

Cordiam

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme



51st ANNUAL MEETING

EASD
STOCKHOLM 2015

LE POINT SUR...

Fibrillation atriale non valvulaire : le point sur l'occlusion de l'auricule

François BRIGADEAU

Dépister la fibrillation atriale chez le diabétique : pour ou contre ?

Laurent FAUCHIER

Le traitement anticoagulant des porteurs de prothèse valvulaires

Thierry LE TOURNEAU

Une nouvelle ère dans le traitement médicamenteux du diabète de type 2

Alfred PENFORNIS

POINT DE VUE

La cigarette électronique : une aide au sevrage ?

Marion ADLER

COMMENT FAIT-ON ?

Comment et jusqu'où chercher l'atteinte des organes cibles dans l'HTA ?

Philippe GOSSE

hEART

Le déjeuner

David ROSENBAUM



www.e-cordiam.fr



JANUMET est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie des patients adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine seule (indication remboursée).

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + inhibiteur DPP4 peut être proposée si la survenue d'hypoglycémie ou la prise de poids sont préoccupantes (Recommandations HAS Diabète Janvier 2013).

Efficacité Preuves* Expérience

Illustration schématique et pas nécessairement représentative des effets cliniques

HbA1c

Janumet
(sitagliptine/metformine, MSD)

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire sont la première stratégie à mettre en œuvre chez le patient diabétique.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Chez les patients adultes diabétiques de type 2, JANUMET® est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : • chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 peut être proposée si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes. (Recommandation 18a HAS Diabète) • en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4 peut être proposée. (Recommandation 21a HAS Diabète) • en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

POSOLOGIE : JANUMET® doit être pris 2 fois par jour au cours des repas. La dose maximale quotidienne recommandée de sitagliptine est de 100 mg. La dose de metformine restera celle déjà prise par le patient. Lorsque JANUMET® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, ou à l'insuline, envisager une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie. JANUMET® doit être administré avec prudence chez les patients âgés de plus de 75 ans et avec surveillance de la fonction rénale. Tous les patients doivent suivre un régime alimentaire adapté.

CONTRE-INDICATIONS : JANUMET® est contre-indiqué • chez les patients avec hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients • acidocétose diabétique, pré-coma diabétique • insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance créatinine < 60 ml/min) • affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés) • maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, IDM récent, choc) • insuffisance hépatique • intoxication éthylique aiguë, alcoolisme • allaitements. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** • JANUMET® ne doit pas être utilisé chez les diabétiques de type 1, pour le traitement de l'acidocétose diabétique, chez l'enfant de moins de 18 ans, en cas de grossesse ou d'allaitement. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement par JANUMET® et d'effectuer le relais par l'insuline le plus tôt possible. • L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. De très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été également rapportés. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion, JANUMET® doit être arrêté ainsi que les autres médicaments suspects. Si la pancréatite aiguë est confirmée, JANUMET® ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. • Lorsque JANUMET® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie de ces derniers peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie. • Contrôler la créatininémie au moins 1 fois par an si la fonction rénale est normale et au moins 2 à 4 fois par an si la créatininémie est supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et chez les sujets âgés. Prudence quand la fonction rénale est susceptible d'être altérée (instauration d'un antihypertenseur, diurétique, AINS). • L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidoïsique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence. Les facteurs de risque tels que l'insuffisance rénale, le jeûne prolongé, la consommation excessive d'alcool, la cétose, un diabète mal équilibré, l'insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie, doivent être évalués. • Des cas graves de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-oedème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Elles sont apparues dans les 3 premiers mois, certains cas après la 1^{re} prise. Si une telle réaction est suspectée, arrêter JANUMET®. • En cas d'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques, JANUMET® doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas d'intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épидurale, JANUMET® doit être interrompu 48 heures avant et le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas de modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré, rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, JANUMET® doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :** • Chez les patients à risque de toxicité de la digoxine : une surveillance doit être effectuée en cas d'association de JANUMET® et digoxine. • Interaction avec les glucocorticoïdes, beta-2 agonistes et diurétiques : informer les patients du risque d'hyperglycémie et contrôler plus fréquemment la glycémie; si nécessaire adapter la posologie du traitement antidiabétique. • Interactions avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : les IEC peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, adapter la posologie de l'antihypoglycémiant pendant le traitement par l'IEC et après son arrêt. • Médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale : surveiller étroitement le contrôle glycémique et adapter la dose; si nécessaire envisager la modification du traitement antidiabétique. • Risque d'acidose lactique majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë : la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée. **EFFETS INDÉSIRABLES (EI) :** • *El fréquents*: hypoglycémie, nausées, flatulence, vomissements, constipation (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), goût métallique (rapporté avec la metformine); infections des voies respiratoires et rhinopharyngites (rapportés avec la sitagliptine) • *El très fréquents* : hypoglycémie (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), *El gastro-intestinaux* rapportés avec la metformine • *El graves ou potentiellement graves* (fréquence indéterminée) : pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale, réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques, maladie interstitielle pulmonaire, angio-oedème, éruption cutanée, urticaire, vascularité cutanée, lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson, altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, pemphigoïde bulleuse, arthropathie. • *Autres EI* : céphalées, somnolence, diarrhées, douleur abdominale haute, étourdissements, acidose lactique, troubles de la fonction hépatique, hépatite, arthralgie, myalgie, arthrose, douleurs des extrémités, douleur dorsale, prurit, bouche sèche (en cas de co-administration avec l'insuline).

[§] Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

* Dans le cadre des indications validées par l'AMM.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site www.medicaments.gouv.fr, en particulier pour toutes les contre-indications, les mises en garde, les précautions d'emploi, les interactions, les effets indésirables, et les conditions de remboursement.



1 comprimé
2 fois/jour
au cours
des repas





Diabète et maladie athéroscléreuse : une révolution à venir ?

Initialement, j'avais pensé profiter de cet éditorial pour commenter le dernier livre du Professeur Even, éminent spécialiste s'il en est du traitement des maladies cardiovasculaires, mais le flop médiatique de l'ouvrage me dispense d'un tel exercice et je préfère donc parler de choses importantes.

En particulier, de la surprise apportée par *l'étude EMPA-REG* : chez des patients diabétiques athéroscléreux, le traitement par un inhibiteur du sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2), l'empagliflozine a permis de réduire de près de 40 % la mortalité cardiovasculaire et de 32 % la mortalité totale, au terme d'un essai clinique ayant duré 3 ans.

On connaît mal les mécanismes impliqués, mais étonnamment cette réduction impressionnante de la mortalité, indépendante des autres traitements de prévention tels que les statines, paraît passer avant tout par une diminution du risque d'insuffisance cardiaque et de mort subite, alors qu'il n'y a pas d'effet significatif sur le risque d'infarctus ou d'AVC non fatal. De même, la faible différence sur le contrôle du diabète en fin d'étude, en comparaison du traitement habituel utilisé dans le groupe placebo (- 0,3 %) n'est pas susceptible d'expliquer en elle-même un tel bénéfice.

En discutant avec mes collègues diabétologues, comme avec les cardiologues qui portent un intérêt particulier aux problématiques métaboliques, il semble bien que personne n'avait réellement anticipé un tel effet avec un médicament de cette nouvelle classe thérapeutique, dont l'effet hypoglycémiant passe par une augmentation de l'excrétion urinaire de sucre, et dont on savait surtout jusqu'ici qu'elle augmentait le risque d'infections génito-urinaires...

Ces nouvelles données sont d'autant plus impressionnantes que les différents traitements antidiabétiques développés au cours des 20 dernières années nous laissaient sur notre faim pour ce qui est de leur impact sur les complications macro-vasculaires. Si l'on reprend l'historique de ces traitements, *l'étude UKPDS 33* n'avait pas montré de diminution de mortalité ni des complications macrovasculaires pendant la phase initiale de l'étude avec un traitement intensif par insuline, glibenclamide ou chlorpropamide et ce n'est qu'à très long terme qu'était apparue un effet favorable ; seule la metformine, testée dans un sous-groupe de patients diabétiques en surpoids (UKPDS 34), avait permis de réduire de 36 % la mortalité, par rapport à une prise en charge essentiellement fondée sur le régime. Dans *l'étude ADVANCE*, un sulfamide hypoglycémiant, le gliclazide, avait essentiellement entraîné une baisse des complications microvasculaires, sans effet significatif sur les complications macrovasculaires ni la mortalité (- 7 %). Passons sur les résultats des glitazones, empêtrées dans la problématique d'une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et d'effets toxiques hépatiques. Evacuons l'absence de bénéfice sur les événements cardiovasculaires d'une insuline basale, documentée dans *l'étude ORIGIN*. On en arrive alors aux deux classes médicamenteuses récentes les plus étudiées : inhibiteurs de DPP4 et analogues du GLP1. Pour les inhibiteurs de la DPP4, la majoration inattendue du risque d'insuffisance cardiaque constatée dans *l'étude SAVOR* n'a pas été retrouvée dans *les études EXAMINE et TECOS*. Aucune de ces études n'a cependant montré de supériorité par rapport au traitement conventionnel pour ce qui est de la survenue d'événements cardiovasculaires. Avec les analogues du GLP1, les données sont encore rares : dans *l'étude ELIXA*, pas de supériorité du lixisenatide sur les événements cardiovasculaires, chez les patients diabétiques traités dans les suites d'un syndrome coronaire aigu et effet non significatif sur la mortalité globale (- 6 %). En somme, depuis la metformine, aucun de ces différents traitements n'a démontré une efficacité patente sur le risque de complications macrovasculaires, même si les études ont souvent été d'une durée sans doute trop courte pour évaluer avec certitude l'impact cardiovasculaire et s'il faut encore attendre les résultats des études en cours pour se forger une opinion définitive sur les classes médicamenteuses les plus récentes.

Bref, avec *l'étude EMPA-REG*, nous avons des résultats sur la mortalité dont l'ampleur égale ceux obtenus il y a près de 20 ans avec la metformine dans une étude de nettement plus petite envergure qui comparait le traitement médicamenteux à une prise en charge essentiellement diététique. C'est là une excellente nouvelle pour les diabétiques coronariens, dont on attend cependant avec impatience la confirmation dans d'autres essais évaluant des inhibiteurs du SGLT2.

Zinman B et al. *New Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Nicolas Danchin
Rédacteur en chef

Rédacteur en chef

Nicolas Danchin

Rédacteurs en chef adjoints

Michel Farnier

Paul Valensi

Comité éditorial

Nadia Aissaoui

Eric Bonnefoy Cudraz

Serge Boveda

Bertrand Cariou

François Carré

Bernard Charbonnel

Yves Cottin

Sébastien Czernichow

Erwan Donal

Laurent Fauchier

Bruno Guerci

Pascal Gueret

Yves Juilliére

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

Angélique Bironneau

Contact commercial

Suzanne Ricard

Tél. : +33 (0)1 40 88 94 48

Direction artistique

Françoise Genton

Imprimerie : Passion Graphic

11 rue Denis Papin

Z.A des 50 Arpents

77680 Roissy en Brie

Tél : 01 64 05 46 88



Cordiam est une publication d'Impact Médicom

N° ISSN 2425 - 7249

Abonnement :

1 an : 49€

www.e-cordiam.fr

N° de Commission Paritaire : 1116 T 92545

Dépôt Légal : à parution

cordiam@impact-medicom.com

3 boulevard Paul-Emile Victor

92200 Neuilly-sur-Seine

Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20

Fax : +33 (0)1 46 41 05 21

SARL au capital de 30 000€

Directeur de la publication

Patricia Lhote

OCTOBRE / NOVEMBRE 2015

ÉDITORIAL

- 3** *Nicolas Danchin*

LE POINT SUR...

- 5** Fibrillation atriale non valvulaire : le point sur l'occlusion de l'auricule *François Brigadeau*
- 8** Dépister la fibrillation atriale chez le diabétique : pour ou contre ? *Laurent Fauchier*
- 11** Le traitement anticoagulant des porteurs de prothèse valvulaires *Thierry Le Tourneau*
- 16** Une nouvelle ère dans le traitement médicamenteux du diabète de type 2 *Alfred Penfornis*

heART

- 21** Le déjeuner *David Rosenbaum*

POINT DE VUE

- 22** La cigarette électronique : une aide au sevrage ? *Marion Adler*

COMMENT FAIT-ON ?

- 24** Comment et jusqu'où chercher l'atteinte des organes cibles dans l'HTA ? *Philippe Gosse*

ENIGME DU MOIS

- 28** *Denis Amet*

COMPTE RENDU DE CONGRÈS ESC

- 30** MATRIX *Nicolas Danchin/François Schiele*
- 32** CERTITUDE *Jean-Louis Gayet/J.-Y. Le Heuzey*



Fibrillation atriale non valvulaire : le point sur l'occlusion de l'auricule

François Brigadeau, CHRU, Lille - Francois.BRIGADEAU@chru-lille.fr

a fibrillation atriale non valvulaire (FA) relève d'un traitement anticoagulant oral direct (ACOD) ou par anti vitamine K (AVK) dès que le score CHA2DS2Vac dépasse 1.

Le thrombus se formant dans l'auricule gauche, (appendice de l'oreillette gauche) il se développe actuellement une technique endovasculaire d'occlusion de l'auricule en vue de prévenir les accidents thromboemboliques artériels (ATE) de la FA. Cette procédure est de mieux en mieux maîtrisée mais demande encore à être validée sur le plan scientifique par de larges études comparatives laissant le champ libre à une perspective d'études nombreuses.

II Introduction

La FA est une pathologie fréquente, associée à un sur-risque d'accident thromboembolique artériel. On estime ce risque à 5% par an en l'absence d'antithrombotique. Il s'agit essentiellement d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVC) dont la mortalité et la morbidité restent élevées en raison de l'étendue des lésions et de leur caractère hémorragique et multifocal. C'est le score de CHA2DS2Vasc s'il est supérieur à 1 qui indique un traitement par ACO, au long cours. On sait néanmoins la difficulté de prescrire au long cours les ACO en raison de la faible compliance des patients au traitement, et des complications hémorragiques.

La genèse du thrombus dans l'auricule gauche repose sur la triade de Virchow : stase sanguine anormale, anomalie de la coagulation et lésion endothéliale. Ces anomalies sont présentes dans l'auricule gauche, expliquant que 90% des thrombi s'y constituent.

L'hypothèse sur laquelle est fondée le bénéfice de l'occlusion d'auricule est de réduire le risque d'accidents thromboemboliques artériels chez les victimes de FA afin de leur épargner les complications d'un traitement ACO à vie.

Les premiers dispositifs d'occlusion percutanée par cathétérisme veineux trans septal ont été développés à la fin des années 90 avec la première implantation réalisée en 2001.

II Indications

OCCLUSION DE L'AURICULE GAUCHE EN ALTERNATIVE AUX ACO

Dans l'étude PROTECT AF¹, étude de non infériorité, on a comparé un groupe de patients implantés d'un dispositif à un groupe de patients maintenus sous AVK. Il s'agit d'une étude de non infériorité. L'occlusion percutanée de l'auricule apparaît non inférieure aux AVK. Le suivi au long cours montre que le temps majore le bénéfice chez les patients implantés y compris en terme de mortalité totale (Figure 1). En effet, plus le suivi est long plus les accidents aux ACO sont nombreux. En revanche, une fois le risque de procédure passé, les complications à distance de l'occlusion de l'auricule sont fort rares.

L'étude PREVAIL² en revanche, qui ciblait une population à plus haut risque cardiovasculaire n'a pas permis d'obtenir la non infériorité sur un critère principal identique à PROTECT-AF, à savoir AVC toute cause, probablement en raison d'un suivi court et d'un taux d'événement très bas dans le groupe AVK.

SUIVI AU LONG COURS DES PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE PROTECT-AF

Elle montre un gain de mortalité dans le groupe implanté d'un dispositif en comparaison au groupe traité au long cours par antivitamine K 7.

