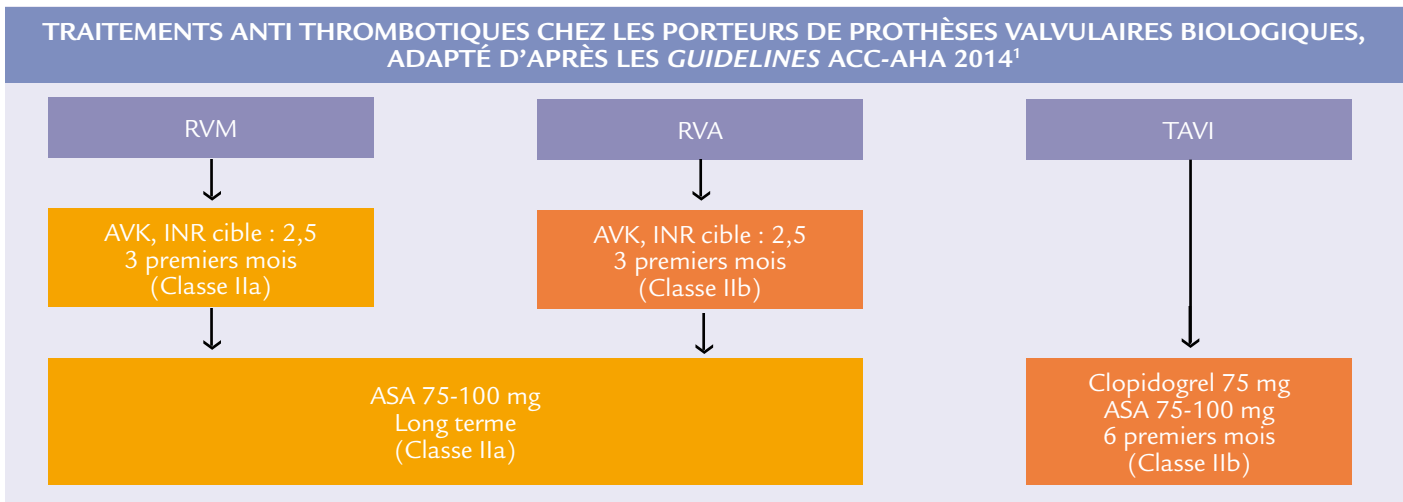


Figure 2

TAVI : bioprothèse aortique transcatheter ; autres abréviations : idem Figure 2.

**En Europe**, l'adjonction d'aspirine est limitée aux prothèses mécaniques en cas de maladie athéromateuse associée ou de thrombose de prothèse sous traitement AVK bien conduit (Classe IIa, niveau C).

En cas de chirurgie ou geste invasif extra cardiaque nécessitant l'arrêt temporaire des AVK, les américains ne recommandent pas de relais par héparine en cas de prothèse mécanique aortique sans facteur de risque de thrombose (cf. Figure 1).

Des 2 côtés de l'Atlantique, les experts insistent sur le fait que les anticoagulants oraux directs (ex « nouveaux anticoagulants oraux ») sont contreindiqués en cas de prothèse valvulaire cardiaque (Classe III, délétère).

**RÉFÉRENCES**

1. 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;129:2440-92.
2. 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.



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

Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

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



## PCSK9 : la nouvelle arme anti-cholestérol

Bertrand Cariou, CHU de Nantes. Institut du Thorax, Nantes  
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

**L**es PCSK9 (Proprotéin Convertase Subtilisin/kexin type 9) est un exemple de recherche translationnelle accélérée, avec moins de 10 années écoulées entre sa découverte en 2003 (1) et les premiers essais thérapeutiques avec les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 en 2012 (2).

### II Une découverte génétique

PCSK9 est le 9<sup>ème</sup> membre de la famille des proconvertases (PCs) qui sont des sérines protéases impliquées dans la maturation des peptides. PCSK9, initialement dénommé NARC-1 (Neural Apoptosis-Regulated Convertase-1), a été clonée en 2003 par le groupe de Nabil Seidah à partir d'une banque d'ADNc issue de neurones en culture primaire en apoptose (3). Dans le même temps, l'équipe de Catherine Boileau identifiait PCSK9 comme étant le 3<sup>ème</sup> gène impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante (FH) (1). En effet, des mutations « gains de fonction » de PCSK9 ont été retrouvées chez 2 familles françaises avec une FH. Il faut néanmoins préciser qu'en France les mutations de PCSK9 sont rares et ne sont responsables que de 0,7% des cas de FH, contre 73,9% pour le récepteur au LDL (LDLR) et 6,6% pour l'apolipoprotéine B (ApoB) (4).

Le tournant dans le développement de PCSK9 comme cible potentielle dans le traitement de l'hypercholestérolémie a été la démonstration en 2006 que des variants génétiques « perte de fonction de PCSK9 » étaient associés à une baisse de 15 à 28% du LDL-cholestérol (LDL-C) et à une diminution de la survenue des événements cardiovasculaires à 15 ans de 47 à 88% selon les ethnies (5). Cette étude pivot démontrait clairement que l'inhibition de PCSK9 était à la fois bénéfique sur le plan cardiovasculaire et apparemment sans danger. En effet, les patients porteurs de ces mutations n'ont pas de pathologie particulière. Il faut néanmoins souligner que ces variants sont très majoritairement présents à l'état hétérozygote, avec uniquement 3 cas de patients déficients complets rapportés dans la littérature.

### || Un mode d'action principalement hépatique

La fonction de PCSK9 a été rapidement élucidée après son clonage (6). PCSK9 est principalement exprimée au niveau du foie, mais aussi de l'intestin, du rein, des cellules musculaires lisses et du cerveau. PCSK9 subit un autoclivage dans le réticulum endoplasmique, progresse dans le golgi et est finalement sécrétée dans le sang. Contrairement aux prodomaines des autres proconvertases qui peuvent être à nouveau clivés à distance du site de synthèse de l'enzyme, libérant ainsi leur activité enzymatique, les études de cristallographie démontrent que le prodomaine de PCSK9 demeure lié à la protéine, une fois celle-ci sécrétée dans le plasma (Figure 1). Ainsi, mis à part elle-même, il n'est pas connu d'autre substrat à PCSK9. La principale activité biologique reconnue de PCSK9 est de dégrader le LDLR de manière post-transcriptionnelle.

En l'absence de PCSK9, la lipoprotéine LDL, riche en cholestérol, se lie au LDLR via l'ApoB et l'ensemble est endocytosé dans l'hépatocyte. Alors que la particule de LDL est orientée vers les lysosomes où ses composants sont métabolisés ou recyclés, le LDLR est redirigé vers la surface de l'hépatocyte pour lier et épurer une nouvelle particule de LDL. Le LDLR peut être ainsi recyclé cent cinquante fois. PCSK9 circulante interrompt ce cycle en se liant au domaine extracellulaire du LDLR, agissant ainsi comme une protéine chaperone. En effet, il est important de préciser ici que l'activité catalytique de PCSK9 n'est pas nécessaire à son action inhibitrice vis à vis du LDLR. L'ensemble PCSK9-LDLR est endocytosé, mais au lieu de repartir vers la membrane, le LDLR et PCSK9 sont détruits dans les lysosomes (Figure 1). En résumé, plus les concentrations plasmatiques de PCSK9 sont élevées, moins la quantité de LDLR présent à la surface de l'hépatocyte est importante et plus la cholestérolémie augmente.

