APPAC 2016

CARDIO H

CARDIO H

REVUE D'EXPRESSION DU COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

À propos de la T2A

Frenchxit du praticien

Le groupe de rythmologie du CNCH

Quand et pourquoi faut-il une assurance personnelle professionnelle pour l'exercice en tant que Praticien Hospitalier dans un Centre Hospitalier ?

L'ancrage de l'hôpital dans les territoires : un enjeu démographique et d'organisation des soins

Naissance d'un registre national de cardiologie interventionnelle

Infarctus du myocarde chez la femme jeune

OCT et dissection coronaire spontanée

Coeur et Syncope : vision des neurologues

Collège National des Cardiologues des Hôpitaux

n°37

Septembre 2016

NOUVEAU

Entresto™

sacubitril/valsartan

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

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

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

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

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

* Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

D15124 - 16/01/65122144/PM/012 - Janvier 2016

Sommaire

Septembre 2016 n°37

ÉDITORIAL

5 S. CATTAN, *Past-Président du CNCH* (Montfermeil)

BRÈVES DE COMPTOIR

8 Frenchxit du praticien (C'est facile… mais ça fait du bien). M. HANSSEN (Haguenau)

LA PAROLE AUX GROUPES DE RÉFLEXION

9 • **Groupe recherche**

- ERRATUM : La recherche clinique en Centre Hospitalier général ? Si, si c'est possible ! L'exemple de TEA-TOAST (Transesophageal EchocArdiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke). C. CHARBONNEL (Versailles)
- Risques liés aux radiations ionisantes en rythmologie interventionnelle. P. BRU (La Rochelle)

14 • **Groupe imagerie non invasive**

- ERRATUM : Accident ischémique constitué (AIC) ou transitoire (AIT) en 2015 : quel bilan étiologique ? J.-M. BAUD et C. CHARBONNEL (Versailles)

20 • **Groupe rythmologie**

- Le groupe de rythmologie du CNCH. W. AMARA (Montfermeil)

RUBRIQUE JURIDIQUE

21 Quand et pourquoi faut-il une assurance personnelle professionnelle pour l'exercice en tant que Praticien Hospitalier dans un Centre Hospitalier ? J-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

22 L'ancrage de l'hôpital dans les territoires : un enjeu démographique et d'organisation des soins. F-J. AUBERT (Directeur d'hôpital)

CONGRÈS APPAC

25 Naissance d'un registre national de cardiologie interventionnelle : de CRAC à France PCI. G.RANGÉ (Chartres)

29 Infarctus du myocarde chez la femme jeune. S. UHRY (Haguenau)

33 OCT et dissection coronaire spontanée. R. HAKIM, G. RANGE, F. ALBERT (CH Louis Pasteur, Chartres)

36 Coeur et Syncope : vision des neurologues. C. DENTEL (Haguenau)

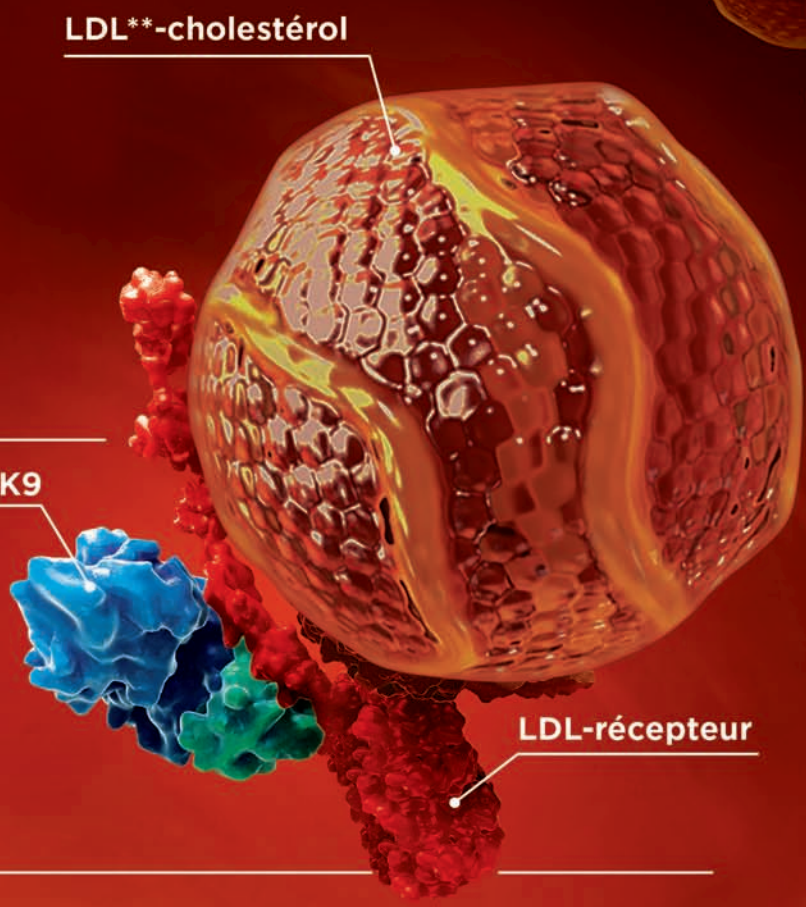
Bureau du CNCH

Président
Pr Patrick JOURDAIN *(Pontoise)*
Patrick.jourdain-mantel@wanadoo.fr
Président élu

Vice-Présidents
Dr Jean-Lou HIRSCH *(Avignon)*
Dr Khalifé KHALIFE *(Metz)*,
Dr Alain DIBIE *(Paris)*
Représentant les cardiologues des ESPIC
Pr Franck BARBOU *(Val-de -Grace, Paris)*
Représentant les cardiologues des hôpitaux Militaires
Président sortant
Dr Simon CATTAN *(Montfermeil)*
scattan@ch-montfermeil.fr
Présidents Honoraires
Dr Jean-Louis MEDWEDOVSKY *(Aix-en-Provence)*
Dr Guy HANANIA *(Aulnay-sous-Bois)*
Dr Jean-Jacques DUJARDIN *(Douai)*
Dr Jean-Pierre MONASSIER *(Colmar)*
Dr Claude BARNAY *(Aix-en-Provence)*
Dr Michel HANSSEN *(Haguenau)*
Chargé des relations avec les délégués régionaux
Trésorier
Dr Loïc BELLE *(Annecy)*
Organisation du Congrès
Dr Bernard LIVAREK *(Versailles)*
Dr Michel HANSSEN *(Haguenau)*
Dr Jean-Lou HIRSCH *(Avignon)*
Dr Simon CATTAN *(Montfermeil)*
Pr Patrick JOURDAIN *(Pontoise)*
Responsables DPC
Pr Patrick JOURDAIN *(Pontoise)*
Dr Olivier NALLET *(Montfermeil)*
Responsables du site internet
Dr Pierre LEDDET *(Haguenau)*
Dr Philippe GARÇON *(St Joseph, Paris)*
Recherche clinique
Dr Loïc BELLE *(Annecy)*
Dr Jean-Louis GEORGES *(Versailles)*
Conseiller permanent
Dr Francis FELLINGER *(Paris)*
Représentant les CH de proximité
Dr Hubert MANN *(Voiron)*
Responsables des groupes de réflexion
*Cardiologie interventionnelle
Dr Franck ALBERT *(Chartres)*
Dr Michel PANSIERI *(Avignon)*
Dr Jacques MONSEGU *(Grenoble)*
*Rythmologie
Dr Walid AMARA *(Montfermeil)*
Dr Jérôme TAIEB *(Aix-en-Provence)*
Representant au groupe de rythmologie de la SFC
*Réadaptation
Dr Sonia CORONE *(Bligny)*
Dr Bruno PAVY *(Machecoul)*
Président du GERS de la SFC
Dr Michel ROSS *(Abreschviller)*
*Insuffisance cardiaque
Dr Patrick JOURDAIN *(Pontoise)*
Dr Jean-François AUPETIT *(St Joseph, Lyon)*
*USIC
Dr Stéphane ANDRIEU *(Avignon)*
Dr Xavier MARCAGGI *(Vichy)*
Dr Olivier NALLET *(Montfermeil)*
Dr Bernard JOUVE *(Aix-en-Provence)*
*Imagerie non invasive
Dr Clément CHARBONNEL *(Versailles)*
Dr Pierre LEDDET *(Haguenau)*
Dr Bruno GALLET *(Argenteuil)*
Dr Philippe GARCON *(St Joseph, Paris)*

Collège National Cardiologues des Hôpitaux

À l'attention des auteurs. À l'attention des auteurs. La revue du CNCH accepte de publier les articles qui lui sont adressés, sous réserve qu'ils aient été agréés par la rédaction et que leur publication se révèle compatible avec les exigences du planning rédactionnel. Les textes devront satisfaire à des conditions de volume et de présentation type dont les modalités sont à demander auprès de notre directeur de rédaction Claude BARNAY : claude.barnay@wanadoo.fr



Pourquoi cibler **PCSK9*** ?

En empêchant le recyclage des LDL-récepteurs à la surface des hépatocytes[1,2], PCSK9 augmente la concentration des LDL circulants et majore les risques cardiovasculaires[3].

AMGEN®

Cardiovasculaire

* PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
** LDL: low density lipoprotein

1. Qian Y-W, Schmidt RJ, Zhang Y, *et al.* Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. *J Lipid Res.* 2007;48:1488-1498.
2. Zhang D-W, Lagace TA, Garuti R, *et al.* Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem.* 2007;282:18602-18612.
3. Farnier M. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemia. Focus on therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:145-152.