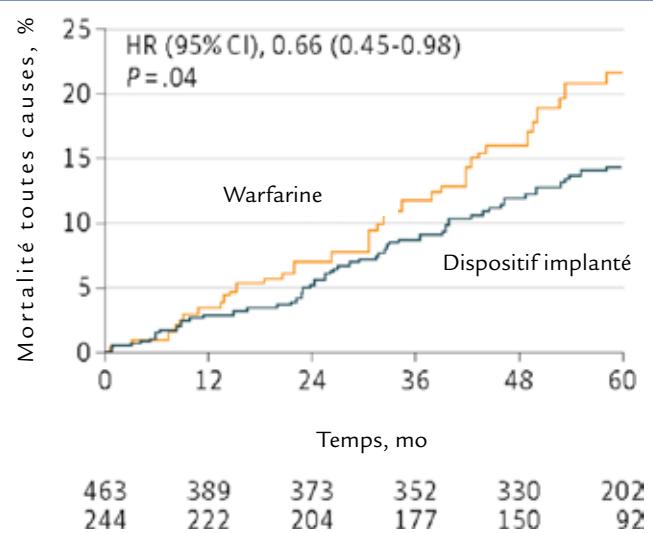


Figure 1

OCTOBRE / NOVEMBRE 2015

La procédure est grevée d'un taux de complications non négligeable inhérent au cathétérisme cardiaque et à la fragilité de la population étudiée. Le taux de complications graves est de 4,5% environ, marqué par les effractions péricardiques requérant parfois une chirurgie cardiaque ou un drainage péricardique, une migration du dispositif, les accidents vasculaires cérébraux et les complications vasculaires au point de ponction. Il faut noter que le nombre de complications diminue avec l'expérience et le volume du centre³, le taux de complications ne dépassant pas 2,2 % dans PREVAIL.

Que retenir des données actuelles dans cette indication ?

Il est trop prématûr aujourd'hui d'étendre l'indication de l'occlusion de l'auricule à tous les patients en alternative aux ACO. Plusieurs dizaines de milliers de patients sous ACO ont été étudiés contre 1500 environ si l'on rassemble les registres et les études pour la prothèse la plus étudiée. Par ailleurs, la non infériorité a été obtenue en comparaison aux AVK et les dispositifs ne pourront pas faire l'économie d'une étude comparative aux ACOD. Néanmoins, le concept de prévention des ATE dans la FA par occlusion percutanée d'auricule est validé avec un bénéfice clinique net au long cours qui plaide en faveur de l'implantation. Vu la durée potentielle des traitements ACO dans cette indication, on peut imaginer un bénéfice très substantiel chez les patients qui doivent recevoir des ACO dans la FA au long cours.

OCCLUSION D'AURICULE POUR LES PATIENTS INDIQUÉS ET CONTRE INDIQUÉS AUX ACO

C'est l'indication élective actuellement. Théoriquement 10 à 30000 patients en France peuvent prétendre à cette intervention dans cette indication.

L'étude ASAP⁴ a évalué une population de 150 patients implantés d'un dispositif intra auriculaire, qui avaient une indication formelle aux ACO en raison d'une FA et une

contre-indication formelle concomitante en raison d'un sur risque hémorragique important (neurologique ou digestif le plus souvent). Les évènements cardiovasculaires dans la population étudiée sont moins importants que dans une population appariée sur le risque thromboembolique. Il ne s'agit pas d'une étude randomisée, ce qu'il faudra faire impérativement pour asseoir cette indication.

Cette indication est cruciale chez ces patients pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est envisageable, raison pour laquelle **elle vient d'être validée par l'HAS**⁵. Ces recommandations sont très similaires à celles publiées par les autorités de santé d'autres pays européens (Royaume Uni, Allemagne et Italie notamment).

Le profil type de patient est une victime de FA avec un score de CHADS2Vasc ≥ 4 qui présente de façon concomitante une contre indication aux ACO en raison d'un risque hémorragique trop important. Cette indication repose sur une décision collégiale réunissant le cardiologue interventionnel, et le médecin ayant posé l'indication de l'implantation. En effet les cardiologues, grands prescripteurs d'antithrombotiques ne prennent que rarement en charge les complications hémorragiques de ces traitements.

Les praticiens les plus à même d'évaluer le risque hémorragique d'un traitement ACO au long cours étant ceux qui ont pris en charge le saignement. Par ailleurs, il s'agit d'une population d'âge souvent avancé présentant des comorbidités nombreuses, dont le niveau de fragilité doit être soigneusement évalué.

La chirurgie cardiaque est nécessaire *in situ* pour la gestion éventuelle des complications. La contre indication aux ACO est souvent de nature neurologique, gastroentérologique ou gériatrique. Elle peut néanmoins toucher la quasi-totalité des organes. Le souhait du malade de ne pas recevoir d'ACO au long cours n'est pas une indication recevable.

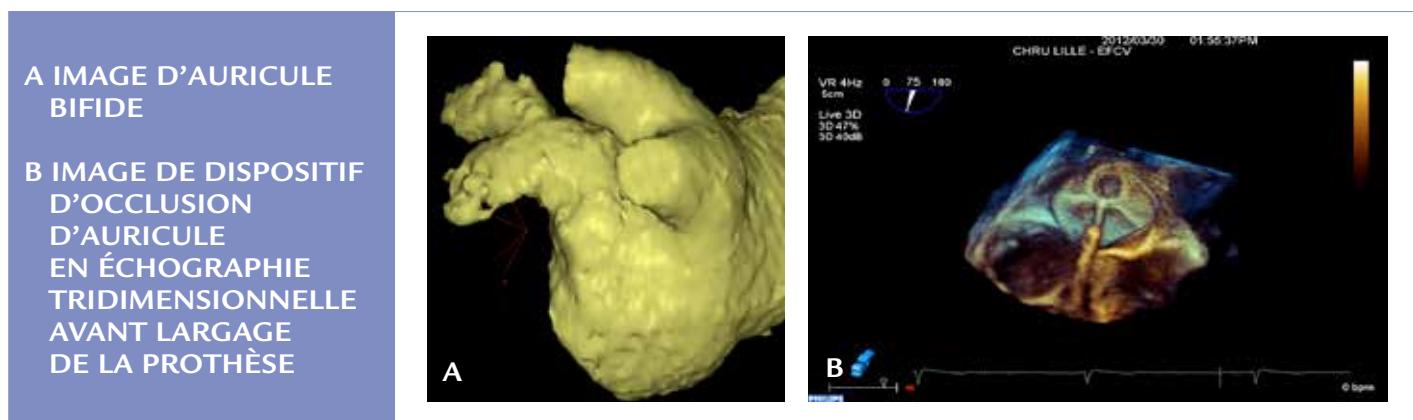


Figure 2

AUTRES INDICATIONS POTENTIELLES DE L'OCCLUSION D'AURICULE

Bien qu'aucune donnée ne soit actuellement disponible dans ces indications, il faudra étudier cette procédure chez les patients qui récidivent des AVC à point de départ cardioembolique sous ACO et chez les patients inobservants au traitement ACO en l'absence de cause curable à cette situation particulièrement thrombogène. Actuellement tous les patients implantés d'un dispositif d'occlusion de l'auricule doivent être inclus dans le **registre national FLAAC**.

II Procédure

Deux dispositifs sont implantés majoritairement en Europe : le dispositif Watchman® (Boston Scientific) et le dispositif Amulet® (Saint Jude Medical).

BILAN PRÉPROCÉDURE

Une longue consultation parfois avec les proches est indispensable pour l'explication du rapport bénéfice/risque. Il est également recommandé d'effectuer une imagerie tridimensionnelle par scanner ou IRM, et surtout une ETO. En effet, l'existence d'un thrombus dans l'auricule (ce qui n'est pas rare dans cette population à haut risque thrombotique, près d'un quart des patients dans notre expérience) contre indique l'intervention. La reprise d'un traitement anticoagulant, parfois en injection sous-cutanée est alors discutée avec les différents intervenants. Il faut également une consultation d'anesthésie⁶.

LA PROCÉDURE

Elle est réalisée sous anesthésie générale. On effectue via une voie veineuse fémorale un cathétérisme transseptal sous contrôle ETO, puis le dispositif est mis en place dans l'auricule. La qualité d'implantation, son étanchéité et sa position relative aux autres structures atriales gauches sont vérifiées en ETO avant largage de la prothèse. La procédure est réalisée sous anticoagulation efficace (ACT à 250 environ) ce qui doit être pris en compte chez des patients à haut risque hémorragique et discuté en amont.

LES SUITES DE LA PROCÉDURE

Les patients sont gardés en surveillance 48H. Trois grands schémas de traitement sont possibles en post procédure qui sont préétablis de façon collégiale au préalable :

- Le maintien d'une anticoagulation efficace par ACO pendant 45 jours au décours de l'intervention (temps pré-supposé de l'endothélialisation de la prothèse) selon le schéma de l'étude PROTECT-AF

- En cas de contre indication formelle même temporaire aux ACO une biantiagrégation plaquettaire selon le schéma de l'étude ASAP.
- En cas de contre indication à tout traitement antithrombotique même temporaire, certains patients n'ont pas de traitement ou seulement 75 mg d'aspirine au décours. Une ETO est à nouveau réalisée à J45 pour vérifier le bon positionnement de la prothèse, son étanchéité et l'absence de thrombus sur le versant atrial. Si l'ETO est satisfaisante les traitements antithrombotiques sont définitivement suspendus.

S'il existe une fuite périprothétique les anticoagulants doivent être maintenus ce qui est problématique dans cette population à haut risque hémorragique. L'évolution naturelle de ces fuites se fait rarement vers la fermeture. Par ailleurs un thrombus en surface de prothèse doit également faire poursuivre les anticoagulants. Bien que parfois visible à l'ETO ils ne se traduisent que de façon rarissime par des événements cliniques throboemboliques. Ils disparaissent le plus souvent après quelques semaines d'anticoagulation efficace.

II Conclusions

L'occlusion de l'auricule est une technique émergente de prévention des ATE dans la FA non valvulaire. La validation du concept et la faisabilité technique sont désormais démontrées et les résultats au long cours sont extrêmement encourageants⁷.

L'indication retenue par les autorités de santé repose sur l'association d'un risque thrombotique et hémorragique élevé contre indiquant les ACO au long cours, c'est-à-dire pour une population fragile. Il s'agit d'une technique interventionnelle grevée d'un taux de complications encore important mais en constante régression avec la courbe d'apprentissage et le volume d'implantation des centres. Le processus de remboursement par la sécurité sociale est en cours.

De nombreuses questions subsistent auxquelles de futurs travaux devront répondre : les résultats de PROTECT et PRE-VAIL seront-ils toujours valables face aux ACO directs ? dans l'indication retenue actuellement (indication et contre indication simultanée aux ACO) quels seraient les résultats d'une étude randomisée ?...

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : Laboratoire Boston Scientific-Laboratoire St Jude Medical

RÉFÉRENCES

- 1- Holmes DR et al Lancet 2009;374 :534-42
- 2- Holmes DR et al J Am Coll Cardiol 2014 ;64:1-12
- 3- Reddy VY et al Circulation 2011;123:417-24
- 4- Reddy VY et al J Am Coll Cardiol 2013 ;61:2551-6
- 5- Document de l'HAS sur l'évaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/texte_court_occlusion_transcutanee_aag.pdf
- 6- EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. Meier B et al Europace 2014; (16): 1397-416.
- 7- Reddy VY et al JAMA 2014; 312:1988-98



Dépister la fibrillation atriale chez le diabétique : pour ou contre ?

Laurent Fauchier, CHU Trousseau - Tours. Ifau@iniv-tours.fr

La fibrillation atriale (FA) est la forme d'arythmie la plus commune au monde. Sa prévalence sera multipliée par 2,5 dans les 50 prochaines années ce qui en fait une incontestable épidémie. Dans le même temps, le diabète est une maladie pandémique des pays développés

II Introduction

Les facteurs de développement reconnus de la fibrillation atriale sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les maladies valvulaires cardiaques et les cardiomyopathies. Le développement ainsi multifactoriel de la fibrillation atriale n'est pas complètement éclairci alors qu'il semble exister une corrélation entre fibrillation atriale et diabète. Ces deux pathologies partagent une association à des comorbidités communes comme l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et l'obésité. L'association indépendante entre diabète et fibrillation atriale est discutée et, parallèlement, diabète et fibrillation atriale sont des facteurs prédictifs communs d'accident vasculaire cérébral et de mortalité cardiovasculaire.

II Le diabète comme facteur de risque de fibrillation atriale

Il existe plusieurs mécanismes hypothétiques pour expliquer le rôle arythmogène du diabète et/ou de l'augmentation de la glycémie. Il ne semble pas que le diabète de type I soit associé à une augmentation du risque de fibrillation atriale ce qui suggère plutôt que l'hyperglycémie au long cours dans le diabète n'est pas elle-même promotrice de fibrillation atriale. Celle-ci serait plutôt liée à l'insulino-résistance qui est également le mécanisme par lequel l'hypertension et l'obésité semblent associées à une augmentation du risque de fibrillation atriale⁽¹⁾.

Dans l'étude de Ostgren, les patients qui avaient à la fois un diabète et une hypertension artérielle avaient un risque 3 fois plus élevé de fibrillation atriale associée comparés aux non diabétiques non hypertendus,

mais cette association n'était plus significative après ajustement sur l'existence d'une insulino-résistance qui paraissait donc être le déterminant principal de la fibrillation atriale⁽²⁾. Le diabète et l'intolérance au glucose en étant associés à une augmentation du risque d'hypertrophie ventriculaire gauche pourraient aussi par ce biais être un facteur significatif de fibrillation atriale. De plus, l'inflammation à long terme est un lien possible, suspect de jouer un rôle entre diabète et fibrillation atriale : l'inflammation est retrouvée dans ces 2 pathologies, elle peut en partie prédire le développement du diabète et également de la fibrillation atriale, et des traitements anti-inflammatoires ont montré des efficacités relatives sur certains paramètres d'évaluations chez des patients avec diabète et/ou avec fibrillation atriale.

Dans la méta-analyse de Huxley qui regroupait 7 études prospectives et 4 études cas-contrôles sur 1,7 million de sujets, dont 109000 avaient de la fibrillation atriale, il a été retrouvé que le diabète était associé à un risque plus élevé de fibrillation atriale d'environ 40%. Néanmoins, après ajustement aux possibles facteurs de confusion associés, l'effet paraissait plus limité avec une augmentation du risque de seulement 24%⁽³⁾.

Les auteurs en déduisaient que la proportion de fibrillation atriale qui était attribuable au diabète dans la population était de seulement 2,5%.

Une analyse ultérieure réalisée chez 35000 femmes professionnelles de santé, et suivies pendant 16 ans, a été rapportée en 2012. Les 3% de femmes avec un diabète de type II avaient un risque multiplié par 2 de développement de fibrillation atriale au cours du suivi mais de manière similaire, le risque attribuable était assez nettement atténué après ajustement sur les éventuels facteurs de confusion dans les caractéristiques des patientes : le risque n'était plus que de 15% après analyse multivariée⁽⁴⁾. Ceci semble donc suggérer que les patients avec diabète de type II ont un risque plus élevé de fibrillation atriale prévalente (environ 15%), puis incidente (environ 0,8%/an), mais qui semble principalement relié aux autres facteurs de risque associés fréquemment rencontrés chez ces patients⁽⁵⁾.

Le diabète comme facteur de risque d'accident vasculaire cérébral en cas de fibrillation atriale

La détection de la fibrillation atriale chez les patients avec diabète a des conséquences cliniques majeures car le risque d'accident vasculaire cérébral y est plus élevé. En l'absence d'autres co-morbidités, le risque annuel d'accident vasculaire cérébral peut être estimé à 2,2 % par an en cas de diabète isolé. En réalité, il est souvent plus élevé chez les patients diabétiques du fait de l'association à d'autres facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral, identifiés dans les items du score CHA2DS2VASc : l'existence d'une hypertension artérielle, d'un âge supérieur à 65 ou 75 ans, d'une maladie vasculaire associée ou d'une insuffisance cardiaque (*tableau 1*).