La surexpression de PCSK9 chez la souris entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de cholestérol, liée à une diminution de l'expression hépatique du LDLR (7). A l'inverse, les souris knockout (KO) pour

## MÉCANISME D'ACTION DE PCSK9

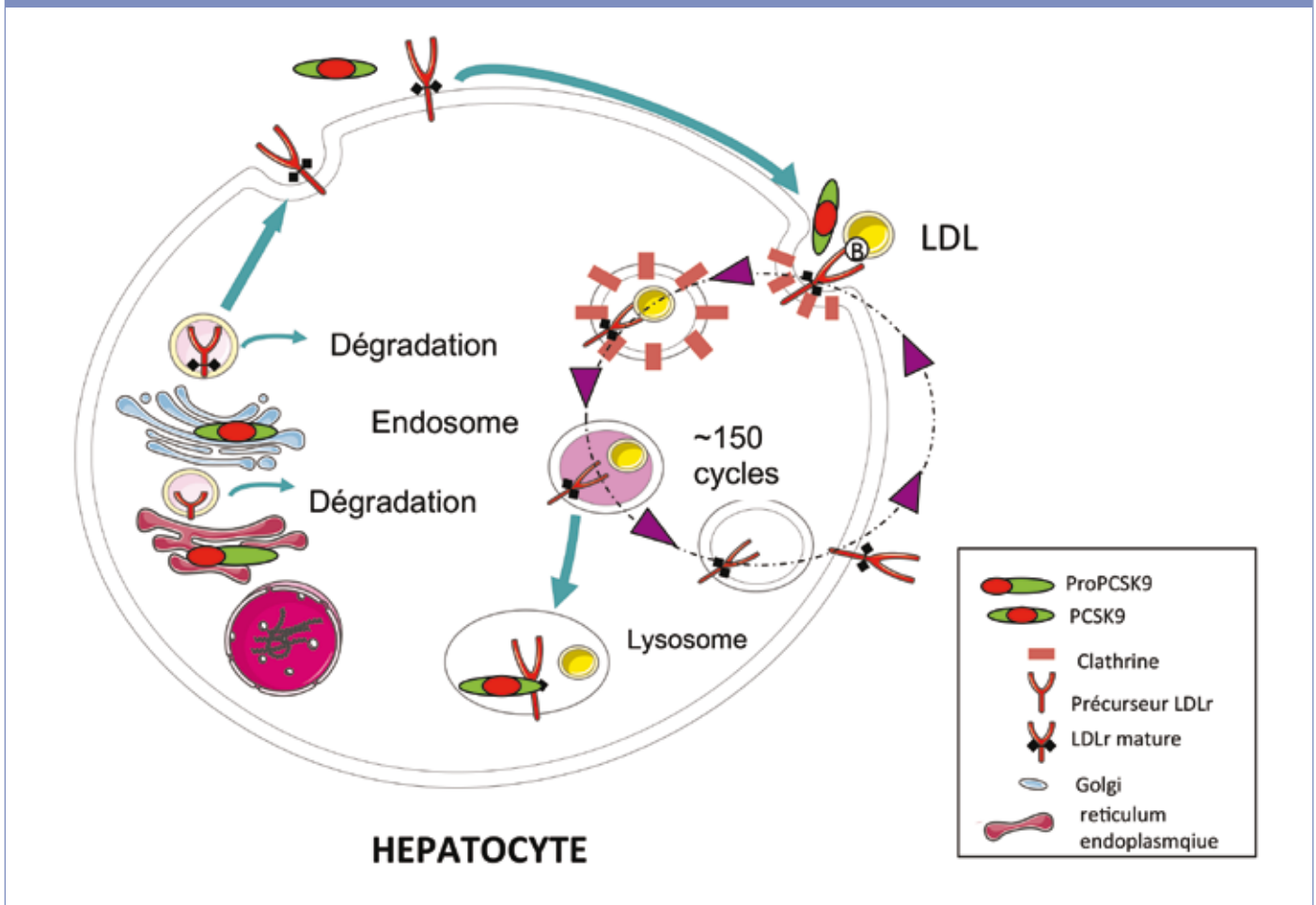


Figure 1

PCSK9 est transcrit et traduit sous forme d'un précurseur inactif : pro-PCSK9. Au cours de son trafficking dans le réticulum endoplasmique, pro-PCSK9 subit un autoclivage en libérant le prodomaine, qui reste néanmoins attaché à la protéine. PCSK9 mature est sécrétée par l'hépatocyte et se lie au récepteur au LDL au niveau de son domaine extracellulaire EGF-A. La liaison de PCSK9 avec le LDLR interrompt son recyclage à la membrane en le dirigeant vers la voie de dégradation lysosomale, contribuant ainsi à l'hypercholestérolémie. Figure adaptée de Costet P, Krempf M, Cariou B (6).

PCSK9 ont une hypocholestérolémie en rapport avec une augmentation des quantités de LDLR dans le foie (8). L'administration intra-veineuse de PCSK9 recombinante réalisée chez la souris a permis de démontrer que PCSK9 circulante est capable de dégrader le LDLR dans plusieurs tissus de l'organisme (9).

PCSK9 a une demie vie courte (5 min) et agit très rapidement et préférentiellement sur le LDLR hépatique. PCSK9 agit ainsi comme une véritable hormone et module l'expression du LDLR dans d'autres organes dont l'intestin, le tissu adipeux, l'îlot de Langerhans, les poumons, les reins. Le LDLR des surrénales échappe à l'emprise de PCSK9, sans que les déterminants moléculaires de cette spécificité soient connus. La création d'un modèle de souris PCSK9 KO spécifiquement dans le foie a permis de démontrer que la sécrétion de PCSK9 est exclusivement d'origine hépatique (10).

Dans ce contexte, l'expression de PCSK9 est finement régulée par les concentrations intracellulaires en stérols via le facteur de transcription SREBP-2, de concert avec celle du LDLR. Un abaissement de la teneur en stérols, notamment en réponse aux statines qui inhibent la synthèse du cholestérol, se traduit par une augmentation conjointe de l'expression de PCSK9 et du LDLR. Il a été démontré que les statines augmentent les concentrations plasmatiques de PCSK9 de façon dose-dépendante. PCSK9 apparaît ainsi comme un frein à l'action des statines et sa neutralisation devrait potentialiser leur effet hypocholestérolémiant. Cela a pu être démontré à la fois chez les souris PCSK9 KO et chez des patients porteurs de mutations « perte de fonction » de PCSK9, mais aussi dans les essais cliniques avec les anticorps anti-PCSK9 (cf infra).

## Les stratégies d'inhibition de PCSK9

A l'heure actuelle, il existe deux grandes classes d'inhibiteurs de PCSK9 en cours d'évaluation clinique : les anticorps monoclonaux et les oligonucléotides, tous administrables en injections sous-cutanées.

**Les anticorps monoclonaux** ciblent la protéine circulante afin d'empêcher son interaction avec le LDLR et sont à l'heure actuelle testés dans des essais cliniques de phase 3. **Les oligonucléotides** (du type anti-sens ou SiRNA) entraînent une dégradation de l'ARNm de PCSK9 ou de sa traduction et donc la diminution de la synthèse protéique. Ces molécules sont actuellement évaluées dans des essais de phase 1. Il est prématuré de prédire l'efficacité relative de ces 2 stratégies, même si les premières données de tolérance sont en faveur des anticorps monoclonaux.