FR-NP-145-0216-124142

Collège National des Cardiologues des Hôpitaux

Directeur de la publication
Patrick JOURDAIN

Directeur de la rédaction
Claude BARNAY

Rédacteur adjoint
Pierre LEDDET

Congrès Internationaux
André MARQUAND

Comité de rédaction
Franck ALBERT
Walid AMARA
Loïc BELLE
Christophe CAUSSIN
Sonia CORONE
Bruno GALLET
Jean-Louis GEORGES
Michel HANSSEN
Patrick JOURDAIN
Bernard JOUVE
Bernard LIVAREK
Xavier MARCAGGI
Michel PANSIERI

Comité scientifique
Jean-François AUPETIT
Franck BARBOU
Claude BARNAY
Nicolas DANCHIN
Alain DIBIE
Francis FELLINGER
Albert HAGEGE
Robert HAÏAT
Guy HANANIA
Yves JUILLIERE
Jean-Jacques DUJARDIN
Khalifé KHALIFE
Jean-Pierre MONASSIER
Jacques MONSEGU
Patrick SCHIANO

Édité par :
L'Européenne d'éditions®

Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.

REGIMEDIA

17, Rue de Seine
92100 Boulogne Billancourt
Tél. 01 49 10 09 10
cnchg@affinitesante.com

Conception et réalisation
Eloïse FAGES
Responsable de fabrication
Laurence DAYAN
Relation presse & publicité
André LAMY
alamy1@regimedia.com
Tél. 01 72 33 91 15

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement les articles contenus dans la présente revue sans l'autorisation de la direction. Les informations publiées ne peuvent faire l'objet d'aucune exploitation commerciale ou publicitaire. Les opinions émises de cette revue n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.

À propos de la T2A

Dr Simon CATTAN

La cardiologie hospitalière publique a été impactée probablement de façon positive par la T2A, notamment par le remboursement des DMI hors GHS.

Toutefois les GHS de cardiologie hospitalière publique sont moins bien valorisés que dans les cliniques privées selon les données de l'échelle nationale des coûts.

S'il est indéniable que l'activité a augmenté dans les établissements de santé publics depuis l'introduction de la T2A, cette croissance, en partie liée à la croissance démographique et au vieillissement de la population, est également liée à une meilleure organisation et une meilleure efficience des hôpitaux publics.

Mais quand l'activité augmente, les tarifs des GHS baissent et la T2A commence à avoir des effets pervers : pertinence des actes, séjours sélectionnés, complexité du codage, danger pour l'éthique des professionnels, instabilité de la tarification, baisse de l'ONDAM.

Le Ministère de la santé a confié au Dr Olivier VERAN, PH en Neurologie au CHU de Grenoble, ancien député, l'élaboration d'un rapport sur l'évaluation du mode de financement des établissements de santé. Ce rapport énumère les effets bénéfiques et pervers de la T2A dans les établissements de santé publics.

Il débute notamment par la réflexion d'un Chirurgien orthopédiste (mais cela pourrait être un Cardiologue). Il m'a semblé intéressant de vous livrer la réflexion de ce collègue, cette réflexion pourrait être la nôtre.

« Je m'en souviens comme si c'était hier. Mon directeur me convoque – c'était en novembre et m'informe que tout le budget alloué au service d'orthopédie étant consommé pour l'année, je devais limiter les poses de prothèses aux vraies urgences et repousser le programme à l'année suivante. C'était ça le budget global.

La T2A, ça a été l'inverse : plus on opérait, mieux c'était. Au début, pas de problème. Ensuite, on a commencé à établir des objectifs prévisionnels d'activité pour estimer ce que le pôle rapporterait à l'établissement. Un peu de travail administratif, mais on s'en est chargé. Ensuite, on nous a demandé de garder les malades moins longtemps et de nous mettre sérieusement à l'ambulatoire. Une petite révolution, mais on s'est adapté et nos malades apprécient.
Le problème c'est quand on a commencé à voir apparaître des objectifs d'activité basés non plus sur les besoins estimés de la population, mais sur des critères médico économiques permettant de ne pas faire « perdre de l'argent » au pôle, on nous enlève des vacations puis on ne remplace pas les arrêts maladie, puis les départs en retraite.

Là où je dis qu'il y a un problème, c'est quand on parle plus de durée moyenne de séjour que de projet de soins. Quand on rechigne à participer à des staffs avec les Rhumatologues ou les Gériatres parce que ce n'est pas une activité valorisée. Quand il est plus important de remplir une ligne de code dans les délais que d'envoyer un courrier de sortie dans les délais. Certains collègues médecins disent en CME qu'ils sont parfois tentés de prescrire un acte en plus pour facturer un hôpital de jour. Est ce que c'est vrai ? Moi je n'en suis pas là, mais on ne peut pas nier que la pression soit ressentie de plus en plus fortement.

Qu'on fixe des tarifs pour une activité, OK. Que les tarifs fixent notre activité, ça sera sans moi ». Tout est dit...

Collégialement votre...

Dr Simon CATTAN
Past-président du CNCH

22e Congrès CNCH

COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

jeudi 17 et vendredi 18 novembre 2016

Hôtel Pullman
Paris Montparnasse
PARIS

Sujets abordés lors des sessions « Vie des Services » :

- Attractivité médicale à l'hôpital public
- GHT
- PHCS « le retour »
- Temps médical continu en cardio
- Activité libérale
- Nouveaux outils informations patients
- Unité de soins continus
- Hôpital de jour

Retrouvez l'intégralité du programme sur

www.cnch.fr

Société Française de Cardiologie

Collège National des Cardiologues des Hôpitaux

Jeudi 17 novembre 2016

		MODIGLIANI	VAN DONGEN	CHAGALL
7h45 8h00	Accueil participants			
8h00 9h00			Réunion CNCH Ile-de-France	
9h00 10h30		Ouverture Vie des Services 1		
10h30 11h00	Pause café sur l'exposition			
11h00 12h30		Groupe Insuffisance Cardiaque	Groupe Imagerie	Groupe Cardiologie Interventionnelle
	Intersession			
12h45 13h45			Déjeuner débat OK **AstraZeneca**	Déjeuner débat OK **Daiichi Sankyo**
13h45 14h00	Pause café sur l'exposition			
14h00 15h00		Symposium OK **Novartis**		
15h00 15h30	Pause café sur l'exposition			
15h30 16h30			Atelier	Atelier **Amgen**
	Intersession			
1•h•••• 1•h••••		Symposium OK **Les Laboratoires Servier**		
1•h•••• 19h••••		18h00 : Groupe Recherche Clinique 18h45 : Speed Data Contest CNCH	18h00-18h45 : Cas cliniques du prix de la lettre du cardiologue - CNCH	
19h•••• ••h••••		Allocutions des Présidents CNCH, SFC		
••h••••	Cocktail de l'Amitié sur l'exposition ••Remise •••••••••••••• ~~du Prix de la Lettre du~~ Cardiologue			

Vendredi 18 novembre 2016

		MODIGLIANI	VAN DONGEN	CHAGALL
8h00 8h30	Accueil participants			
8h30 10h00		Groupe USIC	Groupe Réadaptation	Groupe Rythmologie
10h00 11h00			Atelier OK **Biotronik**	Atelier **Abbott**
11h00 11h30	Pause café sur l'exposition			
11h30 12h30		Symposium **MSD**		
	Intersession			
12h45 13h45			Déjeuner débat OK **BMS - PFIZER**	Déjeuner débat OK Bayer HealthCare
13h45 14h00	Pause café sur l'exposition			
14h00 16h00		Vie des Services 2 Clôture		

Frenchxit du praticien (C'est facile... mais ça fait du bien)

Michel HANSSEN

Michel HANSSEN (Haguenau)

Il n'est évidemment pas question d'évoquer des aspects politiques en regard de l'Europe mais par similitude de souligner la place du praticien hospitalier dans notre système de santé dans le contexte actuel.

Dans le N° 36 de Cardio H était évoquée la mise en place des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT). La première phase de celle-ci étant actée (signature des conventions constitutives), force est de constater que d'un objectif qui pouvait aller jusqu'à 250 GHT au total c'est l'option la plus minimaliste qui a été mise en application avec environ la création de 130 GHT. Légitime est alors la question à se poser sur le risque d'étouffoir de nos hôpitaux dans des groupements XXL. Notre ministre, dans une conférence de presse du 30 juin 2016(1), se félicitait que le processus de création des GHT s'était vraiment bien déroulé et affirmait n'avoir rien perçu des peurs exprimées par les professionnels de santé ! Tout est fait pour la défense du service public… Face à cette légère démagogie, le constat, sur le terrain dans nos régions, n'a le plus souvent pas connu cet angélisme évoqué. Des autorités de tutelle prêtes à tout pour imposer leurs nouveaux découpages territoriaux sans le moindre projet médical solide qui, d'après la loi, devait être le fondement de ceux-ci. L'on a souvent assisté à un « matraquage » des directeurs de nos hôpitaux, une absence de considération (voire plus) des personnels soignants, des jeux troubles de la Fédération Hospitalière de France et à un regain de centralisme démocratique de nos Centres Hospitaliers Universitaires dont nous n'étions plus coutumiers depuis de nombreuses années… Face à tout cela quelle attractivité pour nos praticiens ?