Deux études ont trouvé que la présence de diabète était un facteur prédictif indépendant de l'accident vasculaire cérébral pour les patients avec fibrillation atriale. Le diabète paraissait un facteur de risque moins significatif chez les sujets âgés.

Deux autres études n'ont pas retrouvé d'association nette entre un sur-risque d'accident vasculaire cérébral en cas de fibrillation atriale associée à un diabète⁽⁶⁾.

Le diabète n'est donc probablement pas le facteur de risque d'accident vasculaire cérébral le plus puissant en cas de fibrillation atriale comparé aux autres items du score CHA2DS2VASc, mais il est inclus dans cet outil de stratification de risque, rapportant un point au

même titre que l'antécédent d'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'âge supérieur à 65 ans ou l'existence d'une maladie vasculaire artérielle.

Seul un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou l'âge supérieur à 75 ans semblent être des **facteurs de risque franchement plus marqués** pour le risque d'événements thrombo-emboliques ultérieurs en cas de fibrillation atriale, rapportant chacun 2 points.

Du fait de la prévalence non négligeable de la fibrillation atriale en cas de diabète et dans la mesure où l'on peut estimer le développement d'une fibrillation atriale en cas de diabète à près de 1%/an, il se pose la question de rechercher plus activement cette arythmie car elle aura des implications en cas de prise en charge thérapeutique : **une fibrillation atriale associée à un diabète justifie un traitement anticoagulant oral au long cours**, soit par AVK soit par un des nouveaux anticoagulants oraux directs, et ceci a été confirmé dans toutes les recommandations internationales sur la prise en charge de la fibrillation atriale⁽⁷⁾. Pour les patients symptomatiques avec palpitations (ou éventuellement limitation à type de dyspnée), le diagnostic sera probablement fait lors d'une consultation auprès d'un cardiologue pour ces symptômes.

La fibrillation atriale est toutefois asymptomatique dans 30 à 50% des cas. Elle peut être retrouvée de différentes manières : sur un électrocardiogramme 12 dérivations conventionnel en consultation ou en hospitalisation, sur un enregistrement Holter ECG de 24 heures, ou chez un patient porteur d'un stimulateur cardiaque en analysant les fonctions diagnostiques (qui font office de Holter simplifié de longue durée).

TABLEAU 1 : FACTEURS UTILISÉS DANS LE SCORE CHA2DS2-VASC EN CAS DE FIBRILLATION ATRIALE ET VALEUR PRÉDICTIVE POUR LE RISQUE D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL.

Facteur de risque	Nombre de points	Score	Risque annuel d'AVC % /an
C Insuffisance Cardiaque ou Dysfonction VG	1	0	0%
H HTA	1	1	1,3%
A2 Age >75 ans	2	2	2,2%
D Diabète	1	3	3,2%
S2 Antécédent d'AVC	2	4	4,0%
V Pathologie vasculaire (artérite ou ATCD d'IDM)	1	5	6,7%
A Age >65 ans	1	6	9,8%
S Sexe féminin	1	7	9,6%
		8-9	15,2%

Les moniteurs implantables en sous cutané avec enregistrement de longue durée sur 24 à 36 mois ont techniquement les capacités de faire le diagnostic de fibrillation atriale symptomatique ou asymptomatique, mais leur prise en charge n'est à ce jour reconnue que pour l'évaluation diagnostique des patients avec syncopes.

Il n'y a pas actuellement de recommandations incitant à rechercher systématiquement l'arythmie chez les patients diabétiques sans fibrillation atriale connue et qui sont asymptomatiques, mais des données émergent et sont concordantes sur deux points :

- lorsque le diabète est associé à d'autres facteurs de risque, en d'autres termes lorsque le score CHA2DS2VASC est élevé, le risque de développement de fibrillation atriale, dans les mois ou les années qui suivent, va en augmentant, pouvant atteindre près de 40% dans les deux ans qui suivent dans certains sous-groupes à risque élevé (*tableau 2*)⁽⁸⁾.
- de manière simultanée, chez ces patients avec fibrillation atriale, le risque thrombo-embolique annuel a une croissance exponentielle, pouvant atteindre 8 à 10% par an⁽⁷⁾. Il semblerait assez logique à l'échelle d'une population de rechercher activement une fibrillation atriale pour ceux-là afin de réduire le risque d'accident vasculaire cérébral qui est la complication majeure à redouter dans ce contexte. Néanmoins, cette démarche n'a pas

encore été validée dans une étude randomisée. Une telle stratégie nécessite sûrement un screening vaste, puis le traitement d'un large groupe de patients où la fibrillation atriale sera dépistée, pour obtenir *in fine* une éventuelle diminution statistiquement significative du risque d'accident vasculaire cérébral avec un rapport bénéfice/risque favorable pour le traitement anticoagulant.

II Conclusion

L'association entre fibrillation atriale et diabète paraît assez bien établie à l'échelle des populations. Le lien causal entre ces deux pathologies doit encore être mieux précisé. Plusieurs rapports épidémiologiques ou de certaines autorités de santé indiquent que des efforts doivent être faits pour la prévention de la fibrillation atriale par comparaison à certaines surenchères de traitements une fois que l'arythmie est diagnostiquée, mais il n'y a pas encore de niveau de preuve solide pour établir que cette stratégie se traduira par un bénéfice avéré en termes de morbidité (au premier rang desquels l'accident vasculaire cérébral) ou de mortalité.

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : Conseiller ou consultant pour le compte de : Aventis Pharmaceuticals Inc.; Bayer AG; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Medtronic, Inc.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Sanofi Orateur ou membre d'un service de conférenciers pour le compte de : Aventis Pharmaceuticals Inc.; Bayer AG; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Boston Scientific; Sanofi Bénéficiaire de subventions pour de la recherche clinique de : Bayer AG

TABLEAU 2 : INCIDENCE ANNUELLE DE FIBRILLATION ATRIALE (PRÉALABLEMENT MÉCONNUE) APRÈS AVC ISCHÉMIQUE EN FONCTION DU SCORE CHA2DS2-VASC (d'après ref⁸).

	Nombre de patients avec AVC ischémique en France en 2009	Nombre de patients avec nouvelle FA diagnostiquée au cours du suivi	Incidence annuelle % / an
Score CHA2DS2-VASC			
2	3 254	52	1,7
3	6 457	170	2,2
4	7 906	380	4,1
5	11 006	866	6,7
6	11 123	1 382	9,8
7	6 374	1 201	13,8
8	2 408	653	18,4
9	464	124	17,6
Total	48 992	4 828	8,1

RÉFÉRENCES

1. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Fillion KB, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Pankow JS, Selvin E. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2012;98:133-8.
2. Ostgren CJ, Merlo J, Råstam L, Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6:367-74.
3. Huxley RR, Fillion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and casecontrol studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108:56-62.
4. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1421-8.
5. Pfister R, Michels G, Cairns R, Schneider CA, Erdmann E. Incidence of new onset bundle branch block and atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes and macrovascular disease: an analysis of the PROactive study. *Int J Cardiol*. 2011;153(2):233-4.
6. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99:295-304.
7. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.
8. Fauchier L, Clementy N, Pelade C, Collignon C, Nicolle E, Lip GYH. Patients with Ischemic Stroke and Incident Atrial Fibrillation: A nationwide cohort study. *Stroke* 2015 (in press)



Le traitement anticoagulant des porteurs de prothèse valvulaire (et autres valvulopathies)

*Thierry Le Tourneau, Institut du Thorax, Inserm UMR1087, CHU, Nantes
thletourneau@yahoo.fr*

La problématique du traitement anticoagulant des porteurs de prothèse valvulaire, problématique étendue aux valvulopathies à risque thromboembolique, a une résonance particulière dans le contexte des nouveaux anticoagulants.

Il est parfois difficile de trouver son chemin entre les tenants d'une non-indication voire d'une contre-indication abusive des anticoagulants oraux directs (AOD) chez tout porteur de valvulopathie quelle que soit sa localisation et sa sévérité, et des jusqu'au-boutistes qui voudraient les employer parfois même en présence d'une prothèse mécanique, malgré les résultats alarmants de l'étude Re-Align.

II Introduction

Les patients porteurs de valvulopathie n'ont pas dans leur grande majorité de risque thromboembolique élevé. La facilité d'utilisation des AOD liée à leur quasi absence d'interaction alimentaire, l'absence de contrôle biologique systématique, la stabilité biologique de leur effet anticoagulant associée à la diminution globale du risque hémorragique par rapport aux anti-vitamines K (AVK) doit pouvoir bénéficier à tous les patients, selon les recommandations d'utilisation préconisées par les autorités de tutelle, y compris à ceux porteurs de valvulopathie ne présentant pas un sur risque thrombotique.

Les AOD sont actuellement indiqués en seconde intention en France par rapport aux AVK dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse et dans la prévention du risque thrombotique lié à la fibrillation atriale (FA).

Devant un patient porteur d'une valvulopathie chez qui se pose la question de l'utilisation d'un AOD, en particulier pour FA, il convient donc de déterminer si cette valvulopathie présente en soi un sur risque thrombotique potentiellement non couvert par ce type de médicament, en se basant sur les données de la littérature et les hypothèses physiopathologiques.

|| Fibrillation atriale non-valvulaire dans les grandes études

La définition de FA «non valvulaire» et de son corolaire la FA «valvulaire» est variable sur la base des différentes études publiées comparant un anticoagulant oral direct (anti-thrombine ou anti-Xa) avec la Warfarine dans la FA.

Dans l'étude RE-LY (*Dabigatran vs Warfarine*) étaient exclus les patients ayant un antécédent de valvulopathie (c'est-à-dire prothèse valvulaire ou valvulopathie significative sur le plan hémodynamique), une endocardite active, et bien sur une indication de traitement anticoagulant autre que la FA.

Dans l'étude Aristotle (*Apixaban vs Warfarine*) étaient exclus les patients présentant une sténose mitrale modérée à sévère, ceux nécessitant une anticoagulation pour une autre raison que la FA (dont prothèse valvulaire mécanique), un traitement par aspirine > 165 mg/j ou une bithérapie antiagrégante.

Dans l'étude Rocket-AF (*Rivaroxaban vs Warfarine*) étaient exclus les patients présentant une sténose mitrale hémodynamiquement significative, les porteurs de prothèse valvulaire sans précision du type ou de la position (les plasties avec ou sans anneau prothétique, les commissurotomies ou valvuloplasties n'étaient pas une contre-indication), ainsi que ceux présentant une endocardite active, les patients nécessitant un traitement anticoagulant pour une autre cause que la FA, ou traités par aspirine >100 mg/j.

Enfin **dans l'étude Engage-AF- TIMI 48** (*Edoxaban vs Warfarine*) étaient exclus les patients porteurs d'une sténose mitrale modérée à sévère, ceux présentant une autre indication d'anticoagulation que la FA, ou sous bithérapie antiagrégante.

La confusion introduite dans les esprits par la définition variable de FA «non-valvulaire» ou «valvulaire» suivant les études, et même dans les recommandations, doit donc inciter le clinicien à une approche raisonnée basée sur le risque thromboembolique associé à la situation pathologique.

LE POINT SUR...

|| Les prothèses valvulaires mécaniques

L'implantation d'une prothèse valvulaire mécanique entraîne la mise sous anticoagulant au long cours, traitement auquel le patient ne pourra pas déroger sous peine de complications thromboemboliques. Le traitement par AVK reste compliqué du fait des nombreuses interactions alimentaires responsables pour partie des fluctuations du taux d'INR nécessitant de fréquents contrôles pour rester dans la zone thérapeutique cible. Le temps passé dans cette zone thérapeutique excède difficilement 60-65% en pratique clinique, exposant le patient aux complications thromboemboliques et hémorragiques. La variabilité de l'INR est de plus déterminée en partie par certains polymorphismes génétiques. L'auto-contrôle des INR, qui pourrait concerner jusque 50% des patients, permet d'améliorer la stabilité du traitement anticoagulant après éducation thérapeutique. Son utilisation reste cependant limitée du fait de l'absence de remboursement dans beaucoup de pays dont la France et des difficultés liées à l'éducation des patients. L'arrivée des AOD avait ainsi ouvert de sérieux espoirs de simplification de la prise en charge des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique mais les résultats de l'étude Re-Align ont mis un terme brutal à cette éventualité.

Sur la base d'études expérimentales encourageantes *in vitro* puis *in vivo* chez le cochon, *l'étude Re-Align* réalisée chez l'homme avait pour objectif de comparer l'effet du Dabigatran à une posologie supérieure à celle utilisée dans la FA (150-220-300 mg suivant la fonction rénale) à la Warfarine (INR cible 2.5 ou 3 en fonction du risque embolique) sur la survenue d'événements thromboemboliques et hémorragiques après remplacement valvulaire mécanique mitral ou aortique, stratifié en fonction du délai écoulé depuis la chirurgie (<7 jours ou > 3 mois). L'étude qui avait randomisé 252 patients a été interrompue de façon prématurée du fait d'une augmentation du taux d'événements thromboemboliques et hémorragiques dans le groupe Dabigatran.

Les explications potentielles pour cet échec concernent le traitement anticoagulant lui-même, et la situation pathologique.

En ce qui concerne l'action anticoagulante:

- les AVK inhibent la synthèse des facteurs VII, IX, X et de la thrombine
- par contre les AOD inhibent exclusivement la thrombine (Dabigatran) ou le facteur Xa (Rivaroxaban, Apixaban, et Edoxaban)

En ce qui concerne la situation pathologique

- dans la fibrillation atriale il existe une dilatation de l'atrium gauche avec stase sanguine. La FA s'accompagne d'une génération de thrombine dans l'auricule, déclenchée par la stase et la dysfonction endothéliale, sous conditions de faible débit-faible shear stress
- en présence de valves mécaniques : la chirurgie expose le sous endothélium, et libère du Facteur Tissulaire. Les surfaces valvulaire et annulaire sont hautement thrombogènes et favorisent la formation de thrombine en période postopératoire jusqu'à l'endothérialisation pour l'anneau, à long terme pour les autres composants valvulaires

L'échec du Dabigatran dans l'étude Re-Align résulte donc probablement de son action anticoagulante différente par rapport aux AVKs, et d'un mécanisme thrombogène différent des prothèses mécaniques par rapport à la FA isolée. Le traitement anticoagulant des prothèses mécaniques repose donc sur les AVK, avec association dans certains cas particuliers de petites doses d'aspirine mais avec un surrisque hémorragique.

|| Les prothèses valvulaires biologiques

Le risque thrombotique des prothèses biologiques est augmenté en période post-opératoire (3 mois post-op) du fait des lésions tissulaires lors de la chirurgie et de l'anneau prothétique.

Ce risque est plus important en position mitrale avec une indication d'anticoagulation par AVK pendant 3 mois tandis qu'un traitement antiagrégant par aspirine peut être une alternative au traitement par AVK après remplacement valvulaire aortique biologique.

Au-delà de 3 mois il n'y a pas d'indication à poursuivre de traitement AVK ou antiagrégant pour la prothèse du fait de la normalisation du risque par rapport à la population générale.

|| Les autres gestes valvulaires

La réalisation d'une **plastie mitrale chirurgicale** impose en général une anticoagulation par AVK pendant 3 mois ou au minimum une anti-agrégation plaquettaire. L'ouverture large de l'atrium gauche et la mise en place quasi-systématique d'un anneau prothétique sur le versant atrial de la valve doivent cependant inciter à la prudence et considérer cette situation à haut risque thrombotique pendant 3 mois jusqu'à l'endothérialisation de la prothèse annulaire.