Un des avantages théoriques des SiRNA ou des anti-sens serait l'inhibition additionnelle de l'action intracellulaire de PCSK9, dont l'importance relative demeure mal connue. Des stratégies alternatives sont également en cours d'évaluation pré-clinique, utilisant par exemple :

- de petits peptides bloquant l'interaction extra-cellulaire entre PCSK9 et le LDR ;
- des molécules bloquant la maturation et donc la sécrétion de PCSK9, par exemple en inhibant son activité catalytique au niveau intra-cellulaire ;
- une approche de vaccination contre PCSK9 avec le développement d'Ac anti-PCSK9 endogènes.

Deux oligonucléotides anti-sens dirigés contre PCSK9 (développés par ISIS®/BMS® et Santaris®) ont vu leurs développements prématurément stoppés en phase 1 pour des raisons de toxicité, avec notamment des cas d'insuffisance rénale aiguë. A l'heure actuelle, seuls subsistent en développement des SiRNA anti-PCSK9 (Alnylam®). Un essai de phase 1 a eu lieu chez l'homme avec les SiRNA anti-PCSK9 avec une diminution de 68% des concentrations de PCSK9 et de 41% du LDL-C après une injection à la dose maximale chez le volontaire sain (11).

## Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 : des résultats prometteurs

En 2012 et 2013, les résultats des essais de phase 2 obtenus avec 2 anticorps monoclonaux anti-PCSK9

(REGN727/SAR236553-Alirocumab:Sanofi-Regeneron® et AMG 145-Evolocumab : Amgen®) ont été publiés (12, 13). Les principaux résultats en terme d'efficacité sont résumés dans la **Table 1**. Il s'agit majoritairement d'études de courte durée, de 8 à 12 semaines, avec comme critère primaire la baisse du LDL-C par rapport à un placebo ou plus rarement un comparateur actif (ezetimibe).

L'alirocumab et l'evolocumab sont des anticorps monoclonaux humains à 100% et la fréquence des injections varie de 2 à 4 semaines. Une titration est possible pour l'alirocumab : 75 mg ou 150 mg/2 semaines. A l'inverse, l'evolocumab peut être administré soit toutes les 2 semaines (140 mg) ou toutes les 4 semaines (420 mg). De façon rassurante, les résultats obtenus sont comparables avec les 2 molécules. Des études sont également en cours avec le bococizumab (PF-04950615-RN316 ; Pfizer®) qui est un anticorps monoclonal humanisé (i.e. 98% d'homologie avec l'homme), mais les résultats n'ont pas été publiés à ce jour.

La première population cible est celle des patients ayant une hypercholestérolémie familiale (FH) hétérozygote et n'atteignant pas la valeur cible de LDL-C de 1.0 g/, voire 0.7 g/L pour ceux à plus haut risque cardiovasculaire (13, 14). Chez ces patients déjà traités par des doses maximales tolérées de statine ( $\pm$  ezetimibe), les anticorps anti-PCSK9 entraînent une diminution impressionnante du LDL-C de 60%. Une majorité de patients atteignent l'objectif de LDL-C < 0.7 g/l. L'effet sur le HDL-C est neutre (une légère augmentation de 5 à 10%, parfois significative, a été décrite dans certaines études), alors qu'une baisse généralement non significative des triglycérides d'environ 15% est observée. En revanche, fait surprenant et encore inexplicé, il a été observé une diminution significative de la Lp(a), une lipoprotéine fortement athérogène, d'environ 20-30%. Cette baisse de la Lp(a) pourrait conférer une protection cardiovasculaire supplémentaire.

Une étude a été conduite avec l'evolocumab dans le cadre de la FH homozygote, qui est une maladie rare (1 cas/1 million) caractérisée par une athérosclérose extrêmement précoce. L'evolocumab diminue le LDL-C d'environ 30% à 3 mois, mais il n'est pas efficace chez les patients ayant des mutations abolissant totalement l'activité du LDLR, ce qui démontre que l'action hypocholestérolémiante de PCSK9 est dépendante de la régulation du LDLR chez l'homme (16).

Des résultats similaires avec l'alirocumab et l'evolocumab



ont été observés chez des patients ayant une hypercholestérolémie polygénique, à haut et faible risque cardiovasculaire, seuls ou en association aux statines (12, 13). Enfin, l'efficacité a été également démontrée chez des patients intolérants aux statines (12, 13).

La tolérance a été très bonne sur ces études de courte durée (i.e. 12 semaines), avec l'absence d'effets indésirables graves. Un seul cas de vascularite leucocytoclasique a été observé dans une étude. Il n'y a pas eu de problème de réaction au niveau du site d'injection. Nous disposons maintenant de données de « safety » à 1 an qui confirment le très bon profil de tolérance de cette nouvelle classe thérapeutique, y compris chez les patients qui atteignent des taux extrêmement bas de LDL-C (< 0.25 voire 0.15 g/L) (12, 13).

Les essais de phase 3 sont actuellement en cours, de même que les essais de morbi-mortalité cardiovasculaire sur un grand nombre de patients : étude FOURIER avec l'evolucumab sur 27500 sujets, étude ODYSSEY Outcomes avec l'alirocumab sur 18000 patients, études SPIRE-1 & SPIRE-2 avec le bococizumab. Les résultats sont attendus pour 2018.

## II Les questions en suspens

Si les premiers résultats des essais cliniques sont extrêmement encourageants, plusieurs questions demeurent en suspens :

- quelles sont les conséquences à long terme de taux très abaissés de LDL-C ?
- quel sera l'effet des inhibiteurs de PCSK9 dans le cadre des dyslipidémies mixtes associées au diabète de type 2 et à l'insulinorésistance (LDL-C "normal" mais LDL petites et denses, HDL-C bas, triglycérides élevés) ?
- quelles sont les conséquences de l'inhibition de PCSK9 sur l'homéostasie du glucose et le risque de diabète ?
- quelle est l'efficacité à long terme de ces anticorps monoclonaux (développement d'anticorps spécifiques ? même s'il s'agit d'anticorps humanisés).

Les données issues de la génétique chez l'homme sont rassurantes avec la forte protection cardiovasculaire observée chez les patients porteurs des mutations « perte de fonction » de PCSK9. L'ampleur de la réduction du risque cardiovasculaire observée chez ces patients dépasse celle obtenue dans les essais cliniques avec les statines (5). L'hypothèse principale est liée au fait que ces patients sont porteurs de concentrations abaissées de LDL-C depuis l'enfance. Néanmoins, on ne peut pas exclure un rôle pléiotrope de PCSK9 sur

d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. PCSK9 est notamment fortement exprimé au niveau de l'intestin où son rôle est encore mal défini.

Notre groupe a démontré que PCSK9 est impliqué dans le contrôle de l'hyperlipidémie post-prandiale chez la souris (17), ainsi que dans le contrôle de l'excrétion transintestinale du cholestérol (18). Par ailleurs, il est possible que PCSK9 puisse intervenir dans le contrôle de la pression artérielle de part son expression au niveau rénal et compte tenu du fait que les patients porteurs de mutations « perte de fonction » de PCSK9 ont moins d'hypertension artérielle (5). Finalement, des études récentes ont également démontré que PCSK9 était exprimé au niveau des plaques d'athérome et notamment des cellules musculaires lisses (19). Une étude réalisée dans un modèle d'athérosclérose chez la souris humanisée *APOE\*3Leiden.CETP* a montré qu'un traitement par l'alirocumab permettait la régression des lésions athéromateuses aortiques. Cet effet athéroprotecteur de l'alirocumab était fortement corrélé à la baisse du LDL-C (20).