Et dans le même temps se tenait la grande conférence de la santé (en avez-vous entendu parler ?) et comme le dit avec pertinence R. FROMENTIN(2) : « pas de quoi en faire un fromage ». Ceci est d'ailleurs illustré par la démission concomitante du secrétaire général de cette même conférence (T. DIETRICH) accusant le ministère de la santé de court-circuiter la démocratie sanitaire qu'il qualifie de « vaste mascarade »(3). Et y a-t-il un espoir à l'horizon, on peut en douter : le président des Républicains a appelé à réformer en profondeur le système de santé français à l'aide d'un « grand plan médecine libérale 2020 »(4) en conclusion d'une matinée de travail du parti sur la protection sociale et la santé ; concernant l'hôpital, il a estimé qu'il ne devait « être mobilisé que pour les soins aigus, pour lesquels ses ressources techniques et humaines hautement spécialisées sont nécessaires ». En conclusion : en cas d'alternance on sait ce qui nous attend…

Et qu'en est-il de notre rémunération ? En 2013 le revenu moyen d'un cardiologue libéral est de 123 000 euros(5). Un médecin hospitalier gagne en moyenne 57 000 euros/an : différentiel légèrement significatif. En comparaisons internationales, si le cardiologue libéral français n'est pas le plus choyé (derrière le Luxembourg et l'Allemagne) le cardiologue salarié l'est encore beaucoup moins puisqu'il n'est que devant la Pologne et la Norvège ! Heureusement que le rapport LE MENN propose parmi ses 57 mesures pour rendre les hôpitaux publics plus attractifs d'augmenter les salaires pour attirer les jeunes médecins… Il y a du chemin. Certes, dans un contexte économique très difficile, nous ne sommes sans doute pas les plus en souffrance.

Comme tout le monde le sait, la démographie médicale n'est pas florissante et le Centre National de Gestion (CNG) constate, dans son rapport d'activité annuel(6), que le taux de vacance statutaire des PH temps plein continue d'augmenter. Une dizaine de spécialités dépassent les 30% de vacance. Et il est rapporté que nos jeunes collègues ne souhaitent plus s'installer en privé… Si il s'agissait d'être un « lanceur d'alerte », on serait en droit d'évoquer un effondrement de l'attractivité de l'hôpital public en termes de perspective de carrière, de rémunération, de qualité de vie au travail, de considération à tous les niveaux… N'est-il pas temps, alors même que nous sommes une « ressource se raréfiant », de faire entendre notre voix de façon plus affirmée ?

(1)APM 30/06/2016
(2)La lettre de Galilée 17/02/2016
(3)Démocratie en santé, les illusions perdues
(4)APM 26/05/2016
(5)DREES, portrait des professionnels de santé, édition 2016
(6)Rapport d'activité annuel, CNG 2016

La recherche clinique en Centre Hospitalier général ? Si, si c'est possible !
L'exemple de TEA-TOAST (Transesophageal EchocArdiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke)

C. CHARBONNEL

C. CHARBONNEL (Versailles)

Si vous souhaitez monter un projet de recherche clinique au sein de votre service, cet article est pour vous. Il retrace les grandes étapes de TEA TOAST, une étude multicentrique française portée par le CNCH sur l'intérêt de l'échographie transoesophagienne (ETO) dans le bilan étiologique d'un accident ischémique cérébral transitoire (AIT) ou constitué (AIC). Le but principal de cette étude étant de construire un score permettant de prédire la rentabilité de l'ETO.

1. Les pré-requis

Sur ce premier point soyez rassuré(e), je ne suis ni méthodologiste, ni statisticien. Je suis, comme vous, clinicien et échographiste au sein d'un service de cardiologie générale. En revanche, j'ai la chance d'avoir dans mon service le Dr Jean Louis Georges qui a structuré la recherche clinique dans notre équipe. J'ai également la chance d'avoir rencontré le Dr Loïc Belle (Annecy) qui gère (avec le Dr Georges) le groupe de recherche clinique du CNCH. Ces deux personnalités complémentaires, sortes d'hommes orchestres de la recherche clinique, m'ont aidé à chaque étape du protocole et seront capables de vous donner des conseils avisés si vous souhaitez faire aboutir un projet de recherche clinique.
Il n'y a donc besoin d'aucune compétence spécifique pour se lancer, juste de l'enthousiasme, de l'envie et de la motivation.

2. Une idée porteuse

Pourquoi faisons nous une ETO dans le bilan étiologique d'un AIT/AIC ? Est ce que fondamentalement le résultat de mon examen va changer la prise en charge du patient ? Si je trouve un foramen ovale perméable, que vais je en faire ? Ces questions du quotidien qui semblent anodines, mais ne le sont pas, sont en réalité un début de recherche clinique. On peut postuler que nous faisons tous, chacun à notre échelle, notre propre recherche clinique.

Lorsque que vous avez trouvé une idée intéressante, Il faut ensuite qu'elle « parle à tous ». En échangeant avec vos collègues, vous serez surpris de voir que, souvent, tout le monde se pose les mêmes questions.

Ensuite, il est indispensable de faire une revue bibliographique fouillée afin de s'approprier le sujet et de vérifier que la réponse n'est pas déjà claire dans la littérature.

3. Ecrire un protocole

C'est une étape cruciale de tout projet. Il va falloir définir avec méthode et dans les moindres détails le protocole. Tout doit y passer ! Nom de protocole (acronyme sexy), rationnel, objectifs principal et secondaires, méthodes statistiques (et notamment calcul du nombre de sujets), déroulement du protocole (nombre de visites, contenu des visites, suivi), critères de jugement, durée de l'étude, description de la population (critères d'inclusion et d'exclusion), définition des responsabilités, du promoteur, du coordonnateur principal, de la coordination scientifique, procédure d'inclusion des patients avec les feuilles d'information et le formulaire de consentement éclairé.

Faites vous aider (les groupes de réflexion et de travail du CNCH sont aussi là pour cela) et faites relire à des collègues (on est toujours plus fort en groupe que tout seul).

4. Obtenir les autorisations administratives

Du type d'étude que vous décidez de faire, va découler le type d'autorisation que vous devez obtenir.

Grossièrement, il existe deux grands types de recherche clinique. Les études non interventionnelles et les études interventionnelles. Une étude non interventionnelle est une étude qui ne s'écarte pas du « soin courant » c'est à dire de la pratique habituelle. Sitôt

que vous prévoyez un écart à la pratique habituelle, aussi petit soit-il (ex : dosage d'EPO systématique dans l'insuffisance cardiaque), votre étude devient théoriquement interventionnelle.

Très schématiquement, vous aurez besoin pour une étude non interventionnelle d'un avis du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé). Le dossier à remplir est téléchargeable sur le site du ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Une fois l'accord du CCTIRS obtenu (quelques semaines), il faudra soumettre votre étude à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Cette deuxième soumission doit être faite impérativement après le CCTIRS puisque la CNIL vous demande l'avis favorable du CCTIRS. Une fois les deux avis obtenus, il ne vous reste plus qu'à débuter votre recherche en veillant à donner aux patients une feuille d'information sur la recherche.

Pour une étude interventionnelle, il faut passer obligatoirement par un avis du CPP (Comité de Protection des Personnes) qui va notamment juger du caractère éthique de votre protocole. Le dossier est beaucoup plus lourd à remplir et l'inclusion des patients nécessite un consentement éclairé signé.

Ce passage à la moulinette administrative est fastidieux. CCTIRS, CPP, CNIL sont autant d'acronymes barbares qui évoquent des dossiers longs et compliqués à remplir. Après tout, on sait tous que c'est compliqué de faire renouveler son passeport mais qu'au final, on y arrive toujours.

5. Créer un cahier de protocole

Là encore une étape importante !! La mode (surtout si votre étude est multicentrique) est actuellement à l'« eCRF », cahier de protocole en ligne.

Dans cette étape, il faut absolument se mettre à la place du praticien qui va remplir les cases. Il faut garder constamment en tête qu'il doit contenir assez d'informations pour répondre à la question posée sans être l'usine à gaz des protocoles internationaux auxquels nous participons tous. Le temps de chacun est compté, vous ne pourrez donc espérer une bonne adhésion de vos collègues à l'étude que si l'inclusion des patients est pragmatique et rapide.

Pour TEA TOAST, J'ai eu la chance d'être aidé par Matthieu Lenormand « data manager d'Annecy ».

6. Trouver un financement

Il faut pouvoir estimer les couts de l'étude (temps d'ARC (attaché de recherche clinique) et/ou d'IRC (infirmière de recherche clinique), assurance, data management, création d'un « eCRF », coordination, analyse statistique, relecture d'article). Les sources de financement sont multiples, vous trouverez un article complet sur ce sujet dans le numéro 24 de Cardio H paru en mai 2013.

7. Monitorer l'étude

L'étude est lancée, il faut maintenant la monitorer. Cela signifie en pratique, passer 30-45 minutes en moyenne par jour pour vérifier et valider les inclusions, répondre ou adresser des questions éventuelles aux investigateurs de chaque centre. Vous pouvez déléguer cette tache à un ARC/IRC, néanmoins si vous décidez de monitorer vous-même, cela ne peut que dynamiser l'étude. Vous montrez ainsi à vos collègues votre haut niveau d'investissement et ceux ci sont forcément plus enclins à vous suivre.

Il faut également faire connaître et vivre l'étude. Cela peut passer par des annonces, des présentations dans les centres, une newsletter régulière… (un BAFA ou une expérience de Géo au club med sont vivement recommandés).

8. Analyser les résultats et écrire un article

Le temps est maintenant venu d'analyser les résultats et d'écrire un article reflétant la philosophie de cette étude.

Voici, à mon sens et en résumé, les ingrédients indispensables pour faire aboutir un projet de recherche clinique en centre hospitalier général :
- avoir de la motivation et de l'enthousiasme
- vouloir répondre à un vrai problème clinique de tous les jours
- maitriser toutes les étapes de l'étude ou pouvoir s'appuyer à chaque étape sur des personnes ressources (formalités administratives, aides méthodologiques et statistiques)
-bénéficier d'un soutien financier.