La plastie aortique est considérée comme une situation à faible risque thrombotique probablement du fait des vélocités élevées du flux sanguin à travers cette valve. Il ne faut néanmoins pas négliger les lésions tissulaires liées à l'acte chirurgical.

Les gestes interventionnels valvulaires tels que le remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) ou le traitement des fuites mitrales par implantation d'un clip percutané (MitraClip) relèvent actuellement d'une anti-agrégation plaquettaire pendant 3 à 6 mois malgré un taux d'AVC important à 30 jours. Cette attitude repose sur un niveau de preuve très faible chez des patients qui présentent fréquemment une FA et encourent alors un risque hémorragique important issu de l'association d'un anticoagulant à l'antiagrégant. Enfin, en l'absence de thrombus dans l'atrium ou l'auricule gauche la valvuloplastie mitrale percutanée peut être réalisée sans anticoagulation.

II Les autres valvulopathies à risque

La valvulopathie mitrale rhumatismale en particulier la sténose mitrale est à haut risque thrombo-embolique. Une anticoagulation est indiquée selon les recommandations actuelles chez les patients présentant une dilatation de l'atrium > 55 mm ou un épisode embolique même en rythme sinusal, et bien entendu en cas de FA.

L'endocardite thrombotique non septique (en particulier de Libmann-Sachs dans un contexte de SAPL) peut également être considérée comme à risque thrombo-embolique modéré à élevé.

II Risque thromboembolique

Des paragraphes précédents découlent les circonstances où le risque thrombotique est considéré comme élevé en cas de valvulopathie (*Tableau*). Ces circonstances qui contre-indiquent par conséquent l'emploi des AOD sont relativement simples à appréhender en pratique et se résument à 5 situations principales:

- Prothèse valvulaire mécanique quelle que soit son type et sa position (matériel thrombogène)
- Prothèse valvulaire biologique pendant 3 mois après implantation, en particulier en position mitrale (lésion tissulaire avec exposition du sous endothélium, anneau prothétique thrombogène avant réendothélialisation)
- Plastie valvulaire mitrale chirurgicale pendant 3 mois après la chirurgie (lésion tissulaire avec exposition du sous endothélium, anneau prothétique dans l'atrium). Cette situation peut être étendue par précaution à la plastie valvulaire aortique (lésion tissulaire, exposition du sous endothélium) même si les guidelines préconisent seulement l'emploi d'aspirine pendant 3 mois après un tel geste

TABLEAU : RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE (TE) FAIBLE OU IMPORTANT EN FONCTION DE LA VALVULOPATHIE NATURELLE OU PROTHÉTIQUE.

VALVULOPATHIE	RISQUE TE FAIBLE	RISQUE TE IMPORTANT
Prothèse mécanique		Mitrale > Aortique Bille>1 ailette>2 ailettes AVK à vie INR cible 2,5 Ao, 3 Mitrale, INR majoré en cas de facteur de risque supplémentaire
Bioprothèse Mitrale		AVK 3 mois post-op
Bioprothèse Aortique	Aspirine ou AVK 3 mois post-op Aspirine ou 0 > 3 mois	
Plastie Mitrale	Pas de TT > 3 mois post-op	AVK ou anti-agrégant 3 mois post-op
Plastie Aortique	Aspirine 3 mois post-op	
Mitraclip	Aspirine 3-6 mois 0 > 3-6 mois post-op	Post-op précoce ? (AVC: 2.6% à 30J) Asp + Clopidogrel 1 mois
TAVI		Post-op précoce ? (AVC: 2-5% à 30 J) ASA + Clopid. 3-6 mois
Sténose Mitrale		AVK si FA, ou évènement TE et surface < 2 cm ²
Endocardite de Libmann-Sachs (SAPL)		AVK si végétation ou évènement TE

Les INR cibles sont donnés en l'absence de facteur de risque surajouté. Risque TE= risque thrombo-embolique. SAPL= syndrome des anti-phospholipides.

OCTOBRE / NOVEMBRE 2015

- Sténose mitrale modérée à serrée, y compris en rythme sinusal si un événement thrombo-embolique est survenu, si l'atrium gauche est très dilaté, et bien entendu en cas de FA
- Par précaution, en l'absence de données, l'endocardite de Libmann-Sachs (lésion de l'endothélium valvulaire avec végétations thrombotiques à haut potentiel embolique)

Absence de contre-indication aux AOD chez un patient porteur de valvulopathie

L'absence de contre-indication à l'emploi des AOD découle naturellement de la liste des contre-indications mais mérite cependant d'être explicitée au vu des interrogations récurrentes concernant cette problématique quotidienne en cardiologie. Des données récentes montrent que les valvulopathies natives même sévères (insuffisance mitrale ou aortique, sténose aortique), à l'exception de la sténose mitrale, ne présentent pas de sur-risque thrombotique en cas de FA par rapport aux patients non-valvulaires. L'inclusion des bioprothèses avec FA sous la terminologie «FA valvulaire» dans les recommandations européennes ou américaines concernant la FA, décourageant l'emploi des AOD dans cette situation, apparaît comme un abus qui n'est soutenu par aucun argument convaincant dans la littérature. Il n'existe pas, au-delà du 3ème mois post-op, de données montrant chez ces patients porteurs de bioprothèse un sur-risque thrombotique en cas de FA par rapport aux patients en FA sans bioprothèse, en tenant compte des autres facteurs de risque.

A ce propos, l'ANSM avait d'ailleurs clairement arrêté en 2014 le champ des contre-indications des AODs en précisant dans son rapport que «les nouveaux anticoagulants oraux, Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban), Eliquis® (apixaban), ne sont pas autorisés dans la prévention des complications thrombo-emboliques de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant», ce qui, *de facto*, exclu du champs des contre-indications les bioprothèses valvulaires après 3 mois.

Les situations qui autorisent donc l'emploi des AODs en cas de FA, dans les conditions déterminées par les autorités de santé, chez un patient porteur d'une valvulopathie peuvent donc se résumer aux situations suivantes.

- Bioprothèse quelle que soit sa position > 3 mois post-opératoire
- Plastie mitrale ou Plastie aortique > 3 mois post-opératoire

- Mitraclip ou TAVI > 3 mois
- Insuffisance mitrale ou aortique native quelle que soit leur degré de sévérité
- Sténose aortique native quelle que soit sa sévérité
- Valvulopathies droites natives

La condition la plus thrombogène devra bien entendu être prise en compte pour décider ou non de l'utilisation des AOD. L'existence d'une sténose mitrale modérée chez un patient porteur d'une bioprothèse valvulaire aortique va bien entendu conduire à la contre-indication des AOD en cas de passage en FA. De même une FA chez un patient présentant une dégénérescence sténosante d'une bioprothèse mitrale ne pourra bénéficier d'un traitement par AOD.

Conclusion

Bien que le principe de précaution doive primer devant tout nouveau médicament ou toute nouvelle classe de médicament, il faut se garder d'exclure du champ d'utilisation des AODs l'ensemble des patients présentant une valvulopathie.

Si certaines valvulopathies, essentiellement la sténose mitrale et les prothèses mécaniques, sont une contre-indication claire aux AODs, la plupart des autres pathologies valvulaires ne présentent pas de sur-risque thrombotique en cas de FA par rapport à une FA sans valvulopathie associée. Ces patients doivent pouvoir, dans le respect des conditions d'utilisation édictées par nos autorités de santé, bénéficier le cas échéant des avantages des AODs au même titre que les autres patients.

RÉFÉRENCES

- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khader Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JJ, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
 De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3328-35.
 Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3377-85.
 Borian G, Cimaglia P, Fantecchi E, Mantovani V, Ziacchi M, Valzania C, Martignani C, Biffi M, Diemberger I. Non-valvular atrial fibrillation: potential clinical implications of the heterogeneous definitions used in trials on new oral anticoagulants. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015; 16: 491-6.
 Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanès F, Babuty D, Bernard A. How to define valvular atrial fibrillation ? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015. [Epub ahead of print]
 Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*. 2015 [Epub ahead of print].
 Breithardt G, Baumgartner H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J*. 2015 [Epub ahead of print]

Procotalan®

Ivabradine



une double efficacité

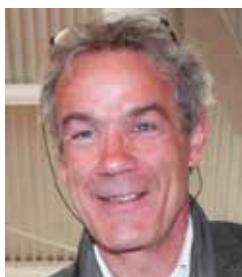
L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants (Indication non remboursable à la date du 01/01/2015 - Demande d'admission à l'étude).

L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal et ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants (Indication remboursable à 65 %),
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants (Indication non remboursable).

Pour une information complète sur Procotalan, consultez le résumé des caractéristiques du produit sur :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

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



Une nouvelle ère dans le traitement médicamenteux du diabète de type 2 :

*Alfred Penfornis, Centre Hospitalier Sud-Francilien Corbeil Essonne
alfred.penfornis@ch-sud-francilien.fr*

Synthèse de l'étude Empa-Reg

|| Contexte et hypothèse

Les médicaments inhibant le sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques, qui diminuent la glycémie en augmentant l'excrétion urinaire de glucose.

L'étude EMPA-REG Outcome a évalué l'impact d'un traitement par empagliflozine sur la survenue d'événements cliniques chez des patients diabétiques ayant une maladie athéroscléreuse documentée.

|| Critères d'inclusion

Patients diabétiques de type 2, avec un IMC $\leq 45 \text{ Kg/m}^2$ et une clearance de la créatinine $> 30 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ et ayant tous des antécédents cardiovasculaires documentés (maladie coronaire, AVC, ou artériopathie périphérique).

|| Plan d'étude et traitements étudiés

Etude randomisée en double aveugle contre placebo, comportant trois bras équilibrés :

- empagliflozine 25 mg,
- empagliflozine 10 mg
- placebo.

|| Critères de jugement

- Critère principal : décès cardiovasculaire, infarctus non fatal, ou AVC non fatal évalué en comparant la population des deux bras empagliflozine réunis par rapport au placebo.
- Critère secondaire principal : critère principal + hospitalisation pour angor instable

|| Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Le plan d'analyse statistique comportait une hiérarchisation commençant par tester une hypothèse de non-infériorité.

La première hypothèse était celle de la non-infériorité de l'empagliflozine sur le critère principal de l'étude, avec une marge de 1,3 pour le hazard ratio ; en cas de non-infériorité, était ensuite testée la non-infériorité sur le critère secondaire principal, puis la supériorité sur le critère principal, et enfin la supériorité sur le critère secondaire principal.

Un minimum de 691 événements était nécessaire pour avoir la puissance nécessaire pour répondre à la question posée par la première analyse.

L'analyse principale a été menée en suivant une approche d'intention de traiter modifiée (population ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude).

|| Population

Recrutement de 7028 patients dans 34 pays entre septembre 2010 et avril 2013 ;

7020 patients inclus dans l'analyse principale (2333 patients ont reçu le placebo,

2345 l'empagliflozine à la dose de 10 mg et

2342 l'empagliflozine à la dose de 25 mg)

97 % des patients ont terminé l'étude, et la durée médiane de traitement a été de 2,6 ans, avec une durée de suivi médiane de 3,1 ans.

Caractéristiques	Placebo (n=2333)	Empagliflozine (n=4687)
Age moyen (années)	63 ± 9	63 ± 9
Femmes (%)	28	29
IMC (Kg/m ²)	31 ± 5	31 ± 5
Région %		
Europe	41	41
Amérique du Nord, Australie, Nouvelle Zélande	20	20
Asie	19	19
Amérique latine	15	15
Afrique	4	4,5
Antécédents %		
Infarctus	46	47
Maladie coronaire	76	76
Pontage coronaire	24	25
AVC	24	23
Artériopathie	20,5	21
Diabète		
HbA1c	8,1 ± 0,8	8,1 ± 0,8
Durée > 10 ans	57	57
Traitements %		
Metformine	74	74
Insuline	49	48
Sulfamides	42,5	43
i-DPP4	11	11
Agoniste GLP1	3	3
IEC/ARA2	80	81
Béta-bloquants	64	65
Statine	76	77
Aspirine	83	83
AVK	7	6

II Résultats

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL : DÉCÈS CV, INFARCTUS, AVC :

- Placebo 12.1%
- Empagliflozine 10.5 %
- HR (IC 95 %) 0.86 (0.74-0.99)
- P de non infériorité <0.001 ; P de supériorité 0.04

CRITÈRE SECONDAIRE PRINCIPAL : DÉCÈS CV, INFARCTUS, AVC, HOSPITALISATION POUR ANGOR INSTABLE

- Placebo 14.3%
- Empagliflozine 12.8 %
- HR (IC 95 %) 0.89 (0.78-1.01)
- P de non infériorité <0.001 ; P de supériorité 0.08

MORTALITÉ TOTALE

- Placebo 8.3%

Empagliflozine 5.7 %
HR (IC 95 %) 0.68 (0.57-0.82)
P de supériorité <0.001

MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE

- Placebo 5.9%
- Empagliflozine 3.7 %
- HR (IC 95 %) 0.62 (0.49-0.77))
- P de supériorité <0.001

ANALYSES DE SOUS-GROUPES

Pour le critère principal, pas de différence de résultats dans les sous-groupes étudiés, sauf dans l'analyse en fonction de l'HbA1c où les résultats ne sont positifs que dans le sous-groupe avec une HbA1c <8,5 %.

Pour la mortalité cardiovasculaire, il n'y a pas non plus d'interaction selon les sous-groupes étudiés, en dehors d'une interaction limite (P=0.05) chez les patients obèses, où l'effet positif est moins marqué.

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

Après 12 semaines, l'HbA1c est plus basse de 0,54 % dans le groupe empagliflozine 10 mg et de 0,60 % dans le groupe empagliflozine 25 mg.

En fin d'étude, la différence en faveur de l'empagliflozine est de 0,35 %.

EFFETS SECONDAIRES

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable est identique dans les deux groupes.

Néanmoins, les événements compatibles avec une infection génitale sont nettement augmentés dans les groupes empagliflozine (6,4 % versus 1,8 %), aussi bien chez les hommes (5,0 % versus 1,5 %) que chez les femmes (10,0 % versus 2,6 %), tandis que les épisodes d'insuffisance rénale aiguë sont moins fréquents (5,2 % versus 6,6 %).

II Conclusion

Dans cette population de patients diabétiques de type 2 avec une maladie athéroscléreuse documentée, le traitement par empagliflozine réduit le risque d'événements cardiovasculaires.

Le traitement diminue également la mortalité toute cause.

|| Un enthousiasme jamais vu depuis les études DCCT et UKPDS

Les résultats de l'étude EMPA-REG, présentés en septembre 2015 lors du congrès de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) à Stockholm ont été reçus avec énormément d'enthousiasme. Aucune étude n'avait suscité autant d'engouement depuis la divulgation des données des essais Diabetes Control and Complication Trial (**DCCT**), lors du congrès de l'American Diabetes Association (ADA) en 1993 à Las Vegas, et UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), lors d'un congrès de l'EASD en 1998 à Barcelone. Ces 2 dernières études ont démontré définitivement les bénéfices d'un bon contrôle glycémique sur la prévention des complications microangiopathiques, dans le diabète de type 1 et de type 2. EMPA-REG est, pour sa part, la première étude à démontrer aussi clairement des résultats positifs en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) et de mortalité totale grâce à une molécule développée en tant qu'anti-diabétique (AD). Certes, on prête à la metformine des résultats similaires mais dont les bénéfices n'ont été montrés que sur un nombre très restreint de patients d'un sous-groupe de l'étude UKPDS. Pour ce qui est de la pioglitazone (qui n'est plus commercialisée en France), les résultats de l'étude PROactive, positifs sur un critère secondaire associant mortalité toutes causes, infarctus du myocarde (IDM) non fatal et accident vasculaire cérébral (AVC), étaient entachés par la négativité du critère principal composite, incluant, en plus des critères ci-dessus, les gestes de revascularisation coronaire et des membres inférieurs, les amputations et les syndromes coronariens aigus, et par un excès d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

|| Depuis 2008, de nouvelles règles pour démontrer la sécurité CV des AD

Quant aux autres AD, il y a ceux qui appartiennent aux classes commercialisées avant 2008, et pour lesquelles aucune étude de sécurité CV n'a été entreprise. C'est le cas, en particulier, des sulfamides hypoglycémiant dont la controverse sur leur sécurité CV continue d'alimenter les débats depuis les résultats de l'étude UGDP en... 1971 ! Les nouvelles règles de démonstration de la sécurité CV, émises par la FDA en 2008, imposent à

tous les nouveaux AD (au moins ceux qui souhaitent une commercialisation aux USA) de conduire une étude de sécurité CV visant à démontrer la non-infériorité comparativement à un placebo.