## II Conclusion

L'inhibition de PCSK9 ouvre un nouveau champ dans le domaine de la prise en charge des hypercholestérolémies, en ciblant de façon spécifique et complémentaire des statines le LDL-C. Les résultats des études de phase 2 et des premières études de phase 3 avec les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont très encourageants en terme d'efficacité hypocholestérolémiante et de « safety ».

Les études de morbi-mortalité cardiovasculaire sont actuellement en cours et devront confirmer la baisse attendue des événements cardiovasculaires liée à la baisse observée du LDL-C (de 60% en moyenne). Ce d'autant plus que les résultats récents de l'étude IMPROVE-IT sont venus renforcer l'hypothèse du « **very lower is better** » !

Après les échecs récents autour des stratégies visant à augmenter le HDL-C, il semble plus que jamais que le LDL-C soit la cible lipidique prioritaire. Et avec les anticorps anti-PCSK9, il semble que nous ayons les nouvelles armes pour l'atteindre.

## EFFICACITÉ DES AC ANTI-PCSK9 DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 2

Population	CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION À L'INCLUSION						BRAS DE TRAITEMENT	EFFICACITÉ (/BASELINE)				
	Age (ans)/ Hommes (%)	Antécédents			Traitement hypolipémiant	LDL-C (mg/dl)		LDL-C	ApoB	HLD-C	TG	Lp(a)
		CHD (%)	AVC AOMI (%)	Diabète								
HeFH	53,4 / 60%	42	nd	4	Statines : 100% (77% : fortes doses) Ezetimibe : 71%	147	RGN727/SAR236553 Durée ttt : 12 semaines PCB (n=15) 150 mg/4 sem (n=15) 200 mg/4 sem (n=16) 300 mg/4 sem (n=15) 150 mg/4 sem (n=16)	-10,6 % -28,7 % -31,5 % -42,5 % -67,9 %	-6,4 % -20,9 % -20,9 % -28,4 % -50,2 %	+2,2 % +7,8 % +6,5 % +10,0 % +12,3 %	-10,5 % -16,7 % -13,1 % -4,9 % -16,2 %	-3,9 % -10,1 % -7,4 % -15,3 % -23,4 %
HeFH	50 / 53%	21	nd	4	Statines fortes doses : 90% Ezetimibe : 64%	156	AMG145 Durée ttt : 12 semaines PCB/4 sem (n=56) 350 mg/4 sem (n=55) 420 mg/4 sem (n=56)	+1,1 % -42,7 % -55,2 %	+2,9 % -31,9 % -43,3 %	+2,3 % +10,1 % +9,1 %	+9,4 % -5,6 % -10,4 %	+4,1 % -19,1 % -27,4 %
Hyperchol polygénique Faible risque CV	56,7 / 47,5%	5,5	4,3	12	Atorva 10, 20 ou 40 mg/j	123-132	RGN727/SAR236553 Durée ttt : 12 semaines PCB (n=31) 50 mg/2 sem (n=30) 100 mg/2 sem (n=31) 150 mg/2 sem (n=31) 200 mg/4 sem (n=30) 300 mg/4 sem (30)	-5,1 % -39,6 % -64,2 % -72,4 % -43,2 % -47,7 %	+2,2 % -27,3 % -48,1 % -56,1 % -28,7 % -33,1 %	-1,0 % +6,7 % +4,1 % +5,5 % +6,3 % +8,5 %	+9,7 % -6,6 % -5,5 % -18,9 % -10,8 % -8,4 %	0,0 % -13,3 % -26,1 % -28,6 % -16,7 % -7,9 %
Hyperchol polygénique	57 / 40%	3	6	15	Atorva 10 mg	122	RGN727/SAR236553 Durée ttt : 8 semaines Atorva 80 mg/j + PCB (n=31) Atorva 10mg/j+150mg/2sem(n=31) Atorva 80mg/j+150 mg/2 sem (n=30)	-17,3 % -66,2 % -73,2 %	-12,0 % -54,4 % -58,0 %	-3,6 % +2,6 % +5,8 %	-11,9 % -4,0 % -24,7 %	-2,7 % -34,7 % -31,0 %
Hyperchol polygénique Haut risque CV	62,0 / 49%	30	10	16	Statines : 99 % (29% : fortes doses) Ezetimibe : 0%	125	AMG145 Durée ttt : 12 semaines *Résultats ajustés sur PCB 70 mg/2 sem (n=79) 105 mg/2 sem (n=79) 140 mg/2 sem (n=78) 280 mg/2 sem (n=79) 350 mg/4 sem (n=79) 420 mg/4 sem (n=80)	-41,8 % -60,2 % -66,1 % -41,8 % -50,0 % -50,3 %	-34,7 % -50,1 % -56,4 % -34,4 % -40,8 % -42,0 %	+6,9 % +6,6 % +8,1 % +1,6 % +5,5 % +4,5 %	-18,1 % -24,9 % -33,7 % -13,4 % -13,7 % -19,4 %	nd nd nd nd nd nd
Hyperchol polygénique Faible risque CV	50,6 / 34%	0	0	0,2	Pas de statines	144	AMG145 Durée ttt : 12 semaines *Résultats ajustés sur PCB 70 mg/2 sem (n=45) 105 mg/2 sem (n=46) 140 mg/2 sem (n=45) 280 mg/4 sem (n=45) 380 mg/4 sem (n=45) 420 mg/4 sem (n=45)	-37,3 % -40,2 % -47,2 % -43,6 % -47,7 % -52,5 %	-32,3 % -35,9 % -44,2 % -33,2 % -37,9 % -42,5 %	+4,2 % +7,3 % +10,2 % +3,3 % +4,0 % +5,8 %	-11,3 % -7,4 % -12,0 % -1,7 % -5,3 % -3,3 %	-11,1 % -17,7 % -29,3 % -21,6 % -27,7 % -29,2 %
Intolérants aux statines	61,8 / 36,3%	17	7	nd	Pas de statines	193	AMG145 Durée ttt : 12 semaines *Résultats ajustés sur PCB 280 mg/4 sem (n=32) 380 mg/4 sem (n=31) 420 mg/4 sem (n=32) 420 mg/4 sem + eze 10 mg/j (n=30) PCB + eze 10 mg/j (n=32)	-40,8 % -42,6 % -50,7 % -63,0 % -14,8 %	-33,6 % -34,3 % -42,1 % -49,1 % -12,2 %	+5,9 % +5,5 % +7,4 % +12,0 % -1,1 %	-18,0 % -19,3 % -14,2 % -9,5 % -5,5 %	-24,3 % -23,6 % -17,4 % -22,8 % -7,5 %

Table 1

JANVIER/FÉVRIER 2015

Correspondance : Bertrand Cariou

INSERM UMR 1087, l'Institut du Thorax, Nantes, France

Hôpital Guillaume & René Laennec, Clinique d'Endocrinologie, Boulevard Jacques Monod, Saint-Herblain, 44093 Nantes Cedex  
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

L'auteur déclare avoir les liens d'intérêts suivants :

Interventions ponctuelles : rapport d'expertise, activités de conseil, conférences en tant qu'orateur pour Sanofi-Regeneron et Amgen.