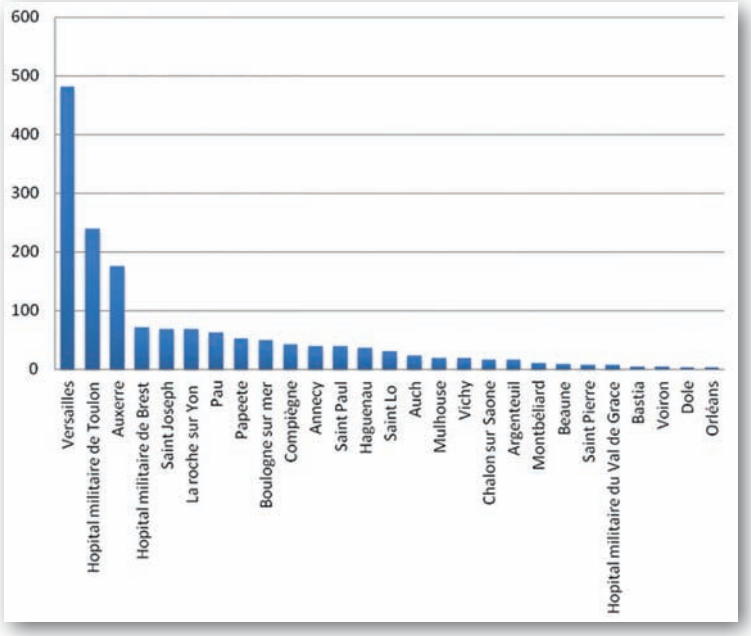
Faire de la recherche clinique c'est diversifier son activité professionnelle, c'est rencontrer et échanger avec des collègues, c'est fédérer et valoriser des équipes autour de projets communs, c'est acquérir un regard critique sur les résultats

des études et c'est aussi partager son savoir faire pour que le prochain qui souhaite se lancer dans une étude ne parte pas de rien et arrive plus loin.
Au fond, la recherche clinique est bien plus une réponse aux questions du quotidien et une philosophie d'exercice professionnel qu'un papier dans un journal…

L'étude TEA TOAST (Transesophageal EchocArdiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke) est maintenant achevée. Ce registre multicentrique français de patients admis pour un accident ischémique transitoire (AIT) ou constitué (AIC) et ayant une exploration par échocardiographie transoesophagienne a été porté et financé par le CNCH.

Nous n'avons mis finalement que 16 mois à inclure 1607 patients (une durée de 24 mois était initialement prévue). Grace à l'implication de chaque centre, le taux de dossiers complets et exploitables est proche de 100% !

Le détail des inclusions par centre est le suivant (Tableau)



Tableau

27 centres ont participé à ce travail collaboratif. L'analyse statistique est en cours et va s'attacher à élaborer un score permettant de prédire la rentabilité de l'ETO dans le bilan étiologique d'un AIC/AIT.

Je tiens à remercier :
- Les référents de chaque centre pour leur disponibilité et leur réactivité dans les réponses données aux précisions demandées
- Les attachés de recherche clinique pour leur rigueur dans le remplissage des dossiers patients
- Les opérateurs ayant réalisés les examens
- Les membres des groupes « recherche clinique » et « imagerie non invasive » pour leur aide méthodologique et organisationnelle.
- Matthieu Lenormand (« data manager » de l'étude) pour son soutien logistique
- Nos 1607 patients.

A très bientôt pour la présentation des résultats.

Risques liés aux radiations ionisantes en rythmologie interventionnelle

Paul BRU

Paul BRU (La Rochelle)

Pour le groupe de rythmologie du CNCH et les investigateurs de l'étude RayPace :
Chrystelle AKRET, Walid AMARA, Jérôme BOUET, Sébastien BUFFLER, Antoine DOMPNIER, Cécile DUPLANTIER-DUCHENE, Aurélien FAORO, Gianina GALUSCAN, Christophe GIRARDOT, Georges HADDAD, Didier IRLES, Damien LIPP, Antoine MILHEM, Fabien MONSEL, Christian MONTAGNIER, Driss MOUHOUB, Cédric N'GUYEN, Eric RENDU, Pascal SAGNOL, Mathieu STEINBACH, Jérôme TAIEB.

Il existe peu de données publiées concernant l'irradiation entraînée par les techniques de rythmologie interventionnelle. A la différence de la plupart des actes diagnostiques utilisant les rayonnements ionisants, des niveaux de références de dose n'ont été précisés que récemment pour la radiologie interventionnelle et l'angioplastie coronaire, mais rien n'a été établi pour les techniques d'ablation et l'implantation de stimulateurs et défibrillateurs.

Risques liés à l'irradiation lors des implantations

On retrouve dans cette situation aussi bien des effets stochastiques, dont la survenue est aléatoire mais dont le risque augmente tout de même avec la dose reçue (cancers, cataracte), que des effets déterministes, dosedépendants et apparaissant au-delà d'un certain seuil (radiodermites).

Risques encourus par le patient

Le seuil retenu par l'HAS pour le risque de **radiodermite** est de 2000 mGy de dose reçue à la peau, soit un Air Kerma de l'ordre de 4 Gy. Une surveillance cutanée spécifique doit alors être mise en place par l'équipe médicale responsable de cette irradiation. Cette dose peut sembler hors de proportion avec les doses reçues pendant une procédure d'implantation, mais il faut penser à prendre en compte tous les actes réalisés dans le passé dans la même zone et surtout avec des incidences similaires : il s'agit essentiellement des procédures de cardiologie interventionnelle, parfois multipliées au cours de l'évolution d'un patient qui finira dans les mains du rythmologue pour l'implantation d'un système de resynchronisation.
Le risque de cancer (effet stochastique) est bien plus difficile à prévoir. Des projections effectuées à partir de données fournies par les assurances médicales américaines évaluent que le risque de survenue d'un cancer est de un sur 284 femmes de 40 ans exposées à des actes de cardiologie, sur la base d'une irradiation annuelle de l'ordre de 15 mSv (1). L'implantation d'un système de resynchronisation pourrait être responsable d'un risque supplémentaire de cancer de 0,3 (2).

Risques encourus par le cardiologue

Rappelons que si la **dose efficace** (= dose équivalente x facteur de pondération tissulaire) maximale admise par an est de 20 mSv pour un praticien exposé, la **dose équivalente** maximale admise pour le cristallin par l'Autorité de Sureté Nucléaire vient de passer de 150 à 20 mSv par an sur 5 ans (50 mSv maximum sur un an), en raison de données récentes sur les opacités cristalliniennes observées chez les cardiologues interventionnels, dont le risque serait 3 à 5 fois celui de la population générale (3). D'autre part, des publications récentes ont suggéré un risque excessif de cancers cérébraux dans cette même population (4).

Données de la littérature pour la stimulation cardiaque

Les travaux concernant l'implantation des stimulateurs cardiaques simple et double chambre sont rassurants quant aux doses délivrées (5). En resynchronisation, les doses reçues sont beaucoup plus importantes, bien que les études disponibles datent d'une époque où l'expérience de la technique était plus limitée et le matériel moins sophistiqué (2).
L'étude « RayPace » menée par le groupe de rythmologie du CNCH (6) est le premier registre multicentrique sur ce problème rapporté par des équipes entraînées (1,3 % d'échec d'implantation d'électrode dans le réseau veineux coronaire). Les doses délivrées au patient apparaissent beaucoup plus faibles que dans les études monocentriques publiées, et l'irradiation est très variable selon les équipes, en partie en raison de l'expérience de l'opérateur mais surtout selon le modèle d'amplificateur de brillance utilisé et ses réglages (Figure 1). Pour l'implantation d'un système de resynchronisation, le niveau de référence (3ème quartile) a été évalué à 22 mn de scopie (médiane 13 mn) et un PDS de 2600 cGy.cm^2. Un dépassement de ce niveau d'irradiation doit conduire à une vérification de l'appareillage si les temps d'exposition sont comparables.
L'irradiation reçue par le personnel paramédical reste minime (< 4 µSv) alors que certains praticiens ont pu recevoir jusqu'à 0,5 mSv par procédure de resynchronisation pour les mesures effectuées devant le tablier plombé. C'est dire l'importance, certes, de limiter le temps d'irradiation mais surtout d'utiliser tous les autres moyens de réduction de dose qui sont loin d'être négligeables (cf. encadré), et bien détaillés par l'European Heart Rhythm Association (7).

Données de la littérature pour les procédures d'ablation

Une enquête de l'European Heart Rhythm Association (8) a montré que les recommandations en matière de radioprotection n'étaient pas toujours appliquées. Le risque lié aux procédures longues, en particulier l'ablation de fibrillation auriculaire, est en diminution avec l'expérience des équipes et l'utilisation de systèmes électroanatomiques. Ce risque augmente avec les procédures « one-shot » comme la cryothérapie ou en cas de poids élevé (7, 9), mais l'irradiation est infiniment moindre pour le praticien par rapport aux implantations de prothèses, en raison de l'éloignement de la source et des possibilités de protection.

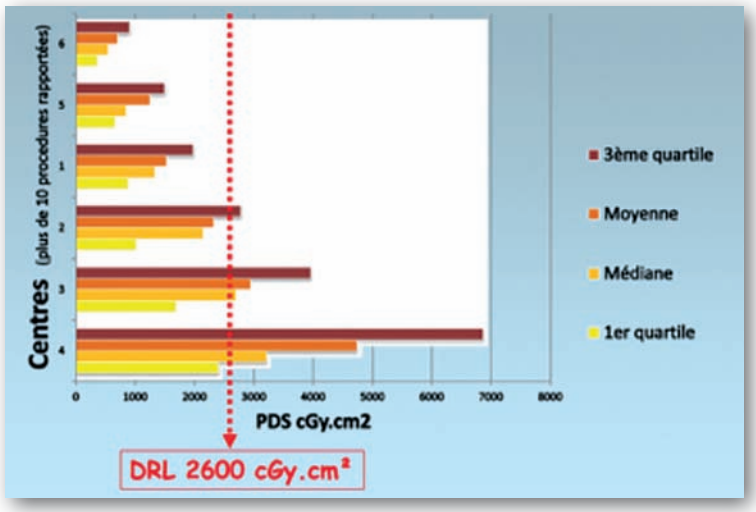


Figure 1 : Résultats de l'étude « RayPace » réalisée par le CNCH : les niveaux d'irradiation dans 6 centres implanteurs de systèmes de resynchronisation retrouvent des différences importantes dans l'irradiation, différences essentiellement liées à l'appareillage car les IMC des patients et les durées de radioscopie sont comparables.
DRL = niveau de référence proposé (3ème quartile)

Règles de bonne pratique de radioprotection

• établir des valeurs de référence locales et les comparer aux valeurs publiées.