C'est dans ce cadre qu'a été conduite l'étude EMPA-REG, 5^{ème} étude publiée depuis l'édition de ces règles. Les résultats ont été d'autant plus surprenants que les 4 précédentes, qui concernaient des molécules de la famille des incrétines (3 inhibiteurs de la DPP4 et un agoniste du récepteur du GLP-1), même si elles ont été positives dans le sens où elles ont satisfait la non-infériorité, ont échoué à démontrer une quelconque supériorité sur le critère composite habituel MACE (major adverse CV events) ± angor instable. Elles ont ainsi été accueillies avec une certaine déception en raison des espoirs suscités par les résultats des méta-analyses des études de phases II et III qui laissaient présager un bénéfice CV. Cette déception a été encore accrue par la suspicion d'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec l'une de ces molécules (Etude SAVOR avec la saxagliptine).

|| EMPA-REG : quelles conséquences en France ?

Aucune molécule de la classe des inhibiteurs du SGLT2 (dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine) n'est actuellement commercialisée en France, contrairement à de nombreux autres pays européens et d'Amérique du Nord. Sans surprise, les négociations butent sur le prix de ces médicaments dont les ASMR (amélioration du service médical rendu) ont été classées 5 (absence d'amélioration) avant les résultats de l'étude Empareg. Ceux-ci devraient, en toute logique, conduire à une révision de cette ASMR, au moins pour l'empagliflozine, mais cela nécessitera le dépôt d'un nouveau dossier et il paraît ainsi difficile d'envisager une commercialisation avant 2017.

|| Quelle place des inhibiteurs du SGLT2 dans les futures recommandations ?

Il convient, à ce stade, de différencier l'empagliflozine de l'ensemble de la classe des inhibiteurs du SGLT2. Même si l'on a envie de croire à un effet classe, il est impossible de l'affirmer avant d'avoir les résultats des études des autres représentants de cette classe

(CANVAS avec la canagliflozine en 2017, DECLARE avec la dapagliflozine en 2019...). En attendant, si la place des inhibiteurs du SGLT2 dans les recommandations était modifiée (et il serait totalement justifié qu'elle le soit), ces changements ne devraient concerner que l'empagliflozine.

Pour ce qui est des recommandations françaises de la HAS, ce serait l'occasion d'y introduire l'empagliflozine, la classe des inhibiteurs du SGLT2 ne figurant pas dans ces recommandations de janvier 2013. Elle est, en revanche, présente dans la prise de position d'experts de l'ADA et de l'EASD de 2015, où elle figure au même rang que les autres classes d'AD, au-delà du traitement par metformine, dans une approche centrée sur le patient.

La première évidence semble de faire bénéficier les patients présentant un diabète de type 2 et des caractéristiques comparables à celles des patients inclus dans l'étude EMPA-REG, à savoir des patients ayant une maladie CV établie. Chez ces patients, une bithérapie metformine-empagliflozine devrait devenir la base du traitement antidiabétique, y compris en cas d'insuffisance rénale modérée. Près de 26% des patients inclus dans l'étude EMPA-REG avaient un débit de filtration glomérulaire estimé entre 30 et 60 ml/min et ces patients semblent bénéficier d'une réduction similaire du critère principal MACE. Les résultats spécifiques de ce sous-groupe de 1819 patients sont attendus avec grand intérêt.

Chez les patients en prévention CV primaire, les preuves pour favoriser l'empagliflozine ou toute autre molécule de la classe des inhibiteurs du SGLT2 en association avec la metformine sont encore inexistantes et aucune étude ne sera probablement conduite dans cette indication, vu le nombre de patients ou la durée de suivi, et donc le coût, très élevés que cela nécessiterait. Il semble cependant probable que la pratique favorisera l'association metformine-(empa)gliflozine au regard du bénéfice CV potentiel, et des autres bénéfices (absence d'hypoglycémie, perte pondérale...). Cependant, le coût du traitement sera probablement un obstacle à la diffusion de cette bithérapie.

II EMPA-REG: quelles explications à ces résultats ?

Comme annoncés par les auteurs de l'étude lors de la présentation, ces résultats spectaculaires ne peuvent être expliqués par le (faible) bénéfice glycémique

(observé à dessein), ni par la baisse modérée de la pression artérielle (PA) ou celle du poids. L'absence totale d'effet sur les AVC va bien dans le sens d'une absence d'effet via la PA. Par ailleurs, la précocité de l'effet, dès le 3^{ème} mois, n'est pas en faveur d'un effet sur l'athérosclérose, comme le « confirme » l'absence d'effet sur les IDM non fatals.

A ce stade, les explications ne sont que spéculatives et devront être explorées par d'autres études.

La précocité de l'effet, conjuguée au résultat spectaculaire sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, font mettre en avant l'effet de diurèse osmotique inhérente au mode d'action des inhibiteurs du SGLT2. Comparativement aux diurétiques thiazidiques ou de l'anse, les inhibiteurs du SGLT2 n'entraînent pas de dyskaliémies potentiellement responsables de troubles du rythme.

D'autres hypothèses seront probablement testées telles qu'un effet myocardique via le glucagon dont la concentration augmente sous traitement par inhibiteur du SGLT2, ou encore des effets myocardiques directs via l'inhibition du SGLT2...

II Quelles perspectives ?

Quelle que soit l'explication mécanistique de ces résultats spectaculaires sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et sur la mortalité CV, le fait qu'elle ne passe pas par l'effet hypoglycémique ouvre des perspectives très excitantes sur l'évaluation de ces molécules en dehors du champ du diabète. On pense, bien sûr, en premier lieu, aux patients non diabétiques insuffisants cardiaques ou à haut risque d'insuffisance cardiaque.

II Conclusion

Plusieurs familles d'AD permettent maintenant d'obtenir et de maintenir un bon contrôle glycémique sans augmenter le risque d'hypoglycémie et de prise poids. En addition à la metformine, après les résultats d'EMPA-REG, l'empagliflozine -sinon tous les inhibiteurs du SGLT2- ouvre une nouvelle ère dans le traitement médicamenteux du diabète.

En plus de prévenir les complications microangiopathiques, des AD offrent maintenant la possibilité de diminuer le risque de mortalité CV et totale des patients ayant un diabète de type 2, au moins en prévention secondaire CV.



REACTION DU CARDIOLOGUE

Nicolas Danchin, Paris

Pour le cardiologue, les résultats de l'étude EMPA-REG sont inattendus. Ils apparaissent aussi spectaculaires, puisque la mortalité globale est réduite d'un tiers, au terme d'un suivi de 3 ans (ce qui correspond à une diminution du risque absolu de presque 1 % par an).

Plus surprenant encore, cette amélioration de la survie se fait alors qu'il n'y a pas de baisse significative du risque d'infarctus non fatal (HR 0,87, 0,70-1,09), ni aucune baisse du risque d'infarctus silencieux (HR 1,28, 0,70-2,33) ni du risque d'AVC (HR 1,18, 0,89-1,56). Il faut donc essayer de trouver ailleurs les explications de ce bénéfice majeur sur la survie.

L'un des effets les plus importants du médicament semble être de diminuer fortement les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR 0,65, 0,50-0,85). Les mécanismes en jeu sont actuellement incertains, et pourraient impliquer des effets cardio-rénaux, un effet favorable sur la pression artérielle ou encore un effet favorable sur la demande myocardique en oxygène. Une réduction du risque de mort subite est également constatée (1,1 % versus 1,6 %), qui contribue sans nul doute à l'amélioration pronostique : il s'agit, là encore, d'un effet imprévu a priori.

Finalement, les résultats sont à ce point remarquables que, s'ils sont confirmés dans d'autres essais, on peut même se demander si les inhibiteurs du SGLT2 ne devraient pas être étudiés au-delà des populations diabétiques, par exemple chez les patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche ayant une simple intolérance au glucose. Ce n'est certainement pas la dernière fois que nous allons donc entendre parler de cette nouvelle classe thérapeutique.

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

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

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



→ **www.e-cordiam.fr**

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

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



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

Bulletin à découper et à renvoyer complété accompagné du règlement à : IMPACT MEDICOM 3-5, Bd Paul Émile Victor – 92200 Neuilly-sur-Seine
Contactez-nous : www.e-cordiam.fr - Tél. : 01 47 22 52 20 - FAX : 01 46 41 05 21 - cordiam-abo@impact-medicom.com



Le déjeuner de François Boucher

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

Cordiam s'ouvre à la Nutrition et au Métabolisme, heART aussi.
Alors commençons par le commencement et attablons nous pour déguster ensemble un café dans la douce lumière du matin.

François Boucher né à Paris en 1703, y mourut en 1770. C'est le peintre favori de Mme De Pompadour et il ira jusqu'à être nommé Premier Peintre du Roi en 1765. Sa spécialité ce sont les scènes pastorales ainsi que des scènes intimes et sensuelles, voire érotiques.

A l'opposé ce tableau de 1739 conservé au musée du Louvre nous dépeint une scène anodine : un petit déjeuner dans l'intimité familiale. Même sans la date il est possible de le dater car tout le mobilier est en style Louis XV (ou rocaille). Au centre du tableau, voyez cette table sur laquelle on pose la vaisselle. C'est une table dite « volante », l'ancêtre de nos tables pliantes car quand le repas est fini, on la range sur le côté.

Au centre, le père tient en main une verseuse. Est-ce une chocolatière ou une cafetière ? Ce sont là boissons nouvelles pour l'époque et très courues. La mode du café avait été lancée à Paris par l'ambassadeur du grand Turc en 1669.

Celui-ci avait attiré la curiosité de toutes les grandes dames en offrant aux visiteurs de son appartement parisien du « café à la turque » dans un faste oriental incroyable. Louis XV, grand amateur, fait planter des cafetières à Trianon et torréfie lui-même sa (maigre) récolte. L'adoption de la nouvelle boisson s'accompagna de discours médicaux polémiquant sur ses possibles bienfaits ou vices. Le café « dessèche les humeurs froides et humides... soulage de la gale et de la corruption du sang... rafraîchit le cœur et le battement vital d'icelui ».



En toile de fond de cet engouement se cachent des enjeux commerciaux importants sous tendus par l'essor du commerce vers le moyen orient et le nouveau monde, et les éloges médicinaux servent aussi de publicité pour le nouveau breuvage. Par ailleurs, la bourgeoisie aime les nouveautés culinaires. Elle les expose dans ses salons et ses lieux dinatoires sous forme de nature morte pour bien montrer qui elle est à travers de ce qu'elle mange. Café et chocolat changeront même la façon qu'ont les gens de qualité d'organiser leur journées: on reçoit désormais l'après-midi pour boire ces onéreuses nouveautés dans de la vaisselle luxueuse créée expressément pour cela. Ainsi, déjà, bien manger, c'est ne plus faire partie de la classe populaire.

Par ailleurs, avec l'installation de la bourgeoisie comme classe sociale reconnue, la notion d'intimité familiale évolue également et les enfants acquièrent une reconnaissance. Ici c'est vers la petite que convergent les regards des parents. On commence à se consacrer à eux, à leur fabriquer des objets tels le cheval en bois et la poupée que vous pouvez voir au premier plan.

Dans cet intérieur aux délicates couleurs nimbé d'une douce lumière dorée que reflètent les riches dorures des boiseries on a

envie de s'attabler, de prendre son temps pour savourer et partager un petit déjeuner serein. Toutes les règles de base de l'organisation des repas que nous recommandons aux patients semblent illustrées ici : prendre son temps, varier ses aliments, instaurer des rituels familiaux pour transmettre à ses enfants... Avec délicatesse et tendresse, Boucher nous dépeint un ordinaire qui devient une fête, des retrouvailles familiales teintées d'une sensualité lumineuse qui transforment le premier repas de la journée en un instant presque éternel.



La cigarette électronique : Une aide au sevrage ?

*Marion Adler, Hôpital Antine Béclère, Clamart
marion.adler@yahoo.fr*

a cigarette électronique bénéficie depuis déjà plusieurs années d'un succès manifeste auprès des utilisateurs et d'un essor impressionnant.

En effet l'utilisation de la cigarette électronique en France a dépassé le million de consommateurs et s'accompagne parmi les 13,5 millions de fumeurs d'une baisse de la consommation de tabac de plus de 7%. Cette relation entre l'augmentation de l'utilisation de la cigarette électronique et la diminution du nombre de fumeurs permet de constater que celle-ci est une aide efficace dans le sevrage tabagique. Ceci est un point très important pour les professionnels de santé. Les conseils à délivrer concernent son utilisation dans le sevrage tabagique et reposent sur les connaissances actuelles ainsi que sur les traitements validés, efficaces et non toxiques dans le sevrage tabagique.

Ce succès impressionnant ne va pas sans quelques questions concernant l'efficacité réelle de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique, une possible toxicité des substances émises par l'appareillage et, la comparaison avec la cigarette classique, en particulier en cas d'utilisation prolongée.

II Historique

La cigarette électronique a été inventée en 2003 en Chine, puis est devenue accessible par le Net à partir des années 2006-2007. En 2010, on assiste à une « démocratisation » de la cigarette électronique et l'apparition de nombreuses boutiques de vente en Europe. Parallèlement en France on observe en 2013 une nette diminution du tabagisme que l'on n'avait pas constatée depuis plusieurs années.

II Comment ça marche ?

La cigarette électronique (ou e-cigarette) est formée d'un tube contenant le liquide de vapotage (e-liquide), d'une résistance chauffante au contact de laquelle le liquide passe pour former de la vapeur et d'une batterie au lithium permettant le chauffage de la résistance.

Il existe différentes variantes de cigarettes électroniques avec des composants plus ou moins sophistiqués et la possibilité de programmer les bouffées.

Schématiquement, le liquide est formé de propylène glycol, ou de glycérol auquel sont ajoutés différents parfums. Le propylène glycol est un liquide qui capte les particules d'eau dans l'air ambiant et permet ainsi la formation de vapeur. Il peut contenir des quantités plus ou moins importantes de nicotine en fonction du choix de l'utilisateur mais certains liquides peuvent être sans nicotine. La concentration maximale de nicotine dans ce liquide autorisée en France est de 20 mg/ml. L'utilisateur appuie sur un bouton qui active le chauffage de la résistance, ce qui produit une « vapeur » que l'utilisateur aspire. Cela est appelé « vapotage » et le consommateur est le vapoteur.

II Étude de la toxicité

Des progrès ont été réalisés grâce à une meilleure maîtrise de la production et au respect des normes concernant les produits de consommation courante (règles de protection des consommateurs). Les publications les plus récentes sont à ce titre rassurantes, même s'il reste des questions sur l'effet à long terme de certaines substances utilisées.⁽¹⁾

Une étude⁽²⁾ sur la présence de carcinogènes et de substances toxiques dans la vapeur des cigarettes électroniques a identifié 4 composés carbonyles retrouvés dans certaines e-cigarettes (formaldéhyde, acétaldéhyde, o-méthylbenzaldéhyde et acroléine) ainsi que deux nitrosamines (NNN et NNK). Les auteurs concluent que la vapeur de e-cigarette peut contenir des substances potentiellement toxiques mais que les niveaux relevés sont de 9 à 450 fois moindres que dans la fumée de cigarette. Ces substances ne sont produites que si les batteries montent à des températures trop élevées. En effet les normes européennes sont de plus en plus strictes quant à la présence de ces substances dans la vapeur. Dans la plupart des études scientifiques publiées, les e-liquides testés sont considérés comme non toxiques, comparés à ceux contenus dans la fumée du tabac, mais des études cliniques, à long terme devraient être réalisées pour valider ces données. En effet, la cigarette traditionnelle reste beaucoup plus

nocive avec plus de 4000 composés toxiques retrouvés dans la fumée, dont le monoxyde de carbone qui favorise l'hypoxie, mais aussi les goudrons et d'autres substances cancérogènes.