Essais cliniques en tant que coordinateur national et/ou investigateur principal pour Sanofi-Regeneron et Amgen.

## RÉFÉRENCES

01. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003 ; 34 : 154-6.
02. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1108-18.
03. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003 ; 100 : 928-33.
04. Marduel M, Carrié A, Sassolas A, et al. Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : E1811-24.
05. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1264-72.
06. Costet P, Krempf M, Cariou B. PCSK9 and LDL cholesterol: unravelling the target to design the bullet. *Trends Biochem. Sci.* 2008 ; 33 : 426-34.
07. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004 ; 101 : 7100-5.
08. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005 ; 102 : 5374-9.
09. Greifhorst A, McNutt MC, Lagace TA, Horton JD: Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice. *J Lipid Res* 2008; 49:1303-1311.
10. Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* 2008; 48:646-54.
11. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomized, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2014; 383: 60-8.
12. Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 251-8.
13. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 563-75.
14. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 29-36
15. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; Oct.1 [Epub Ahead of print] doi: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
16. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; Oct.1 [Epub Ahead of print] doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
17. Le May C, Kourimate S, Langhi C, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 684-90.
18. Le May C, Berger JM, Lespine A, et al. Transintestinal cholesterol excretion is an active metabolic process modulated by PCSK9 and statin involving ABCB1. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1484-93.
19. Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by culture smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis* 2012; 220: 381-6.
20. Kühnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effect of a statin. *J Lipid Res* 2014; 55: 2103-12.



**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



**NOUVELLE REVUE**  
offre exceptionnelle

**Abonnez-vous et bénéficiez de**  
**10 numéros/an au tarif de 49 €**  
**+ Accès Internet illimité**

**Pour tout abonnement souscrit,**  
**nous aurons le plaisir de vous offrir**  
**un chargeur nomade**



**→ 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



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

Bulletin à découper et à renvoyer 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 : \_\_\_\_\_

CIVILITÉ : \_\_\_\_\_

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

PRÉNOM : \_\_\_\_\_

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 EXCEPTIONNELLE**

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

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

VOTRE RÈGLEMENT PAR :

CHÈQUE à l'ordre d'IMPACT MEDICOM

Carte bancaire Visa

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 :

Votre abonnement prendra effet dans un délai de 3 semaines à réception de votre règlement. Un justificatif de paiement vous sera adressé. Conformément à la loi informatique et Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données que vous avez transmises, en adressant un courrier à Impact Medicom. Les informations requises nous sont nécessaires pour la mise en place de votre abonnement.



## « Frida de mi corazón » de Nahum Zenil

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

**L**es artistes du néo mexicanisme des années 80 expriment la volonté de se démarquer des représentations nationalistes, héroïques et politiques des années 1930-1950 dont le chef de file était Diego Rivera et le héros inspirateur Emiliano Zapata.

Ils sont passés du désir collectif de changer le monde qui était exprimé par les grandes fresques murales souvent commandées par le Ministère de l'Éducation Mexicain à l'expression de désirs individuels qui passent par la représentation du corps et très souvent par les autoportraits. Mais sont aussi traités les thèmes de l'attachement à la terre mexicaine et la traduction d'une certaine idolâtrie à l'égard de Frida Kahlo. Elle est pour beaucoup le modèle de l'héroïne qui revendiquait dans sa production artistique, essentiellement autobiographique, une certaine forme de féminisme, de liberté de mœurs en particulier sa bisexualité et qui exprimait aussi son attachement aux traditions mexicaines figurées par ses modalités vestimentaires et les bijoux qu'elle portait. Les représentants de ce mouvement artistique contemporain voient en elle un modèle de réaffirmation de leur identité mexicaine face à la domination culturelle américaine et de revendication de leur identité sexuelle dans un pays catholique et patriarcal.

Nahum Zenil est un des artistes contemporains majeurs et très représentatifs de ce mouvement du néomexicanisme. Il est actuellement largement reconnu et souvent exposé. Sa peinture est une de celles qui a été le plus influencée par l'œuvre de Frida Kahlo dont l'image revient très souvent dans ses toiles. « Frida de mi corazón » illustre parfaitement ce goût de l'artiste pour l'auto portrait d'une part et son attachement affectif à Frida Kahlo d'autre part.

Le principal sujet d'expression picturale de Nahum Zenil est son corps, qu'il emploie comme élément signifiant de son existence personnelle. « J'ai toujours ressenti le besoin d'une auto analyse dans mon travail afin de m'accepter tel que je suis et tel que je vis. Je me suis toujours senti marginalisé dans ma vie et ai ressenti beaucoup de solitude. Dans mon art, j'ai tenté de créer une communication entre les membres de la société et moi même ».

Dans ce tableau, Zenil a représenté le visage de Frida en forme de cœur, de couleur rouge comme il se doit mais de dimensions disproportionnées par rapport à son propre torse. Elle est immédiatement reconnaissable avec ses yeux sombres, l'implantation caractéristique de ses sourcils noirs et l'ébauche

de duvet pileux sur sa lèvre supérieure. Des gros vaisseaux placés sur son front, mais dont la justesse anatomique est approximative, partent des artères figurant les cheveux et qui se transforment en branches d'arbres feuillus.

L'artiste s'est représenté lui même de face, en un « plan américain » qui occupe toute la surface du tableau dont le format, coupe volontairement son front et ses mains.

L'artiste est revêtu d'une chemise mexicaine largement ouverte; son torse est entièrement occupé par la figure de Frida Kahlo, seul élément du tableau exprimant un peu d'émotion grâce à la poésie de la représentation de sa chevelure alors que du propre visage barbu de l'artiste qui est comme à l'accoutumée raide, sévère

et figé dans sa solennité ressort au contraire une impression de profonde tristesse.

Cette toile de petites dimensions rappelle l'iconographie religieuse catholique et est une évocation des retables et des ex-voto de remerciement traditionnels très populaires au Mexique et déjà collectionnés par Diego Rivera et Frida Kahlo dans les années 20.

Huile sur bois (52x40cm) de 1991 Galeria de Arte Mexicano

JANVIER/FÉVRIER 2015



## Pneumonie aiguë compliquée d'un choc septique

Nadia Aissaoui, HEGP, Paris - [nadia.aissaoui13@gmail.com](mailto:nadia.aissaoui13@gmail.com)

### II Cas clinique

Mr D, 18 ans consulte au SAU pour malaise dans un contexte de fièvre et frissons.

Ses principaux antécédents sont une maladie de Crohn contrôlée sous Imurel.

Il est actuellement en Terminale au Lycée, ne boit pas d'alcool et ne fume pas.

L'examen clinique montre T° 39.3°C.

SpO2 78% en AA, FR 35/min, tirage sus-claviculaire, balancement thoraco-abdominal.

FC 105/min, TA 9/5 mmHg, extrémités froides, marbrures des genoux.

Auscultation pulmonaire, crépitations de l'hémi-champ pulmonaire supérieur D.

Abdomen souple non douloureux.

Patient confus, pas de signes de localisation, nuque souple. Un ECG est réalisé (Figure 1).

La radiographie du thorax est la suivante (Figure 2).