• le compte-rendu d'intervention doit comporter, outre la durée d'exposition, la valeur du produit dose-surface (PDS) en précisant les unités (Gy.cm^2, Gy.m^2, etc.), l'Air Kerma en mGy (même s'il ne reflète qu'approximativement l'irradiation cutanée réelle)

• les procédures prolongées doivent déclencher des mesures de surveillance avec suivi médical si l'irradiation cumulée (y compris celle des précédents examens et interventions) dépasse 500 Gy.cm^2 pour le PDS et un Air Kerma de 4 Gy ; pour la moitié de ces valeurs, une autosurveillance par le patient est suffisante après information appropriée.

• outre les mesures de protection du personnel (écrans, lunettes, tabliers, éloignement de la source) et les mesures habituelles de réduction de la dose (rapprochement de l'ampli, collimation, limitation des incidences obliques irradiantes, scopie pulsée à faible cadence d'image, aussi peu de séquences d'angiographie que possible), il convient d'analyser précisément le potentiel d'irradiation du générateur, variable selon les modèles, et d'utiliser les réglages minimaux (filtres, mA, durée du pulse) souvent bien inférieurs à ceux proposés dans les réglages « standard ». L'achat d'un système radiologique doit certes prendre en compte la qualité de l'image mais aussi la possibilité de la dégrader volontairement avec des réglages peu irradiants. Le vieillissement du matériel doit également être pris en compte (jusqu'à 20% d'irradiation en plus lors des maintenances annuelles visant à conserver la même qualité d'imagerie). L'utilisation de systèmes d'angiographie coronaire pour la rythmologie conduit à la délivrance de doses inacceptables si les réglages ne sont pas adaptés.

• des valeurs d'irradiation élevées alors que le temps d'exposition est acceptable doivent conduire à un contrôle complet de l'appareillage (chambre d'ionisation et "fantôme").

Conclusion

Le développement de la resynchronisation cardiaque et des techniques ablatives impose au rythmologue une parfaite maîtrise des risques entraînés par l'irradiation. Les mesures protectrices ne se limitent pas pour le patient à modérer le temps d'irradiation, et pour l'implanteur à porter un tablier plombé !

Bibliographie

1. Chen J, MPH, Einstein AJ, Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Ting HH, Shah ND, Nasir K. Cumulative exposure to ionizing radiation from diagnostic and therapeutic cardiac imaging procedures. A Population-Based Analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56:702–11.
2. Perisinakis K, Theocharopoulos N, Damilakis J, Manios E, Vardas P, Gourtsoyiannis N. Fluoroscopically guided implantation of modern cardiac resynchronization devices : radiation burden to the patient and associated risks. J Am Coll Cardiol 2005;46:2335–9.
3. Jacob S, Boveda S, Bar O, Brezin A, Maccia C, Laurier D, Bernier MO. Interventional cardiologists and risk of radiation-induced cataract: Results of a French multicenter observational study. Int J Cardiol. 2012 May 17.
4. Roguin A, Goldstein J, Bar O. Brain tumours among interventional cardiologists: a cause for alarm ? Report of four new cases from two cities and a review of the literature. EuroIntervention 2012;7:1081–6.
5. Ioannis A. Tsalafoutas JA, Spanodimos SG, Maniatis PN, Fournarakis GM, Koulentianos ED, Tsigas D. Radiation doses to patients and cardiologists from permanent cardiac pacemaker implantation procedures. PACE 2005; 28:910–916.
6. Bru P, Dompnier A, Amara W, Haddad G, Galuscan G, Sagnol P, Steinbach M, Montagnier C, Taieb J, Milhem A. Radiation exposure during cardiac device implantation: the RayPace registry. Europace 2015; 17 : 112.
7. Heidbuchel H, Wittkampf FHM, Vano E, Ernst S, Schilling R, Picano E, Mont L. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. Europace 2014;16:946–964.
8. Marinskis G, Bongiorni MG, Dagres N, Lewalter T, Pison L, Blomstrom- Lundqvist C, EHRA : X-ray exposure hazards for physicians performing ablation procedures and device implantation: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace 2013 15, 444–446
9. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, Heidbüchel H. Obesity Is a Major Determinant of Radiation Dose in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2007;50:234–42

Accident ischémique constitué (AIC) ou transitoire (AIT) en 2015 : quel bilan étiologique ?

J.-M. BAUD

C. CHARBONNEL

J.-M. BAUD et C. CHARBONNEL (Versailles)

Le jeudi 19 novembre 2015 s'est tenu, dans le cadre du 21ème congrès du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux (CNCH), la session du groupe imagerie non invasive consacrée cette année au bilan étiologique en cas d'accident ischémique cérébral constitué (AIC) ou transitoire (AIT). Voici un résumé de deux des quatre présentations de cette session.

Techniques d'explorations ultrasonores appliquées aux Troncs supra-aortiques (TSA) après un AIC/AIT :

Le Dr Jean-Michel Baud (CH Versailles) a traité ce sujet et rédigé cet article.

L'évaluation ultrasonique d'une sténose carotidienne repose sur des critères hémodynamiques (degré de sténose et retentissement hémodynamique intra-crânien), des critères morphologiques (échostructure et échogénicité) et des critères de risque emboligène (détection de signaux micro-emboliques (MES pour « Micro-Embolic Signal »), produit de contraste et perfusion de plaque). Les critères hémodynamiques sont essentiels pour déterminer les seuils de sténose supérieurs à 50% et 70% en diamètre et vérifier la qualité des suppléances. Ils sont indispensables dans la prise en charge des AIT et des AIC.

Exploration ultrasonique

L'échodoppler (ED) est la technique de référence pour l'exploration des artères carotides extra-crâniennes (ACE) et comprend une analyse hémodynamique et morphologique de la paroi et de la lumière du vaisseau.

Il existe des critères directs (vitesses maximales) et des critères indirects (portant sur l'analyse spectrale du signal et le retentissement d'amont et d'aval).

Les meilleurs critères sont les critères directs : vitesses maximales absolues au sortir immédiat de la lésion (PSVsténose et EDVsténose) (PSV= vélocité du pic systolique et EDV=vélocité en fin de diastole)et vitesses maximales relatives (vitesses maximales rapportées à leurs homologues en zone saine en amont de la lésion, ici sur l'artère carotide commune). Ces rapports de vitesses sont particulièrement utiles pour minimiser les aléas de mesure liés à des lésions d'amont. (Tableau 1)

	PSV (CM/S)	SVR	EDV (CM/S)
Normal	< 125	< 2	< 40
50-69 %	125-230	2 à 4	40 à 100
>70 %	> 230	> 4	> 100

Tableau 1 : Critères vélocimétriques directs de sténose carotide d'après la conférence de consensus de San Francisco, 2002

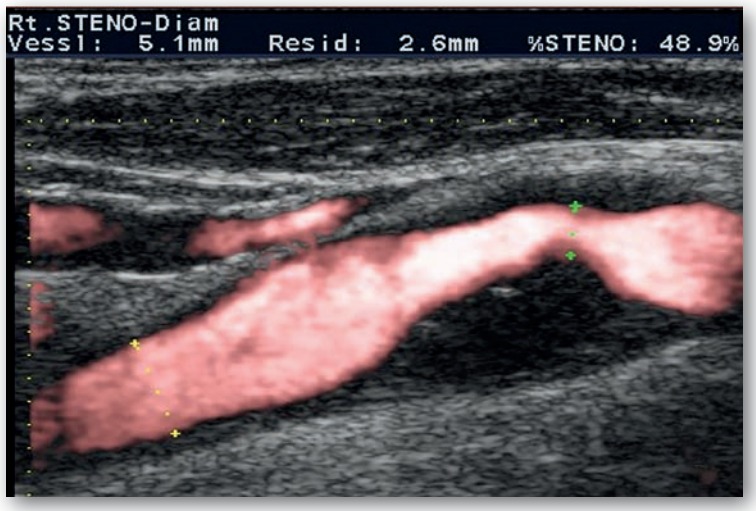


Figure 1

Planimétrie

La sténose est exprimée en mode NASCET-ACAS par rapport au calibre régulier de l'artère carotide interne (ACI) en aval de la sténose ou en mode ECST par rapport au plus grand calibre du bulbe carotidien. Par souci de standardisation, il vaut mieux utiliser la mesure NASCET, choisie par la majorité des équipes. (Figure 1)

Évaluation du retentissement hémodynamique

En cas de sténose serrée ou d'oblitération de l'ACI extracrânienne, l'évaluation du retentis-

sement hémodynamique intracrânien (RHIC) est fondamentale en enregistrant le signal de l'artère cérébrale moyenne (ACM)
Un RHIC de grade 1 correspond à une asymétrie > 30% des vitesses systoliques des ACM.
Un RHIC de grade 2 correspond à une baisse de l'index de résistance et à un allongement du temps de montée systolique > 70 milliseconde (amortissement du flux).
Les sténoses intracrâniennes des artères cérébrales moyennes et antérieures peuvent être isolées ou associées à une sténose de l'ACI extra cranienne et leur découverte peut faire changer la stratégie thérapeutique. Les critères de sténose ACM sont un PSV > 150 cm/sec, une asymétrie des vélocités Dt/G et en aval un index de résistance diminué associé à un allongement du temps de montée systolique.
L'étude de la Vaso-réactivité cérébrale (VRC) montre la capacité du système cérébrovasculaire à maintenir le débit cérébral à un niveau satisfaisant lors des variations de pression de perfusion cérébrale.
En cas de sténose ou occlusion carotidienne, la VRC peut être diminuée ou abolie si les suppléances sont de mauvaise qualité. Par contre, la VRC est normale si les suppléances sont bonnes. La VRC se mesure soit par injection d'Acetazolamide soit par des tests d'Hypercapnie (Carbogène ou Blockpnée). On note une association significative entre VRC diminuée ou abolie et AIC/AIT (OR : 3.86).