II Utilisation de la e-cigarette dans le sevrage tabagique

Dans les consultations d'aide à l'arrêt du tabagisme, on observe de plus en plus de patients qui utilisent la cigarette électronique. C'est souvent une bonne aide au sevrage. Il faut cependant préciser qu'il existe actuellement d'autres traitements validés, efficaces et non toxiques et qui, utilisés à la bonne dose, permettent un sevrage efficace et sans souffrance du manque. L'utilisation de la e-cigarette permet d'obtenir un « shoot » de nicotine assez semblable à celui de la cigarette, lorsque cette option est choisie par l'utilisateur. Le sevrage tabagique avec les substituts nicotiniques est trop souvent effectué à des doses insuffisantes. En effet il est possible d'utiliser un gros patch pour le sevrage tabagique en association avec les autres formes orales de nicotine (gommes, pastilles, inhaler ou spray buccal). Les formes orales de nicotine apportent une aide mais la cigarette électronique permet d'obtenir un effet plus rapide. Il est aussi possible pour le fumeur de diminuer d'un coup ou progressivement sa consommation de cigarettes. Il n'est pas interdit de fumer avec un patch, en effet, il n'est pas plus dangereux de fumer avec ou sans patch. On peut aussi doubler la dose en proposant l'application de deux patchs si la dose délivrée par un seul reste insuffisante pour atteindre le sevrage complet. La e-cigarette peut-elle être associée aux autres traitements d'aide à l'arrêt du tabac?

Dans le cas du sevrage tabagique avec utilisation de la e-cigarette, il est conseillé de procéder ainsi : la cigarette électronique peut permettre une diminution progressive de la consommation de cigarettes jusqu'au sevrage total ou bien on remplace totalement la cigarette par la vapoteuse. Il ne faut pas diminuer la dose de nicotine de la cigarette électronique avant d'avoir totalement arrêté de fumer. En revanche si les fumeurs poursuivent leur tabagisme, lorsqu'ils vapotent sans arrêter totalement, il y a très souvent reprise rapide du tabagisme. Le seul moyen d'obtenir un sevrage tabagique avec la cigarette électronique est d'arrêter complètement la consommation de cigarettes. Si la e-cigarette ne suffit pas, il est alors possible de lui associer d'autres substituts nicotiniques, mais les études d'efficacité restent à effectuer. Une étude récente⁽⁴⁾ parue dans le Lancet a comparé l'efficacité de la e-cigarette dans le sevrage tabagique avec les substituts nicotiniques. Cette étude souffre de biais méthodologiques car d'une part les modèles de cigarettes électroniques utilisés sont devenus obsolètes et d'autre part

les substituts nicotiniques testés ne sont pas optimaux. Cette étude ne permet donc pas de conclure sur l'efficacité de l'une ou l'autre des aides au sevrage tabagique.

Que penser d'une réglementation ?

Compte tenu de l'efficacité très probable de la e-cigarette dans le sevrage tabagique, un groupe d'experts⁽⁵⁾ à préconisé en Mai 2013 de ne pas l'interdire en France et de ne pas freiner son accès. Cependant ces experts recommandent un contrôle et un encadrement plus stricts des conditions actuelles de distribution et de fabrication des liquides afin d'en améliorer la qualité. Il serait intéressant d'évaluer à long terme l'impact de ces mesures en terme de santé publique et de comparer ces résultats avec ceux obtenus dans d'autres pays. En Mai 2013 la réglementation annoncée par le ministère de la santé concerne l'interdiction de vente aux mineurs, de publicité et d'usage dans les lieux publics, ce qui est une mesure importante en raison de la similitude du « vapotage » avec l'acte de fumer du tabac qui peut-être incitatatoire.

II Conclusion

Nous manquons de recul pour affirmer la non toxicité à long terme de la e-cigarette lors d'une utilisation prolongée, mais jusqu'à présent il n'a pas été mis en évidence de toxicité, contrairement celle de la cigarette qui elle, tue un consommateur sur deux faut-il le rappeler.

Ne contenant ni goudrons ni monoxyde de carbone, ni produits toxiques de combustion, la cigarette électronique contribue très clairement à aider un bon nombre de fumeurs à se sevrer du tabagisme⁽⁶⁾. Elle joue dans ce domaine un rôle essentiel et son usage doit être optimisé en association avec les autres traitements d'aide au sevrage tabagique validés existants. Cependant, elle ne doit pas devenir un produit d'appel pour les jeunes dans le tabagisme, sa publicité doit rester interdite et elle ne doit pas non plus donner l'occasion de contourner la réglementation existante en « vapotant » dans les lieux à usage collectif où l'interdiction de fumer prévaut et doit rester la règle, y compris pour les utilisateurs de l'e-cigarette dans un but de respect citoyen. Dans l'aide au sevrage tabagique, il faut garder à l'esprit que seul l'arrêt complet de la consommation de cigarettes a un réel impact sur la santé et que l'objectif « zéro cigarette » doit prévaloir.⁽⁷⁾

RÉFÉRENCES

- (1) Le Houezec Jacques. Lettre de la SFT sept 2013
- (2) Goniewicz ML et al. Tob Control. 2013 Mar 6. [Epub ahead of print]
- (3) 60 millions de consommateurs : 2013 La cigarette électronique
- (4) Bullen C et al. Lancet 2013 Sep 9. doi :pii SO140-6736(13)61842-5.10.1016/SO140-6736(13)61842-5. (Epub ahead of print)
- (5) OFT : Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette, Mai 2013
- (6) Etter JF et al. Addiction. 2013 Sep
- (7) Alliance contre le tabac. 2013 Novembre



Comment et jusqu'où chercher une atteinte des organes cibles dans l'hypertension artérielle ?

Philippe Gosse, CHU Bordeaux, Hôpital Saint André, Bordeaux
philippe.gosse@chu-bordeaux.fr

Dans l'HTA le risque est lié à l'atteinte des organes cibles : cœur, artères, cerveau et rein. Le retentissement précoce sur ces organes cibles permet en général de mieux prédire le risque de complications cardio-vasculaires que la simple mesure de la pression artérielle (PA). Cela a été démontré en particulier pour l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), la mesure de la rigidité artérielle, l'épaisseur intima-media (IMT) carotidienne, la présence d'une micro albuminurie. Les recommandations des sociétés savantes, et en particulier de la Société Européenne d'HTA¹, incitent au dépistage de ces anomalies précoces mais restent volontairement assez vagues dans les indications réelles. Tout examen systématique chez un hypertendu a un retentissement considérable sur les dépenses de santé étant donné l'importante prévalence de l'HTA : au moins 6 millions d'hypertendus en France... Il faudrait donc démontrer que tout nouvel examen systématique permette réellement d'améliorer la prise en charge de ces patients et c'est là où nous manquons de démonstrations claires. Mais regardons les données organe par organe.

II Le cœur

Toutes les recommandations inscrivent l'ECG dans les examens indispensables lors de la découverte d'une HTA. Son principal atout est la mise en évidence d'une HVG. Malheureusement le grand nombre de critères proposés dans la littérature pour dépister une HVG sur l'ECG témoigne bien des limites de la méthode. Les critères communément recherchés présentent en général une bonne spécificité mais souvent une sensibilité médiocre.

Le plus populaire encore aujourd'hui, l'indice de Sokoloff a été défini à une époque où le cliché thoracique était la référence pour définir l'HVG. Il n'y a alors rien d'étonnant à ce que les études récentes montrent son faible intérêt. La **simple mesure de l'onde RaVL** (figure 1) est aujourd'hui sans doute **le critère le plus simple à rechercher et le plus utile**². Il offre une bonne reproductibilité et présente les meilleures corrélations à la masse ventriculaire gauche, qu'elle soit mesurée par échocardiographie ou IRM et enfin a une valeur

Figure 1 : ECG avec importante HVG. RaVL est mesurée à 12 mm

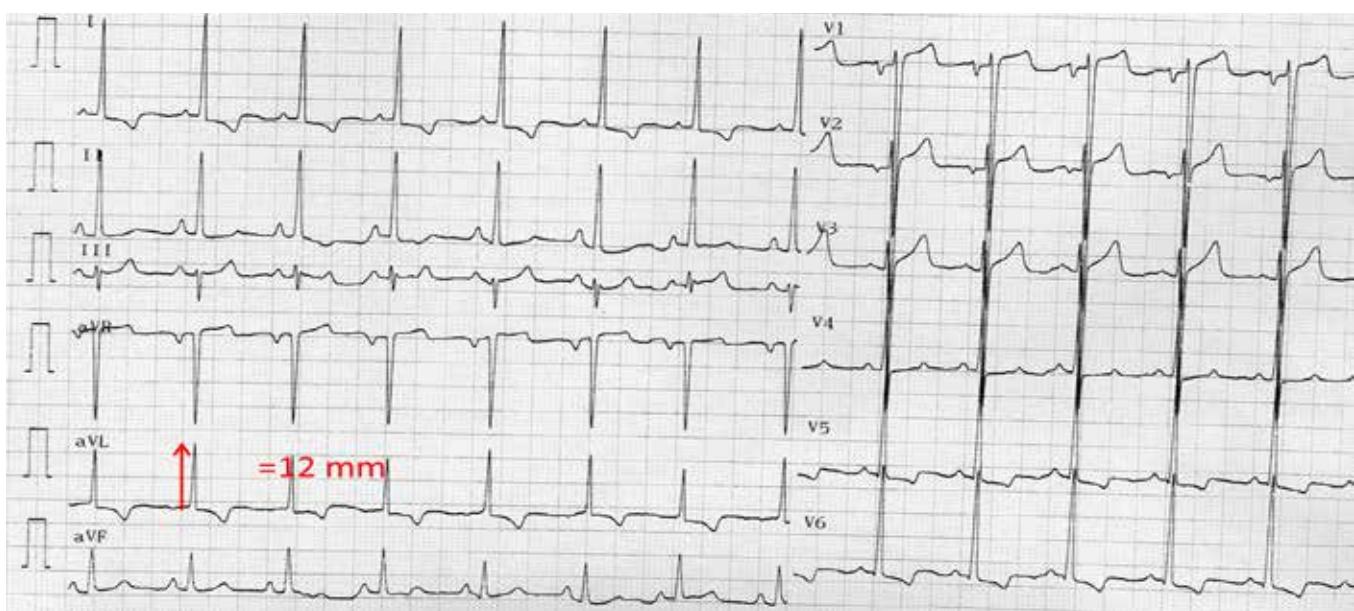
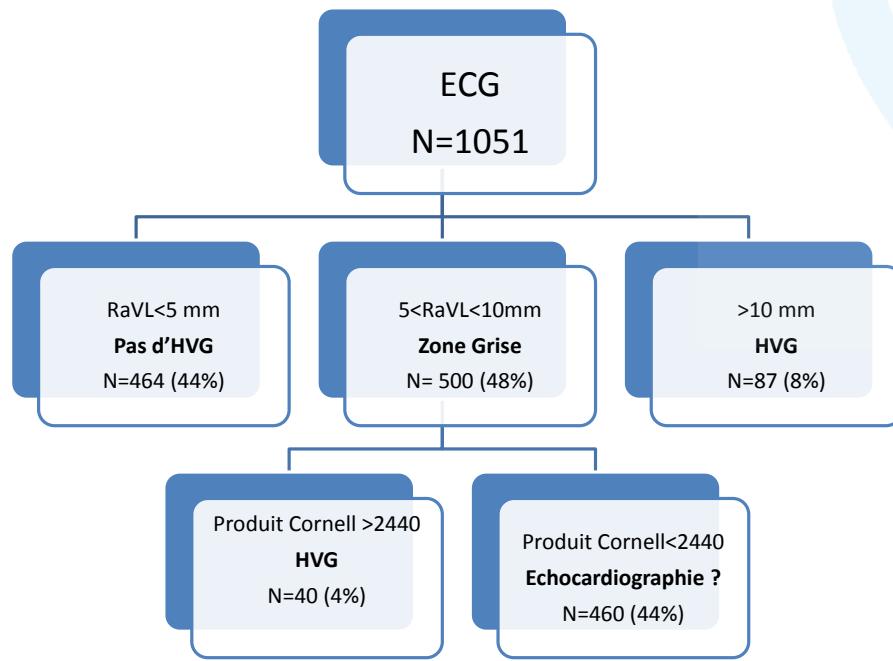


Figure 2 :
Proposition
d'algorithme
de décision
basée sur l'ECG
et les résultats
obtenus dans
notre cohorte
d'hypertendus
non encore
traités.



prédictive des complications cardiovasculaires et de la mortalité. A moins de 5 mm, RaVL permet d'exclure de façon quasi certaine l'existence d'une HVG, à plus de 10 mm, elle l'affirme avec une grande spécificité. Entre les 2, et cela représente moins d'un hypertendu sur deux, il peut être utile de mesurer des indices un peu plus complexes comme l'indice de Cornell ou son produit par la durée du QRS ou d'envisager d'autres examens.

L'échocardiographie est un examen indiscutablement plus fiable que l'ECG pour détecter une HVG et permet aussi d'apporter des éléments complémentaires importants : degré d'HVG, nature du remodelage ventriculaire (concentrique ou excentrique), fonction ventriculaire (systolique, remplissage), volume de l'oreillette gauche...

L'existence d'**une HVG échocardiographique** est certainement un facteur de risque cardiovasculaire puissant et indépendant et c'est parmi les différentes atteintes des organes cibles dans l'HTA, la seule qui ait fait la preuve qu'elle pouvait être considérée comme un bon marqueur intermédiaire³. Malheureusement sa reproductibilité limitée et son coût ne permettent pas d'en faire un élément de surveillance de l'hypertendu. La réalisation d'une échocardiographie initiale lors de la découverte d'une HTA est défendue par certains et est prise en charge par la sécurité sociale mais aucune étude ne démontre aujourd'hui que cet examen fait systématiquement peut contribuer effectivement à une prise en charge plus efficace des patients. Il serait sans doute utile de pouvoir tester si cet examen fait en seconde ligne après un ECG en zone grise (5mm<RaVL<10 mm)

pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des hypertendus et réduire la survenue de complications, mais un tel essai, long et coûteux, sera difficile à réaliser. *La figure 2* montre une proposition d'algorithme de décision basée sur l'ECG et les résultats obtenus dans notre cohorte d'hypertendus non encore traités.

II Les artères

L'augmentation de la rigidité artérielle est aussi un marqueur puissant du risque cardiovasculaire et pas seulement chez l'hypertendu. La mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) est aujourd'hui très utilisée en recherche clinique mais cet examen n'est pas encore passé dans la routine.

L'étude SPARTE, initiée par Stéphane Laurent⁴ et à laquelle participent une vingtaine de centres en France, a le grand mérite d'essayer de savoir si sa prise en compte pourrait permettre d'améliorer le devenir d'hypertendus à haut risque cardiovasculaire. L'objectif est le suivi à long terme de deux groupes de patients obtenus par randomisation. Dans le premier, l'investigateur connaît et suit la VOP et en tient compte pour améliorer la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaire avec pour objectif de réduire la VOP au dessous de 12m/sec ; dans le second, l'investigateur se base uniquement sur le suivi classique des facteurs de risque. Réponse dans 4 ans ? SPARTE pourrait certainement servir d'exemple pour une étude incluant ECG et échocardiographie.