Le patient est perfusé avec 2 voies veineuses périphériques (VVP) et reçoit 2 litres de sérum physiologique. Il reste marbré et sa TA est à 70/50 mmHg

#### Quel est votre diagnostic ?

Pneumonie communautaire aiguë compliquée d'un choc septique.

#### Comment prenez-vous en charge ce patient sur le plan hémodynamique ?

Remplissage par des cristalloïdes (> 30ml/kg).

L'hypovolémie absolue et relative est constante au cours des états infectieux et contribue à la défaillance circulatoire initiale. Le remplissage vasculaire est l'étape initiale indispensable et obligatoire de la prise en charge des syndromes infectieux sévères. L'utilisation isolée de catécholamines à cette phase pourrait avoir des effets secondaires majeurs.

Le patient est perfusé avec 2 VVP et reçoit 2 litres de sérum physiologique. Il reste marbré et sa TA est à 70/50 mmHg. Vous réalisez une échocardiographie qui retrouve un VG hyperkinétique avec une FEVG à 70%, sans valvulopathie ni dilatation des cavités droites, la veine cave inférieure est dilatée et peu compliant.

#### Quel inotrope introduisez-vous ?

La Noradrénaline.

Dans un contexte de vasoplégie sans dysfonction myocardique, on préférera la noradrénaline, qui a un effet alpha1 prédominant donc vasoconstricteur.

Le patient est transféré en Réanimation Médicale. Il est intubé et ventilé. Un cathéter artériel radial gauche et un cathéter veineux central droit sont mis en place. La Noradrénaline est introduite à 2 mg/h et est augmentée jusqu'à 20 mg/h.

ECG À L'ADMISSION

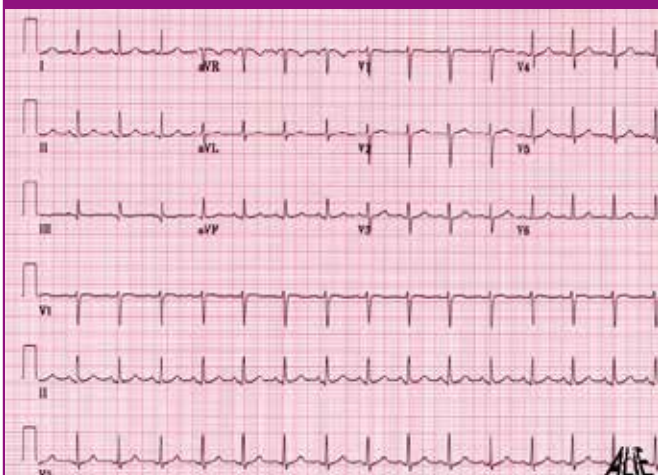


Figure 1

RADIOGRAPHIE DU THORAX À L'ADMISSION

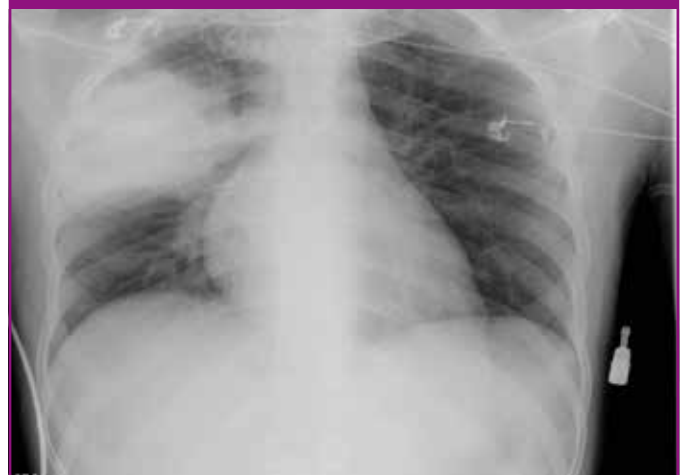


Figure 2

L'hémodynamique du patient reste très instable. Vous refaites une ETT qui est la suivante (Figure 3A et 3B).

**Quel est votre diagnostic concernant l'atteinte cardiaque ?**

Le patient présente une dysfonction bi-ventriculaire sévère avec des pressions de remplissage normales dans un contexte de choc septique. Il s'agit probablement d'une cardiomyopathie septique.(1)

La cardiomyopathie septique est définie comme l'apparition d'une dysfonction systolique homogène avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 45%, réversible, associée à des pressions de remplissage normales ou basses chez les patients en choc septique. Cette cardiopathie apparait précocement, dès J1 et est totalement réversible entre J7 et J10.

**Quel traitement inotrope ajoutez-vous ?**

Devant l'atteinte myocardique il est nécessaire d'adjoindre un traitement inotrope Béta+ la dobutamine (recommandations actuelles) ou de "switcher" la noradrénaline vers de l'adrénaline (effets alpha et bêta+) (2).

**Quelle est l'incidence de cette affection ? Quelles sont ses caractéristiques ?**

L'incidence échographique de cette cardiomyopathie est évaluée entre 20 et 60%. Toutefois, quand les performances contractiles du myocarde sont évaluées

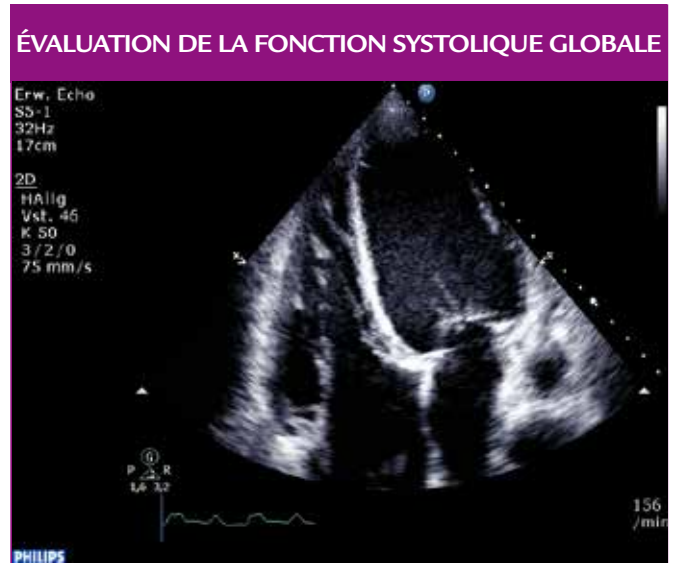


Figure 3A

de manière invasive, l'altération myocardique est constante. Ainsi dans les études animales qui utilisent les cathéters à conductance ou dans les études humaines qui étudient le travail ventriculaire et le rapport pression téléstolique / volume téléstolique par cathétérisme pulmonaire, l'altération systolique du VG est présente chez tous les patients ayant un sepsis sévère. Elle est accompagnée d'une dilatation modérée du VG et d'une atteinte du VD (1).