Risque emboligène de la plaque

L'évaluation du risque emboligène d'une sténose peut se faire de manière subjective par appréciation de l'échogénicité et de l'échostructure et de façon plus objective par la mesure du niveau de gris moyen (GSM).
L'échogénicité est définie en termes d'échodensité (anéchogène, hypoéchogène, isoéchogène, hyperéchogène) et d'échostructure (homogène ou hétérogène) en mode B. Elle s'apprécie par rapport au sang circulant normal (anéchogène), par rapport aux muscles adjacents (isoéchogène), par rapport aux vertèbres ou aux calcifications (hyperéchogène).
La classification de Gray-Weale et Geroulakos distingue les lésions en 5 types
- type 1 : uniformément anéchogène, moins de 15 % d'échos intenses ;
- type 2 : essentiellement an ou hypo-échogène hétérogène, < 50 % d'échos intenses ;
- type 3 : essentiellement iso ou hyperéchogène hétérogène, > 50 % d'échos intenses ;
- type 4 : uniformément iso ou hyperéchogène ;
- type 5 : lésion trop calcifiée pour être classée autrement.. (Figure 2)

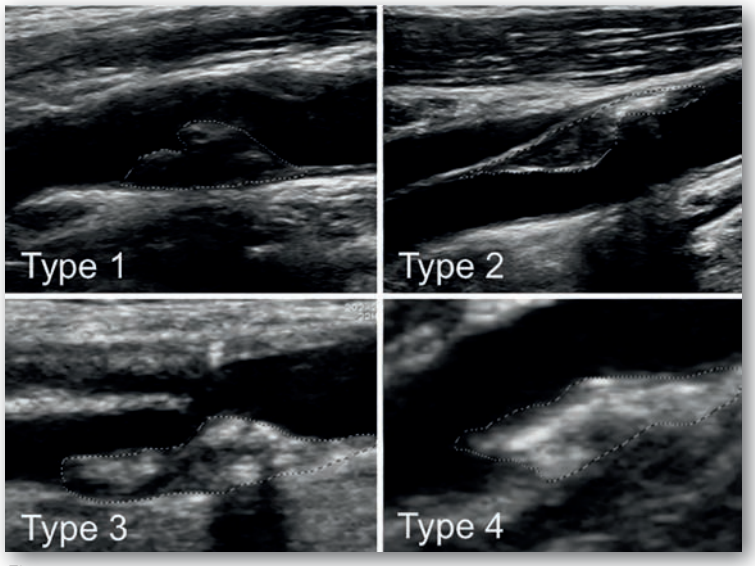


Figure 2

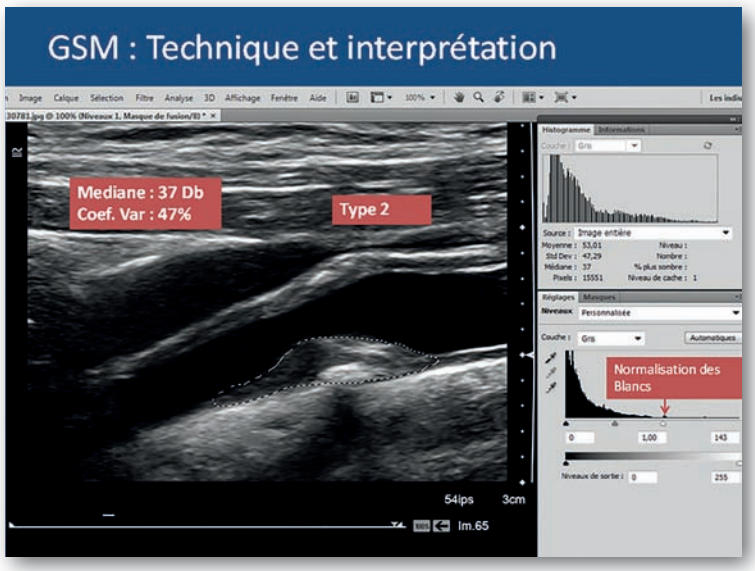


Figure 3

Mesure du niveau de gris moyen

Le GSM (Grey Scale Median) correspond à une analyse informatique et automatisée des niveaux de gris moyen de la sténose, permettant de mesurer l'échogénicité par la médiane de l'histogramme des niveaux de gris et l'échostructure par l'écart type de la dispersion. Une médiane entre 0 et 35 Db est en faveur d'une plaque hypoéchogène. Au dessus de 80 Db, la lésion est considérée comme hyperéchogène. Une echostructure homogène a un coefficient de variation (CV) < 25%. Une echostructure hétérogène a un CV > 25%.
L'apport du GSM par rapport à l'appréciation visuelle des plaques semble surtout utile pour les plaques intermédiaires (ni anéchogène ni hyperécho-

gène) ainsi que pour les plaques hétérogènes identifiées par le coefficient de dispersion des pixels. (Figure 3)
Mesure du GSM par le logiciel Adobe Photoshop®. le GSM de la plaque mesure 37 dB avec un coefficient de variation de 47% témoignant d'une plaque hétérogène à dominance hypo-échogène équivalent à un Type 2 de la classification de Géroulakos.

Agent de contraste et vascularisation de la sténose

L'échographie de contraste peut permettre de visualiser les micro-vaisseaux de la sténose in vivo.
Les plaques et sténoses athéroscléreuses évolutives sont habituellement le siège d'une néo-angiogenèse. Les plaques carotides symptomatiques sont souvent associées à une hyperdensité microvasculaire. Néo-angiogenèse et hyperdensité microvasculaire sont directement corrélées au concept de vulnérabilité de la lésion.
Une néo-vascularisation est retrouvée majoritairement dans des plaques hypo-échogènes ou hétérogènes (Type 2 de la classification de Géroulakos). Les patients symptomatiques sur le plan neurologique (AIT et AIC) ont une augmentation significative de micro-bulles intra plaque avec une intensité de rehaussement plus forte, comparés aux patients asymptomatiques pour une même épaisseur de plaque. Il semble exister une association entre la présence de MES (micro embolic signal) et la néo-vascularisation des plaques chez les patients symptomatiques avec une athérosclérose carotidienne. De même la néo-vascularisation de la plaque carotidienne est associée à une augmentation des événements cardio-vasculaires. (Figure 4)

Détection de HITS ou MES (Micro embolic signal)

L'enregistrement en continu du signal de l'artère cérébrale moyenne par une sonde de Doppler trans cranienne robotisée placée sur des lunettes peut être effectuée en ambulatoire (Holter transcranien). La détection des HITS se fait automatiquement par un logiciel ayant un algorithme spécifique. Il existe une corrélation forte entre la présence de HITS et le risque d'AIC ipsilatéral à la sténose carotidienne (OR :6.63).
En conclusion, pour les sténoses

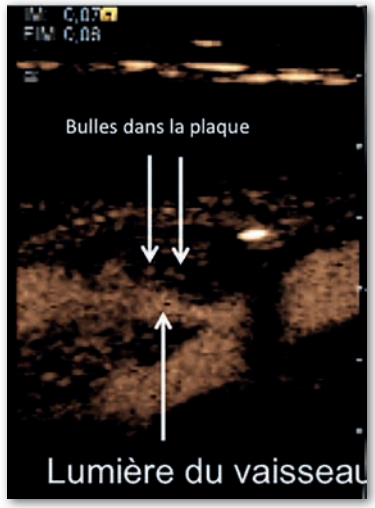


Figure 4 : Réhaussement de contraste dans la plaque après injection de Sonovue®

Causes majeures	Causes mineures ou incertaines
Fibrillation/Flutter atrial	Contraste spontané intracardiaque
Infarctus du myocarde:	Prolapsus de la valve mitrale
récent (<1 mois)	Calcifications de l'anneau mitral
ancien (anévrisme du ventricule gauche)	Rétrécissement aortique calcifié
Cardiomyopathie	Anévrisme du septum inter-auriculaire
Tumeur cardiaque	Foramen ovale perméable
Végétation	Strand de fibrine
Valve mécanique	Excroissance géante de Lambl
Causes aortiques:	Communication inter-auriculaire
Athérome	
Emboles de cholestérol	
Thrombus intracardiaque	