La mesure de l'épaisseur intima média au niveau carotidien est aussi un bon marqueur du risque cardiovasculaire. Là encore sa portée pratique reste à définir mais proba-

lement les cardiologues échocardiographistes pourraient facilement compléter l'examen du cœur par cette mesure rapide et simple à faire d'autant qu'elle est maintenant couramment automatisée avec les échographes récents. Ce paramètre paraît surtout intéressant chez les individus à risque faible ou modéré en permettant lorsque l'IMT est supérieure à la normale de sensibiliser le médecin et le patient à un contrôle plus rigoureux de tous les facteurs de risque.

II Le rein

La mesure de la créatininémie et l'estimation de la filtration glomérulaire par une formule type MDRD ainsi que la recherche d'une protéinurie sont indispensables lors de la découverte d'une HTA et il faudra savoir les répéter lors du suivi du patient, avec des intervalles qui dépendront des valeurs initiales, de l'âge du patient et des thérapeutiques utilisées. La présence d'une microalbuminurie est un marqueur de mauvais pronostic mais là encore il faudrait prouver que sa mesure systématique sur échantillon urinaire permettrait d'améliorer la prise en charge de l'hypertendu non diabétique. La mise en évidence d'une microalbuminurie chez l'hypertendu pourrait aussi avoir l'avantage d'inciter à une prescription systématique d'inhibiteurs du système rénine angiotensine.

II L'œil

Le fond d'œil a perdu ses indications chez l'hypertendu, en dehors des urgences hypertensives et sa réalisation uniquement par les ophtalmologues en complique l'accès en France. Mais l'analyse du fond d'œil pourrait reprendre de l'intérêt avec le développement de techniques fiables et reproductibles d'analyse de la microcirculation oculaire.

II Le cerveau

L'IRM est aujourd'hui l'examen de référence pour apprécier le retentissement cérébral de l'HTA. Les anomalies de la substance blanche et les micro saignements sont liés au risque d'accident vasculaire cérébral et de détérioration des fonctions cognitives⁵. Mais bien évidemment il ne peut aujourd'hui s'agir d'un examen systématique.

II Conclusion

Nous avons ainsi aujourd'hui de nombreux outils validés en recherche clinique dans la détection du retentissement précoce de l'HTA sur les organes cibles. L'HTA reste un tueur silencieux mais qui laisse de nombreux indices avant ses crimes. Mais il nous reste beaucoup à faire avant de savoir quels nouveaux examens auront leur place dans le bilan de l'hypertendu grâce à la mise en évidence de leur rapport coût/efficacité.

Plus qu'une démarche systématique, il faudra sans doute proposer une stratégie raisonnable qui tienne compte du niveau de risque du patient et de l'accessibilité des examens. Par exemple, pour le retentissement cardiaque, il faut sans doute apprendre à exploiter au mieux les informations de l'ECG et définir les indications de l'échocardiographie en fonction de ses résultats.

Les recommandations de la Société Française d'HTA⁶ ont parfaitement intégré le manque de données sur le rapport coût/efficacité de ces examens et limitent pour le moment le bilan nécessaire au minimum unanimement reconnu : ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie à jeun, bilan lipidique, recherche de protéinurie et ECG.

Points forts

Le bilan de retentissement proposé dans l'HTA reste très limité

- Creatininémie
- Protéinurie
- ECG

D'autres examens d'appréciation du retentissement précoce de l'HTA sur les organes cibles pourraient contribuer à améliorer la prise en charge des hypertendus

- Echocardiographie
- Mesure de la rigidité artérielle
- Epaisseur Intima média carotidienne
- Microalbuminurie

Ces examens doivent encore faire la preuve de leur intérêt et de leur rapport coût/efficacité.

La simple mesure de l'onde RaVL permet dans la moitié des cas de conclure à l'existence ou à l'absence d'une HVG

RÉFÉRENCES

1. Mancia, G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31, 1281-357 (2013).
2. Courand, P. Y., Lantelme, P. & Gosse, P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Time to forget the Sokolow-Lyon index? *Arch Cardiovasc Dis* 108, 277-80 (2015).
3. Gosse, P. et al. Prognostic value of the extent of left ventricular hypertrophy and its evolution in the hypertensive patient. *J Hypertens* 30, 2403-9 (2012).
4. Laurent, S., Briet, M. & Boutouyrie, P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension* 60, 518-22 (2012).
5. Tzourio, C., Laurent, S. & Debette, S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension* 63, 894-903 (2014).
6. Blacher, J. et al. [Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 62, 132-8 (2013).



ELIQUIS® CRÉE LE LIEN

ÉVÉNEMENTS
THROMBO-
EMBOLIQUES¹

HÉMORRAGIES
MAJEURES¹

ELIQUIS® fait l'objet d'un plan de minimisation des risques relatifs aux hémorragies comprenant un Guide destiné aux professionnels de santé que nous recommandons de consulter avant prescription, ainsi qu'une Carte de surveillance destinée à être remise au patient.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq II$).²

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable).² Non remboursable et non agréé aux collectivités dans cette indication à la date du 21/10/2014. Demande d'admission à l'étude.

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

Avant de prescrire, consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.



Pour accéder aux mentions légales du médicaments, suivez ce lien
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou flashez ce code.

1. Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992 : Etude ARISTOTLE retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit ELIQUIS® (apixaban).



Bristol-Myers Squibb



L'ÉNIGME ECG...

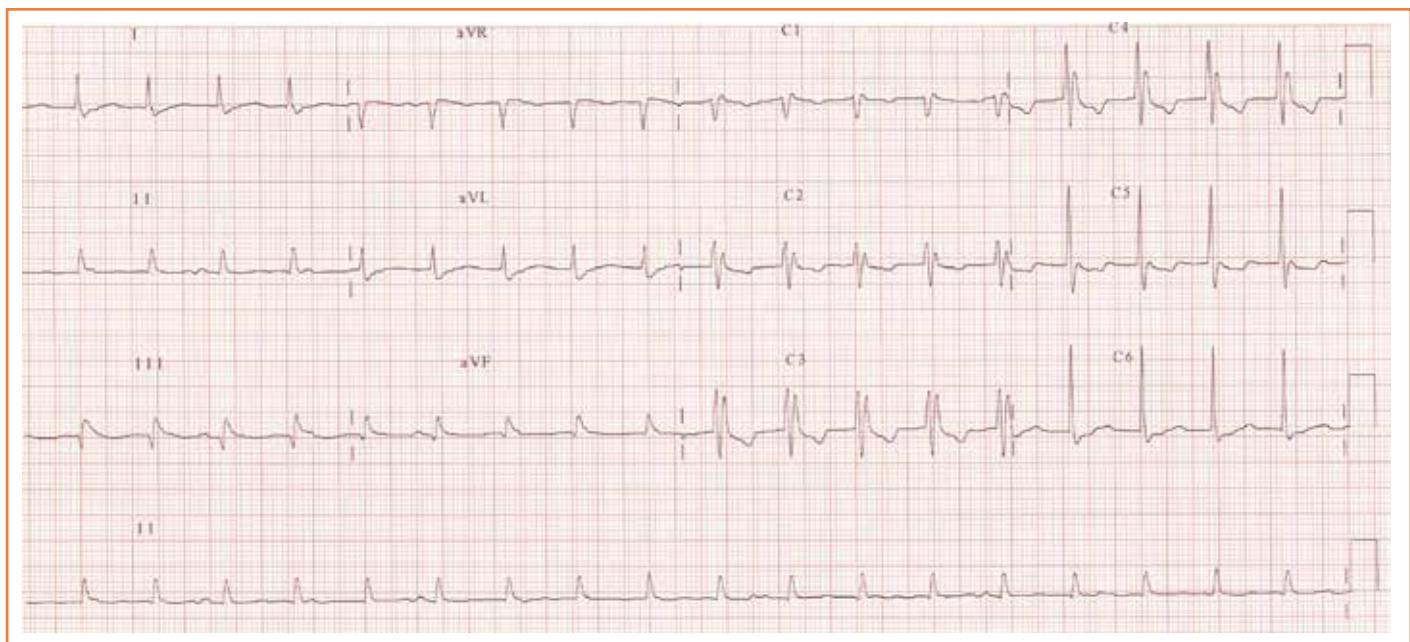


Denis AMET,
Chekrallah Chamandi,
Marie-Cécile Bories,
Eloi Marijon

HEGP, Département de Cardiologie, Unité de Rythmologie, Paris
denis.amet@aphp.fr

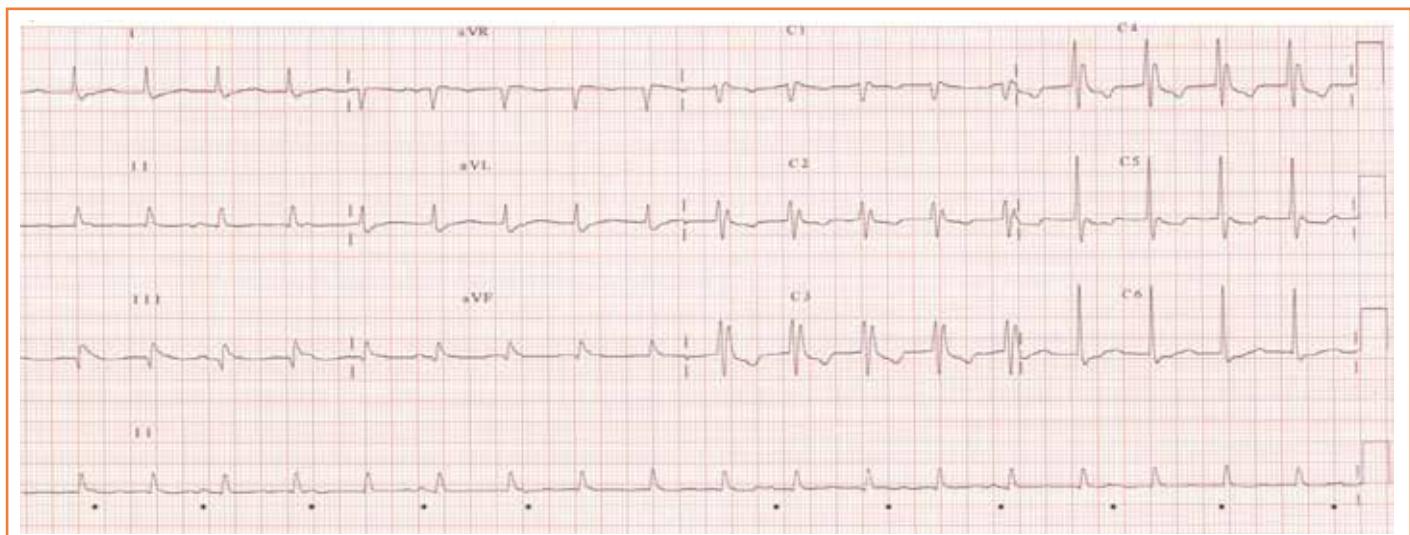
P

atiente de 42 ans avec antécédent de transplantation cardiaque orthotopique hospitalisée pour bilan de palpitations associées à l'apparition d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche.



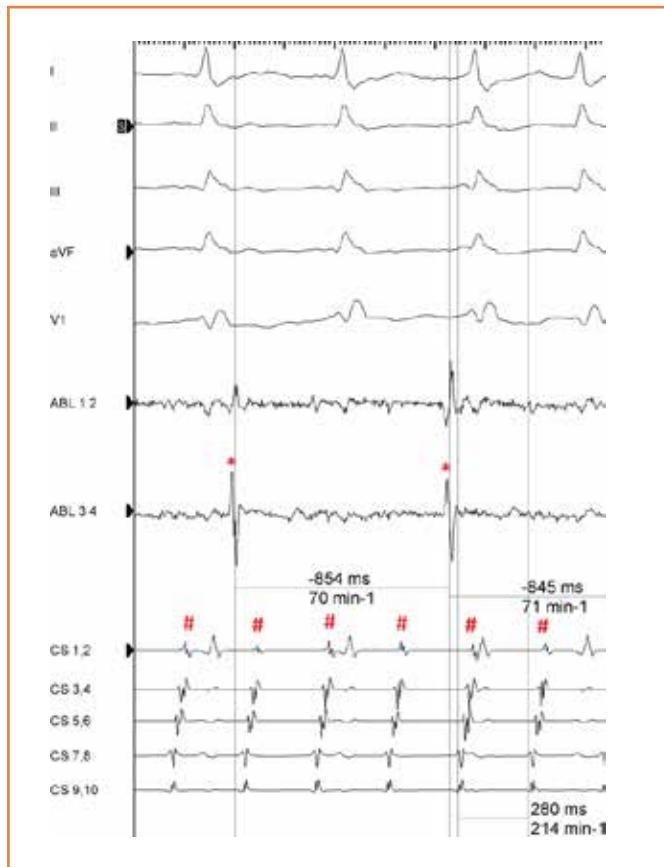
Le tracé ECG de surface enregistre (i) une apparente disso-
ciation atrio-ventriculaire, (ii) une fréquence ventriculaire

(115 bpm) supérieure à la fréquence atriale (*,75 bpm),
et (iii) des QRS larges (130 ms, aspect de retard droit).



Stricto sensu, cette description répond à celle d'une tachycardie ventriculaire lente (rythme idioventriculaire accéléré). L'aspect morphologique relativement typique de bloc de branche

droit est pourtant en faveur d'une origine supraventriculaire du trouble du rythme, comme si on n'était pas capable de voir une activité atriale plus rapide que celle des ventricules....



L'exploration électrophysiologique objective un flutter atrial (#, sonde recueillant le signal atrial de la partie inférieure de l'oreillette gauche via le sinus coronaire) de l'oreillette du donneur, avec au niveau de la calotte auriculaire de l'oreillette native du receveur, le maintien d'un rythme sinusal (*, sonde d'ablation alors localisée sur la partie postérieure de l'oreillette droite), dissocié du premier.

La particularité de cet ECG tient au fait que les ondes de flutter n'étaient pas visibles sur l'ECG de surface, contrairement au rythme sinusal du receveur. Après confirmation du caractère dépendant de l'isthme cavotricuspide, la patiente a bénéficié d'une ablation par radiofréquence.

A noter que ce type de transplantation cardiaque orthotopique (Lower-Shumway avec anastomose des 2 oreillettes du greffon sur le fond des oreillettes du receveur, laissées en place) a été abandonnée au profit de la méthode dite bicave (anastomose des veines caves et anastomose de l'oreillette gauche du greffon sur les veines pulmonaires du receveur).



RETRouvez toutes les actualités :

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

→ **www.e-cordiam.fr**

Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

MATRIX Antithrombin et MATRIX treatment duration

Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of Angiox

II Contexte et hypothèse

Les études comparant la bivalirudine et l'héparine dans le syndrome coronaire aigu sont discordantes et leur méthodologie a varié selon que l'héparine était associée ou non à des antiGPIIb/IIIa à titre systématique.

II Critères d'inclusion

Patients présentant un infarctus avec sus-décalage de ST dans les 12 premières heures ou entre 12 et 24 heures en cas d'ischémie persistante ou après fibrinolyse, ou un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST, dans les 7 jours précédant l'inclusion, et pour lesquels une angioplastie était prévue.

Au moins deux critères de haut risque : âge ≥ 60 ans ; augmentation des marqueurs cardiaques ; anomalies ECG compatibles avec une ischémie myocardique.

Randomisation après la coronarographie diagnostique.

II Plan d'étude et traitements étudiés

MATRIX est un programme de 3 études randomisées, ouvertes et multicentriques chez des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu. Le premier essai a montré la supériorité de l'approche radiale par rapport à l'approche fémorale.