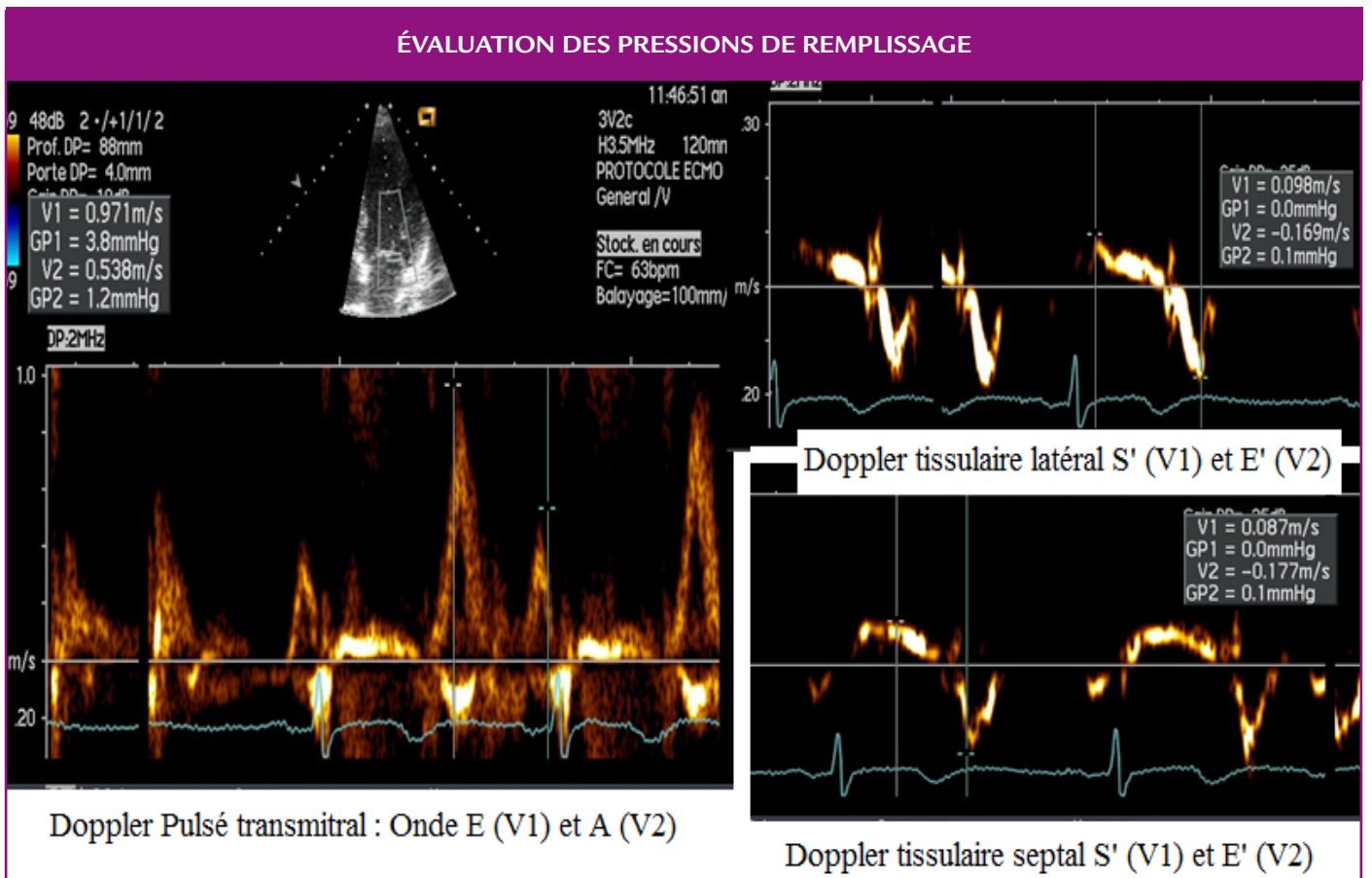


Figure 3B

### **Quelle est sa gravité ?**

La valeur pronostique de la cardiomyopathie septique reste très discutée.

Une FEVG normale dans le choc septique est classiquement un facteur de mauvais pronostic car elle traduit une atteinte majeure de la microcirculation avec un état de vasoplégie extrême réfractaire aux agents vasoactifs (3).

Des études récentes contredisent ces données et associent la cardiomyopathie septique à une surmortalité (4).

### **Comment évolue-t-elle ?**

La cardiopathie septique est totalement réversible entre J7 et J10.

### **Quelle est la place de l'assistance cardiaque dans cette indication ?**

Une étude récente publiée dans Critical Care Medicine Journal (5) rapporte l'expérience concernant l'intérêt de l'ECMO veino-artérielle chez 14 patients en choc septique réfractaire aux catécholamines avec une survie proche de 70 %. Ces résultats doivent toutefois être confirmés dans une plus grande population.

### **RÉFÉRENCES**

1. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011;1:6.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36:296-327. Erratum in: *Crit Care Med*. 2008;36:1394-6.
3. *Crit Care Med*. 2008;36:1701-6.
4. *Eur Heart J*. 2012;33:895-903.
5. *Crit Care Med*. 2013;41:1616-26.



# **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





Xavier Waintraub, Hôpital Pitié Salpêtrière - xavier.waintraub@psl.aphp.fr

**P**atiente de 14 ans adressée pour prise en charge d'un arrêt cardiaque récupéré sur un rythme choqué par le défibrillateur semi-automatique.

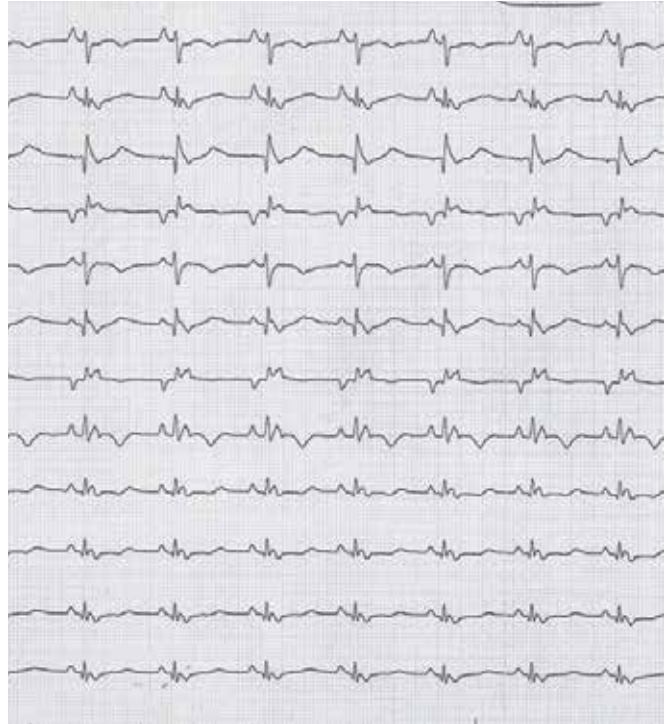
La patiente ne présente pas d'antécédents familiaux notables ni d'antécédents personnels. Elle a présenté un arrêt cardiaque en montant les escaliers au collège.

L'électrocardiogramme post-critique permet d'établir un diagnostic mais lequel ?