Tableau 2 : Sources « cardio-aortiques » potentielles d'embolie cérébrale

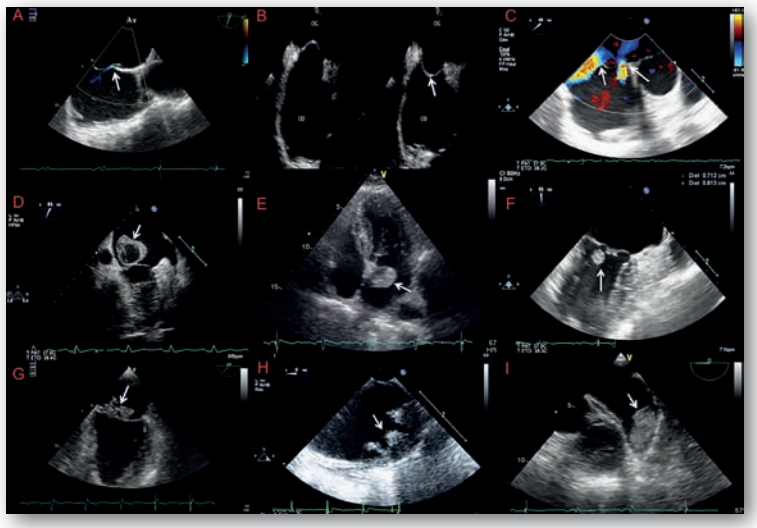


Figure 5 : Exemples de sources « cardio-aortiques » d'embolie cérébrale. A : FOP, shunt gauche-droit spontané visualisé en doppler couleur en regard de la fosse ovale. B : ASIA, excursion biphasique du septum secundum. C : CIA, deux CIA en position ostium secundum. D : Tumeur cavitaire, masse tissulaire et excavée appendue au versant auriculaire de la valve mitrale (l'analyse anatomopathologique révélera un hémangioendothéliome épithélioide). E : Tumeur cavitaire, masse tissulaire bien limitée appendue à la base du septum inter-auriculaire (l'analyse anatomo-pathologique révélera un myxome). F : Tumeur valvulaire, petite tumeur arrondie homogène et bien limitée appendue au versant ventriculaire de la valve mitrale (l'analyse anatomo-pathologique révélera un fibroélastome papillaire). G : Endocardite infectieuse mitrale. H : Athérome aortique complexe. I : Thrombus intraauriculaire gauche.

carotidiennes symptomatiques, nous pouvons proposer le schéma suivant :

• La sténose est ≥ 70% en diamètre (Nascet), la quantification est essentielle et suffisante pour poser l'indication d'une thrombo-endartériectomie dans un délai rapide (< 2 semaines) par rapport à l'événement clinique (Grade A).

• Pour une sténose intermédiaire (50-69%), l'indication d'un traitement chirurgical est moins évidente (4 ,5% de bénéfice en valeur absolue), et l'on pourra s'aider du GSM, du PCUS et des MES pour orienter la décision.

• Enfin, pour une sténose < 50%, le traitement conseillé est médical quelque soit le résultat des différents examens. Cependant, les études de validation sur lesquelles reposent ces recommandations sont anciennes et ne prennent pas en compte les nouvelles techniques de mesure des MES ni du PCUS. Des études futures seront nécessaires pour valider ces techniques dans cette indication.

Apport de l'échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) dans le bilan étiologique d'un accident ischémique constitué (AIC) ou d'un accident ischémique transitoire (AIT)

Le Dr Clément Charbonnel (CH Versailles) a traité ce sujet et rédigé cet article.

En France, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause de mortalité chez la femme et la troisième cause chez l'homme, soit environ 32500 décès par an selon les données de 2010(1). L'AVC est d'origine ischémique dans 70 à 80% des cas et une cause cardio-embolique est retrouvée dans 20 à 40% des cas(2).

La prévention des récidives passe par la recherche active d'une cause qui impliquerait un traitement spécifique notamment l'introduction d'anticoagulants.
Dans le bilan étiologique, la supériorité de l'échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) sur l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) pour le diagnostic d'une source cardiaque d'embolie est indiscutable(3). Dans la pratique de tous les jours, l'ETO reste inégalement réalisée dans les centres prenant en charge des AVC(4). Cet article a pour but de revoir la place de cet examen dans le bilan étiologique d'un AIC/AIT.

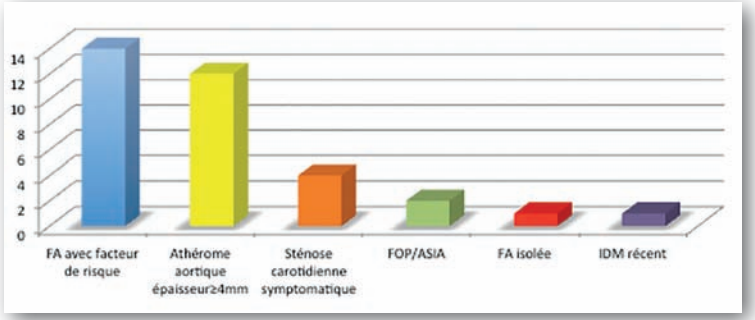


Figure 6 : Pourcentage de récidive annuelle d'AIC/AIT en fonction de la cause

Sources « cardio-aortiques » potentielles d'embolie (Figure 5)

Les causes cardiaques d'embolie systémique sont listées dans les recommandations européennes de 2010(5) et reprises récemment par les recommandations américaines de 2016(6). Le tableau 1 tente d'en faire la synthèse en distinguant les causes majeures (à haut risque embolique) et les causes mineures (dont le potentiel embolique est plus faible, voire incertain). De plus, toutes ces causes ne sont pas associées avec le même risque de récidive d'AIC/AIT (Figure 6). S'il existe des incertitudes sur le risque de récidive en cas de foramen ovale perméable (FOP) (risque allant de 1 à 4% /an selon les études), deux grands pourvoyeurs de récidives semblent se détacher : la fibrillation atriale (FA) et l'athérome aortique « significatif » (dont l'épaisseur mesurée en ETO est ≥4 mm). Les autres causes font, soit l'objet d'un traitement consensuel (antibiothérapie en cas d'endocardite infectieuse, chirurgie d'une tumeur cavitaire ou valvulaire, anticoagulation en cas de thrombus intracavitaire…), soit ne modifient pas la thérapeutique du patient (calcifications de l'anneau mitral, « strands » de fibrine, excroissance géante de Lambl).
Nous allons développer plus en détails le FOP et l'athérome aortique dont la prise en charge fait débat.

Foramen ovale perméable (FOP) et AIC/AIT

La prévalence d'un FOP dans la population générale est estimée aux alentours de 30%(7). Celui-ci est fréquemment associé avec un anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA). Le FOP est défini par un shunt auriculaire en regard de la fosse ovale et en l'absence de solution de continuité au sein de la membrane. Ce shunt peut être visible en ETO par doppler couleur ou après épreuve de contraste (éventuellement sensibilisée par une manœuvre de Valsalva et la toux). L'ASIA est défini par une excursion du septum secundum dont l'amplitude dépasse 10mm et dont la base est d'au moins 15mm.
Il persiste tout un débat sur les liens entre AVC et FOP. Quoiqu'il en soit, le FOP ne semble pas être un facteur de risque d'AIC/AIT en population générale(8,9). Par ailleurs, lorsqu'un AIC/AIT survient et qu'un FOP est retrouvé, il est possible de calculer la probabilité que l'AIC/AIT soit imputable au FOP(10,11). De manière surprenante, plus cette probabilité est élevée et moins important semble être le risque de récidive (environ 1%/an dans les scores élevés). En effet, un tiers des récidives d'AIC/AIT chez des patients porteurs de FOP est lié à une autre cause (lacune, FA, athérome aortique)(12).
En présence d'un FOP avec AIC/AIT, le clinicien a le choix entre 3

options thérapeutiques (aspirine, anticoagulation ou fermeture percutanée).
Les essais randomisés (PC trial, Respect, Closure 1)(13–15) testant l'hypothèse d'une supériorité de la fermeture percutanée du FOP versus un traitement médical (aspirine et/ou anticoagulation) sont négatifs. Néanmoins, il est important de noter que ces trois études manquaient de puissance puisque le taux d'événements (1.2-1.5%/an) a été très inférieur au taux attendu (3%/an). Dérivé de ces trois études, il faudrait fermer 133 FOP pour éviter une récidive d'AVC(16). Il faudra très probablement attendre les résultats des trois études en cours (CLOSE, DEFENSE-PFO et REDUCE) pour pouvoir définitivement conclure sur l'intérêt de la fermeture de FOP après un AIC/AIT.
A la lumière de ces études, les experts en charge des dernières recommandations américaines(17) ne recommandent pas la fermeture percutanée d'un FOP après un AIC cryptogénique ou un AIT (recommandation de classe III, niveau d'évidence A). L'aspirine est recommandée (recommandation de classe I, niveau d'évidence B). L'anticoagulation est réservée aux patients chez qui une thrombose veineuse profonde a été authentifiée (recommandation de classe I, niveau d'évidence A).