Les deux essais rapportés ici comparent

- La bivalirudine à l'héparine non fractionnée (HNF) avec possibilité d'utilisation d'antiGPIIb/IIIa : **MATRIX Antithrombin**
- Un traitement par bivalirudine classique sans prolongation après l'angioplastie à un traitement par bivalirudine prolongé quelques heures **après l'angioplastie** : **MATRIX treatment duration**

II Critères de jugement

- critère principal MATRIX antithrombin:
 - décès, infarctus, AVC
 - bénéfice clinique net : décès, infarctus, AVC et saignement majeur
- critère principal MATRIX treatment duration :
 - revascularisation vaisseau cible en urgence, thrombose de stent et bénéfice clinique net

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

- MATRIX antithrombin : essai de supériorité sur les événements des deux critères principaux à 30 jours avec une hypothèse de 30 % de réduction des événements. Inclusion de 3400 par groupe nécessaire.
- MATRIX treatment duration : essai de supériorité avec réduction attendue de 30 % du critère principal (de 10 % à 7 %). Inclusion de 1700 patients par groupe nécessaire.

II Population

Recrutement de 7213 patients dans 4 pays européens et 78 centres entre octobre 2011 et novembre 2014.

3603 traités par héparine, 1799 avec bivalirudine et perfusion prolongée et 1811 avec bivalirudine pendant l'angioplastie.

Caractéristiques	Bivalirudine (n=3610)	Héparine (n=3603)
Age moyen (années)	65 ± 12	65 ± 12
Femmes (%)	24	23
Facteurs de risque		
Diabète	23	22
Tabagisme actif	36	36
Hypercholestérolémie	44	43
Hypertension	63	62
Antécédents		
Infarctus	15	14
Angioplastie	15	14
AVC/AIT	5	5
Insuffisance rénale	1	1
Traitements en salle ou après		
Anti GPIIb/IIIa	5	26
AntiGPIIb/IIIa planifié	0	22
Intervention		
TIMI avant intervention		
- 0/1	39	37
- 2	13	12
- 3	48	51
Echec d'angioplastie	5	5
Plus d'un vaisseau traité	14	14
Nombre de lésions traitées		
- 1 lésion	78	79
- 2 lésions	18	17
- 3 lésions	4	4

II Résultats

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL :

• MATRIX antithrombin :		
- Décès, infarctus, AVC :	10.3% vs 10.9%	RR 0.94 (0.81-1.09)
- Bénéfice net :	11.2% vs 12.4%	RR 0.89 (0.78-1.03)
• MATRIX treatment duration :		
- Décès, infarctus, AVC :	10.2% vs 10.5%	RR 0.96 (0.77-1.18)
- Bénéfice net :	10.7% vs 11.7%	RR 0.90 (0.73-1.10)

CRITÈRES SECONDAIRES :

• Thrombose de stent :		
- MATRIX antithrombin	1.0% vs 0.6%	RR 1.71 (1.00-2.93)
- MATRIX treatment duration	1.3% vs 0.7%	RR 1.78 (0.90-3.53)
• Mortalité cardiaque :		
- MATRIX antithrombin	1.5% vs 2.0%	RR 0.68 (0.48-0.97)
- MATRIX treatment duration	1.2% vs 1.7%	RR 0.74 (0.43-1.28)
• Infarctus :		
- MATRIX antithrombin	8.6% vs 8.5%	RR 1.01 (0.85-1.19)
- MATRIX treatment duration	8.6% vs 8.6%	RR 1.00 (0.79-1.26)
• Saignement		
- MATRIX antithrombin	11.0% vs 13.6%	RR 0.79 (0.69-0.91)
- MATRIX treatment duration	11.3% vs 10.7%	RR 1.05 (0.86-1.29)
• Saignement BARC type 3 ou 5		
- MATRIX antithrombin	1.4% vs 2.5%	RR 0.55 (0.39-0.78)
- MATRIX treatment duration	1.0% vs 1.8%	RR 0.53 (0.30-0.96)

MORTALITÉ TOTALE

- MATRIX antithrombin :	1.7% vs 2.3%	RR 0.71 (0.51-0.99)
- MATRIX treatment duration :	1.6% vs 1.8%	RR 0.85 (0.51-1.42)

ANALYSES DE SOUS-GROUPES

• MATRIX antithrombin

Décès, infarctus, AVC : Aucune interaction significative parmi tous les sous-groupes testés (volume des centres, type de SCA, âge, sexe, diabète, fonction rénale, artériopathie périphérique, voie d'abord), sauf en fonction de l'IMC : RR 0.83 (0.69-1.00) si IMC \geq 25, RR 1.20 (0.94-1.54) si IMC < 25 Kg/m².

Bénéfice net : aucune interaction significative (tendance à un risque plus élevé pour les IMC < 25 Kg/m², P d'interaction 0,06)

Mortalité toute cause : pas d'interaction significative ; tendance plus favorable si intention d'utilisation du ticagrelor ou du prasugrel (P d'interaction = 0,06).

Saignement BARC 3 ou 5 : pas d'interaction significative.

• MATRIX treatment duration

Pas d'interaction significative pour la durée de perfusion.

II Conclusion

Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu, l'étude MATRIX ne montre pas de supériorité de la bivalirudine par rapport à l'héparine non fractionnée (avec utilisation d'antiGPIIb/IIIa à la demande) sur le critère principal d'efficacité (décès, infarctus, AVC). On constate une diminution de la mortalité totale, et une augmentation des thromboses de stent, sans effet sur l'infarctus du myocarde (critères secondaires).

La prolongation de la perfusion après l'angioplastie ne modifie pas ces résultats.



RÉACTION

François Schiele, CHU, Besançon

Les études randomisées comparant la bivalirudine et l'héparine non fractionnée, avec ou sans utilisation systématique d'inhibiteur des récepteurs GPIIbIIIa, dans les syndromes coronariens aigus se suivent et se ressemblent sans qu'on puisse porter de conclusion définitive. « **MATRIX** » est la 14^{ème} des études randomisées comparant bivalirudine et héparine dans l'angioplastie coronaire des syndromes coronaires aigus. Par rapport aux 13 précédentes, elle avait l'ambition d'éviter les biais qui avaient brouillé l'interprétation: celui de l'utilisation systématique d'inhibiteurs des récepteurs GPIIbIIIa, celui des doses d'héparine excessives, celui de la durée trop courte de la perfusion de bivalirudine et celui de la voie d'abord fémorale ou radiale. C'est donc probablement l'étude la plus satisfaisante méthodologiquement dans cette grande famille. Néanmoins, les investigateurs n'ont pas pu éviter que la plupart des patients, reçoivent de l'héparine avant la randomisation et ils n'ont pu que constater un pourcentage plus élevé d'utilisation des inhibiteurs GPIIbIIIa dans le groupe héparine.

Les **résultats** de MATRIX sont **décevants** car après avoir inclus 7213 patients, on n'en sait toujours pas plus: d'une part MATRIX confirme ce qui était déjà établi avec la bivalirudine: la réduction des complications hémorragiques et l'augmentation de complications thrombotiques telles que la thrombose de stent. D'autre part, l'étude ne permet pas de conclure sur la durée du traitement par bivalirudine ni sur l'effet d'administration préalable d'héparine dans le bras bivalirudine .

Mais les **résultats** de MATRIX sont aussi **surprenants** comme cette réduction de la mortalité toutes causes et de la mortalité cardiovasculaire. Un tel résultat avait déjà été observé dans l'étude HORIZONS AMI mais jamais confirmé dans les autres études et la dernière méta-analyse publiée en 2015 ne montrait aucun signal dans ce sens.

En absence d'explication sur le mécanisme potentiel de cette réduction de mortalité ce bénéfice sur la mortalité est peu convaincant et, comme l'avouent les auteurs, aucune des stratégies testées n'est sortie vainqueur. Reste à savoir si, comme au cinéma, la série va continuer avec une 15^{ème} étude; pourquoi pas « MATRIX Reloaded » ?

CeRtiTuDe Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (CRTD)

D'après les données issues du registre CeRtiTuDe, ne pas associer la défibrillation à la resynchronisation chez certains insuffisants cardiaques à un stade avancé peut se justifier en pratique clinique.

II Contexte et hypothèse

La resynchronisation par Pacemaker (Cardiac Resynchronization Therapy ou CRT-P) a fait la preuve de son efficacité pour améliorer le pronostic fonctionnel et vital d'une large catégorie d'insuffisants cardiaques. L'un des critères d'indication est l'altération de la fonction VG qui, lorsqu'elle est < 35%, justifie aussi, en elle-même, l'implantation d'un défibrillateur automatique.

Il n'y a toutefois pas de recommandations très précises sur cette double indication (CRT-D). En outre, la réalité des pratiques ne semble pas en refléter la nécessité dans une proportion aussi importante de patients qu'on pourrait le supposer.

Les données du registre multicentrique français CeRtiTuDe, présentées à ce congrès de l'ESC, avaient pour objectif de vérifier, parmi les patients avec double indication théorique, mais n'ayant eu qu'une CRT-P, si des décès auraient pu être prévenus par l'implantation associée d'un défibrillateur (CRT-D).

II Méthode

1705 patients consécutifs équipés (dans 41 centres) soit en CRT-P (535), soit en CRT-D (1 170) ont été inclus entre 2008 et 2010. L'indication de CRT était conforme aux recommandations du moment pour refléter la pratique quotidienne.

II Résultats

Les patients avec CRT-P (sans défibrillateur) étaient significativement plus âgés, moins souvent de sexe masculin, plus symptomatiques, moins souvent coronariens, avec des QRS plus larges, plus de FA et plus de co-morbidités. Le suivi programmé à 2 ans a été possible chez 94,5% des patients avec 267 décès.

Le risque était deux fois plus élevé (figure) chez les patients non équipés d'un défibrillateur (risque relatif 2,01 ; ic à 95% 1,56 – 2,58 ; p = 0,0001) et il restait significativement plus élevé après prise en compte des principaux

facteurs confondants (rapport de risque 1,54 ; ic à 95% 1,07- 2,21 ; p = 0,0209).

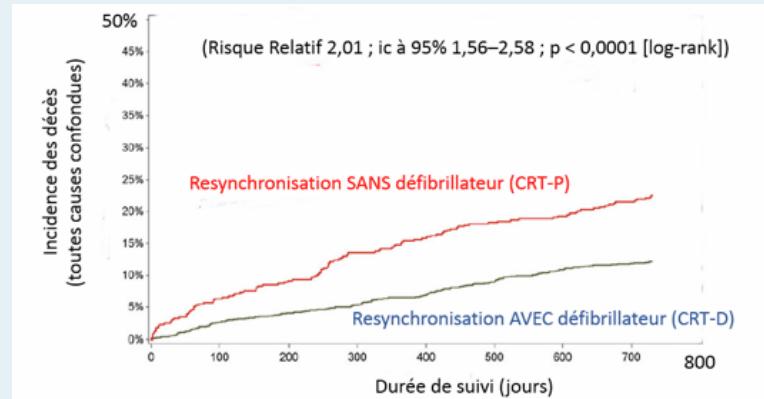
La resynchronisation n'était pas associée à un excès de morts subites (risque relatif 1,21% avec ic à 95% 0,45- 3,29 ; p = 0,70) et une vaste majorité de décès sous CRT-P (95%) était imputable à une autre cause qu'une mort subite.

PUBLICATION SIMULTANÉE

Marjon E et coll. For CeRtiTuDe Investigators. : Causes-of-death analysis of patients with cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CeRtiTuDe cohort study. Eur Heart J. 2015 Sep 1. [Lien vers Pubmed PMID:26330420](#)

Registre CeRtiTuDe.

Mortalité toutes causes confondues chez les patients avec ou sans défibrillateur en plus de la resynchronisation. Malgré la divergence significative des courbes, il n'y a pas eu d'excès de décès qui auraient pu être prévenus par un défibrillateur automatique dans le groupe qui n'en était pas équipé.



RÉACTION

J.-Y. Le Heuzey, Hôpital Georges Pompidou, Université René Descartes, Paris

Pourquoi CeRtiTuDe ?

CeRtiTuDe est un registre mené par la Société Française de Cardiologie, opérationnel depuis 2008. La raison pour laquelle il a été réalisé est qu'il n'y a pas de recommandations établies sur des preuves dans le choix, pour les insuffisants cardiaques devant être resynchronisés, entre resynchronisation seule (CRT-P) ou avec défibrillateur (CRT-D). Dans les recommandations ESC de 2013 il est clairement spécifié : en l'absence de supériorité prouvée par des essais, le groupe d'experts ayant rédigé la publication pense qu'il n'est pas possible de faire des recommandations strictes et préfère proposer des « pistes » concernant la sélection des patients pour lesquels il faut plutôt choisir l'une ou l'autre des options.

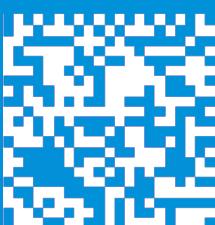
Ce choix, suivant les pays, est très variable avec par exemple un taux de CRT-D par rapport au CRT-P proche de 90 % aux Etats Unis alors que la moyenne en Europe est plutôt de trois quarts et un quart, la France se situant à des chiffres assez proches de cette moyenne européenne. Les résultats de CeRtiTuDe comme montrés ci-contre font état d'une mortalité bien supérieure chez les patients appareillés d'un CRT-P mais l'analyse précise des causes de décès montre que dans 95 % des cas les décès dans le groupe CRT-P n'étaient pas des décès rythmiques, ce qui montre que, très probablement, ces patients n'auraient pas bénéficié de l'ajout d'un défibrillateur. Le profil des patients implantés d'un CRT-P en France correspond tout à fait aux « pistes » proposées par les recommandations de l'ESC, c'est-à-dire des patients plus âgés avec plus de comorbidités, avec plus souvent une cardiomyopathie dilatée qu'une cardiopathie ischémique et avec plus souvent une fibrillation atriale.

Ces conclusions du registre CeRtiTuDe ont de toute évidence une implication médico-économique, le cout d'un CRT-P étant bien sûr inférieur à celui d'un CRT-D. Elles montrent que la resynchronisation simple sans défibrillateur a toute sa place chez certains patients mais également que des essais randomisés restent nécessaires pour comparer les deux approches chez certaines catégories de malades.

Z EUROPEEN FORUM COEUR EXERCICE & PREVENTION



PREMIERE
ANNONCE



17 - 18 Mars 2016
PARIS

Pour plus d'informations :
OVERCOME
forum@overcome.fr
+33 (0)1 41 92 01 20

©OVERCOME

www.forumeuropeen.com



Avec le parrainage de la
Société
Française
de Cardiologie



Fédération Française
de Cardiologie



Association Francophone
pour la Prévention-Réadaptation
Cœr et Cérébrovasculaire



Club des Cordiologues du Sport



[JE LA PORTE PARCE QUE...]

mon petit-fils
m'a permis de
redécouvrir
l'insouciance
des enfants.

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

- Les patients sont plus sûrs d'eux lorsqu'il s'agit de retourner à leurs activités quotidiennes normales quand ils portent la LifeVest¹
- Les patients LifeVest se font moins de soucis car ils savent que la LifeVest les protège¹

ZOLL LifeVest®

www.zoll.com

© 2012, 2015 ZOLL Medical Corporation. ZOLL et LifeVest sont des marques déposées de ZOLL Medical Corporation aux Etats-Unis et/ou autres pays.

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

ZOLL LifeVest 4000. Produit prescrit aux patients par les professionnels de santé. Dispositif Medical Classe IIb, CE 0297. Lire attentivement la notice. La LifeVest est prise en charge par l'assurance maladie, pour les indications et selon les conditions mentionnées dans la Liste LPPR sous le code 1112161.



Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte.

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote.

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

L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires n'a pas encore été déterminé.⁽¹⁾

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

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

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

LDL-C = cholestérol-lipoprotéines de faible densité

PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Repatha™

(2) AMM européenne du 17/07/2015

 **RepathaTM**
(evolocumab)

NOUVEAU

AMGEN®

Cardiovasculaire