## II Solution du quizz ECG

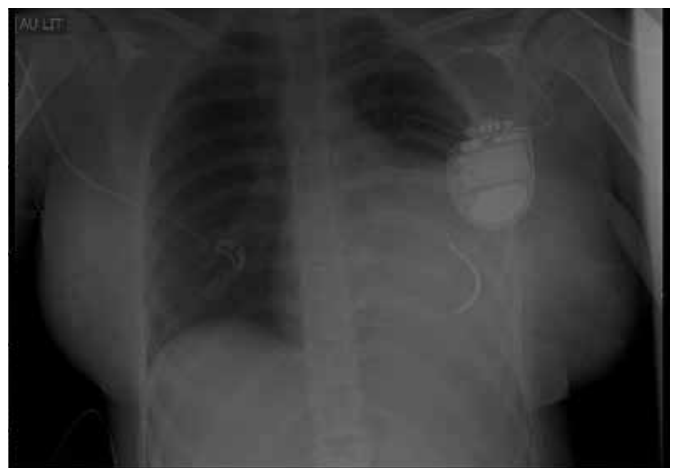
La lecture du tracé met en évidence un rythme sinusal régulier. L'étude de l'onde P met en évidence un aspect d'hypertrophie atriale droite avec une onde P > 0,5 mm en DII. L'axe du QRS est difficile à déterminer avec un aspect rS en DI aVL et une onde Q en DII DIII et aVf évoquant témoignait d'une déviation axiale droite en rapport avec un hémibloc postérieur gauche ou une hypertrophie ventriculaire droite. L'étude de la morphologie du QRS révèle un aspect de bloc de branche droit complet atypique avec un crochetage franc de la partie terminale du QRS dans toutes les dérivations (évoquant en V1 une onde Epsilon) et une onde T négative dans tout le précordium.

**Les diagnostics discutés** sont le cœur pulmonaire aigu, la communication interauriculaire, une dysplasie du ventricule droit ou une maladie de Uhl ou ventricule droit papyracé. Le scanner (ci-dessous) va écarter l'embolie pulmonaire et la CIA tout en confirmant la dilatation majeure du ventricule droit.



### **Le diagnostic retenu est celui d'une maladie d'Uhl.**

La présentation habituelle est une insuffisance cardiaque droite du sujet jeune (en moyenne à l'âge de 15 ans), la mort subite inaugurale en l'absence d'autres manifestations reste assez rare. La patiente sera implantée d'un défibrillateur simple chambre avec une difficulté liée à l'absence de myocarde du ventricule droit et la nécessité de trouver le septum interventriculaire pour obtenir des paramètres de stimulation/détection corrects. (radio ci-dessous)



## “ Prise en charge de l’HTA en 2015 : quels sont les moyens disponibles pour améliorer le contrôle tensionnel ? ”

Au cours de ce symposium consacré aux moyens disponibles pour parvenir à un meilleur contrôle tensionnel, **le professeur Xavier Girerd (Hopital Pitié Salpêtrière, Paris)** a rappelé que l’HTA non contrôlée est encore trop fréquente en France. C’est ce qui a été mis en évidence très récemment par l’enquête FLAHS 2014 (French League Against Hypertension Survey) (1). Le pourcentage de patients dont les chiffres tensionnels sont contrôlés par le traitement n’est encore que de l’ordre de 50%, et donc encore loin de l’objectif de 70 % formulé par la Société Française d’Hypertension Artérielle (SFHTA). Mais surtout, ce constat est malheureusement identique à celui de l’enquête précédente menée en 2012. Les causes en sont multiples, en particulier l’usage des antihypertenseurs qui n’est pas optimal puisque un nombre encore trop important de patients est traité par une monothérapie, constat sans changement significatif ces 2 dernières années en dépit des recommandations des sociétés savantes. De nombreuses études ont pourtant démontré l’efficacité des bithérapies.

Cependant il convient de noter que les bithérapies ne sont pas toutes équivalentes en terme d’efficacité. Récemment, l’étude SEVITENSION (2) réalisée chez 600 hypertendus à haut risque vasculaire a montré une variation absolue de la PA systolique centrale plus importante avec l’association fixe olmesartan 40 mg – amlodipine 10mg qu’avec l’association libre perindopril 8 mg – amlodipine 10 mg : – 14,51 mmHg vs – 10,35 mm Hg, respectivement ( $p < 0,0001$ ) au terme de 24 semaines de traitement.

Les mesures ambulatoires permettent de dépister l’inobservance et de confirmer le non contrôle de l’HTA. Il convient donc de favoriser la prescription de molécules ayant le meilleur rapport observance/persistence et de savoir passer rapidement à une bithérapie, voire à une trithérapie.

Les Recommandations de la SFHTA mettent l’accent sur l’individualisation du traitement et stipulent, en cas d’HTA non contrôlée par une monothérapie, de dépister en premier lieu l’inobservance, de confirmer le non contrôle de l’HTA par des mesures ambulatoires et de savoir passer rapidement à une bithérapie, de préférence fixe (plusieurs combinaisons et doses peuvent être essayées), voire à une trithérapie composée d’un bloqueur du SRA, d’un diurétique thiazidique et d’un inhibiteur calcique et enfin de


recourir à un avis spécialisé 6 mois plus tard si l’HTA reste toujours non contrôlée.

Le docteur **Marilucy Lopez-Sublet (Hopital Avicenne, Bobigny)** a fait un point sur la consultation d’information et d’annonce dont les modalités sont précisées par la SFHTA (3). Elle est destinée à informer le patient sur les risques liés à l’HTA, à lui expliquer les bénéfices attendus du traitement, et de fixer ses objectifs. La qualité de cette consultation conditionne l’acceptation et le vécu ultérieur de la maladie chronique par le patient. Cette annonce peut être faite en plusieurs fois, ce qui permet de vérifier la compréhension des informations délivrées au patient et de répondre aux questions qui lui seraient secondairement venues à l’esprit.

La phase d’explication est fondamentale et le patient doit être informé que l’HTA est essentielle – de cause indéterminée – dans 90 % des cas. Il s’agit d’une maladie silencieuse qui attaque le coeur, le cerveau, les reins et l’oeil alors que la réduction de la pression artérielle permet une réduction du risque cardio-vasculaire. Le médecin se doit d’être un vecteur de l’information et d’aider le patient à trier avec efficacité les informations disponibles sur internet ([www.comiteHTA.org](http://www.comiteHTA.org) [www.cjhta.org](http://www.cjhta.org))

Enfin le docteur **Cédric Lemogne (HEGP, Paris)** a donné le point de vue du psychiatre sur « l’approche motivationnelle du patient hypertendu ». Elle consiste à aider le patient à formuler ses propres objectifs pour préserver sa santé. L’efficacité sera d’autant plus grande que le médecin est capable d’identifier les motifs personnels du patient, l’essentiel étant de « laisser le patient (nous) faire passer des messages ». De plus, il a été démontré que le syndrome dépressif est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et constitue aussi un facteur d’inobservance. Les hypertendus dépressifs ont plus de difficultés à se projeter dans l’avenir et à percevoir le bénéfice de leur traitement.

Paule Guimbail

D’après un symposium organisé par  Daiichi-Sankyo

### RÉFÉRENCES

1. Enquête FLAHS 2014. French League Against Hypertension Survey, [www.comitehta.org](http://www.comitehta.org)
2. Luis Ruilope, Angie Schaefer. *Adv Ther* 2013, 30 : 1086 - 1099
3. Prise en charge de l’HTA de l’adulte. Recommandations de la Société Française d’Hypertension Artérielle. *Presse Med* 2013 ;42(5) : 819-25

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

# SEVIKAR®

Olmésartan médoxomil - amlodipine  
Comprimé pelliculé

20 mg / 5 mg

40 mg / 5 mg

40 mg / 10 mg

3  
dosages

## Une solution synergique pour plus de puissance



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

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

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

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

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

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

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

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

LA BIOTHERAPIE  
CONTRE LES MALADIES  
CARDIOVASCULAIRES

I AM

WORKING FROM  
THE HEART  
FOR THE HEART\*

Pour en savoir plus :  
[www.amgen.fr](http://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