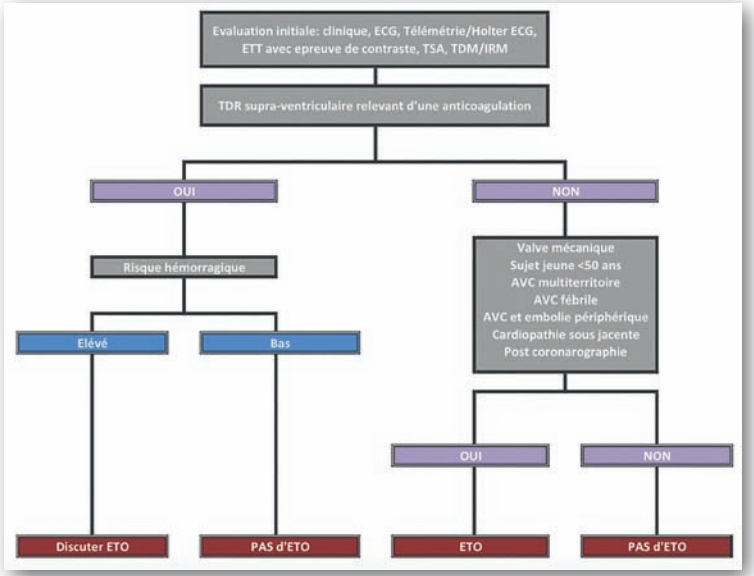


Figure 7 : Proposition d'algorithme d'indication d'ETO après un AIC/AIT

Athérome aortique et AIC/AIT

L'athérome aortique est une source classique d'embolie cérébrale. C'est d'autant plus vrai que cet athérome est jugé complexe (irrégulier, ulcéré, épais ≥ 4mm, avec du thrombus au contact). Chez un patient ayant fait un premier épisode d'AIC/AIT, la découverte d'un athérome de l'aorte ascendante et/ou de la crosse aortique > 4mm d'épaisseur l'expose à un risque 3 à 4 fois supérieur de récidive en comparaison d'un patient présentant un athérome moins développé(18). Le diagnostic de l'athérome aortique peut faire appel en pratique à l'angioscanner, à l'IRM et à l'ETO avec des performances globalement comparables(19).
Le traitement n'est pas codifié. Il fait appel au minimum à un antiagrégant plaquettaire (recommandation de classe I, niveau de preuve A)(17). La question du bénéfice d'une bi-antiagrégation plaquettaire (biAAP) ou d'une anticoagulation reste entière. L'étude ARCH(20) avait pour but de répondre à cette question en testant deux stratégies thérapeutiques (biAAP par clopidogrel et aspirine vs anticoagulation par warfarine) chez des patients présentant un AIC, un AIT ou une embolie périphérique et un athérome aortique > 4mm. Cette étude a été arrêtée pour défaut d'inclusion (349 patients inclus pour une cible de 744). Les résultats ne montrent pas de différence entre les deux groupes sur le critère primaire de jugement (critère composite associant AIC, IDM, embolie périphérique, décès d'origine vasculaire et AVC hémorragique).
Avec les réserves dues au manque de puissance de l'étude, les auteurs semblent opter pour une biAAP plutôt qu'une anticoagulation. En effet, même si une biAAP prolongée (>3 mois) semble être associée avec une augmentation significative du risque hémorragique sans bénéfice sur la récidive (22,23), il existe très probablement une place pour une biAAP courte (3 semaines à 3 mois après l'évènement ischémique cérébral) chez des patients associant haut risque de récidive et faible risque hémorragique (AIT ou AIC mineur)(21).

Proposition d'algorithme précisant la place de l'ETO dans le bilan d'un AIC/AIT

Cette proposition d'algorithme (qui n'engage que l'auteur) a pour première étape fondamentale une évaluation initiale comprenant un examen clinique, un ECG, une surveillance télémétrique, une imagerie cérébrale et une exploration des troncs supra-aortiques. L'échocardiographie transthoracique (inoffensive, peu coûteuse, relativement rapide) assortie d'une épreuve de contraste semble également indispensable d'autant plus qu'il existe une cardiopathie sous jacente connue (24).
Au terme de cette évaluation, il existe plusieurs cas de figure possibles selon qu'il a été retrouvé ou pas un trouble du rythme (TDR) cardiaque relevant d'une anticoagulation efficace.
1. TDR identifié et patient à bas risque hémorragique : l'ETO ne semble pas indispensable dans ce contexte car elle ne modifiera très probablement pas la thérapeutique du patient.
2. TDR identifié et patient à haut risque hémorragique (cérébral ou autre) : il existe une place pour

l'ETO dans l'aide à la décision thérapeutique. L'ETO permet dans ce contexte :
- d'affiner le risque thrombotique du patient (vitesse de vidange de l'auricule gauche, existence d'un contraste spontané intense dans l'oreillette gauche, dilatation de l'auricule gauche...).
- de décider d'une fermeture percutanée de l'auricule gauche.
3. Pas de TDR identifié : l'ETO conserve toute sa place dans les situations listées (valve mécanique cardiaque, sujet jeune <50 ans, AVC multi territoire ou fébrile, AVC post procédure interventionnelle, existence d'une cardiopathie sous jacente). En dehors de ces situations, la rentabilité de l'ETO sera très faible.

Conclusion

Si L'ETO reste un examen incontournable dans le bilan étiologique d'un AIC/AIT, sa place reste à préciser. On manque encore de données pour cibler la population qui en tirerait le plus grand bénéfice. Une étude multicentrique (27 centres) et prospective du CNCH (TEA TOAST pour (Transesophageal EchocArdiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke) tente actuellement de répondre à cette question. Les inclusions sont achevées (1595 patients inclus) et les résultats sont attendus pour le printemps 2016.

Bibliographie

1. Http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339(8789):342-4.
3. De Bruijn SFTM et al. Transesophageal Echocardiography Is Superior to Transthoracic Echocardiography in Management of Patients of Any Age With Transient Ischemic Attack or Stroke. Stroke 2006;37(10):2531-4.
4. Heidrich J et al. Variations in the use of diagnostic procedures after acute stroke in Europe: results from the BIOMED II study of stroke care. Eur J Neurol. 2007;14(3):255-61.
5. Pepi M et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE). Eur J Echocardiogr. 2010;11(6):461-76.
6. Saric M et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. J Am Soc Echocardiogr 2016;29(1):1-42.
7. Hagen PT et al. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc. 1984;59(1):17-20.
8. Meissner I et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. J Am Coll Cardiol. 2006;47(2):440-5.
9. Di Tullio MR et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol. 2013;62(1):35-41.
10. Alsheikh-Ali AA et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? Stroke 2009;40(7):2349-55.
11. Kent DM et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology 2013;81(7):619-25.
12. Mono M-L et al. Patent foramen ovale may be causal for the first stroke but unrelated to subsequent ischemic events. Stroke 2011;42(10):2891-5.
13. Carroll JD et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med 2013;368(12):1092-100.
14. Furlan AJ et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med 2012;366(11):991-9.
15. Meier B et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med 2013;368(12):1083-91.
16. Calvet D et al. Closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: a never ending story. Curr Opin Neurol 2014;27(1):13-9.
17. Kernan WN et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45(7):2160-236.
18. Amarenco P et al. N Engl J Med. 1994;331(22):1474-9.
19. Erbel R et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(41):2873-926.
20. Amarenco P et al. Stroke 2014;45(5):1248-57.
21. Wang Y et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369(1):11-9.
22. Bhatt DL et al. N Engl J Med 2006;354(16):1706-17.
23. Diener H-C et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9431):331-7.
24. Kapral MK et al. Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 1999;161(8):989-96.

Le groupe de rythmologie du CNCH

Walid AMARA (Montfermeil)

W. AMARA

Le groupe de rythmologie du CNCH a pour objectif de fédérer l'ensemble des médecins exerçant en CH autour de projets collaboratifs.

Notre groupe s'est engagé dans de nombreux projets de recherche qui ont abouti à des présentations dans tous les congrès internationaux.

Après avoir mené l'étude randomisée SETAM évaluant l'intérêt de la télécardiologie dans la détection précoce des arythmies chez les patients implantés de stimulateurs cardiaques double chambre, notre groupe s'est orienté vers la réalisation d'enquêtes patients notamment les enquêtes portant sur l'éducation des patients implantés de stimulateurs et défibrillateurs cardiaques. Suite à cette enquête le groupe a travaillé à la mise en place de formulaires d'information pour les patients. Ces formulaires mis en place à l'échelle du groupe ont ensuite été étendus à l'ensemble de la communauté cardiologique notamment par le biais de leur endossement par la Société Française de Cardiologie, et récemment leur mise à disposition par la Fédération Française de Cardiologie.

L'éducation patient a par ailleurs été renforcée par le biais du site infoconsult accessible via le site du CNCH, et qui dispose maintenant d'une application pour smartphone ou tablette. Toutes les procédures

de rythmologie y sont disponibles pour être montrées au patient.

Les formulaires d'information de la Société Française de Cardiologie y sont même disponibles et peuvent être envoyés par email directement sur le site.

Récemment le CNCH a réalisé conjointement avec la société européenne de rythmologie EHRA une enquête patients portant sur l'éducation des patients recevant un traitement anticoagulant pour de la fibrilation atriale.
Cette enquête a généré deux articles dans l'Europace.

Last but not least, le Groupe de Rythmologie a débuté cette année **l'étude AMPER-AF** qui est un registre des procédures de rythmologie effectuées sous apixaban.

L'étude STUDY FLUTTER évaluant les ablations de flutter sous dabigatran devrait, elle, débuter en septembre 2016.

Au cours du congrès du CNCH qui aura lieu les 17 et 18 novembre 2016, une session du groupe sera consacrée à Sport et Rythme : mise au point illustrée par des cas cliniques et messages pratiques :

Modérateurs : Walid Amara et Saida Cheggour
- Faut-il faire une ECG avant un certificat d'aptitude ?
Dr Francois Carre, *Rennes*
- Mort subite du sportif, Dr Eloi Marijon, *Paris*
- Pratique du sport chez le porteur de DAI,
Dr Jérôme Taieb, *Aix en Provence*
- Autoriseriez-vous le sport à ce patient ?
Dr Antoine Milhem, *La Rochelle*

Quand et pourquoi faut-il une assurance personnelle professionnelle pour l'exercice en tant que Praticien Hospitalier dans un Centre Hospitalier ?

Jean-Marie CLÉMENT

Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)

La responsabilité civile des professionnels de santé à raison des dommages dus à leurs activités de prévention, de diagnostics et de soins, relève des articles L.1142.1 et suivants du Code de la Santé Publique.
Pour répondre à votre question, il faut considérer les deux types de responsabilité auxquels peuvent être inquiétés les praticiens, **soit à la responsabilité civile professionnelle, soit le cas de la responsabilité pénale.**

1. Le cas de la responsabilité civile professionnelle

Là encore, il faut distinguer le cas général du praticien hospitalier dans son activité hospitalière salariée et, le cas du praticien hospitalier dans son activité libérale dite de secteur privé ou libéral, venant en complément déclaré et autorisé de son activité médicale et enfin le cas où le praticien hospitalier participe à des expérimentations biomédicales.

a/ Le cas général du praticien hospitalier exerçant son art au sein de l'hôpital qui l'emploie ou sous l'autorisation de cet hôpital (activité dite extérieure dont les consultations avancées encouragées par la nouvelle Loi Santé du 26 janvier 2016 dite de modernisation de notre système de santé). Dans ce cas, le praticien hospitalier n'a pas besoin de souscrire une assurance responsabilité civile médicale puisque c'est son établissement employeur qui prend en charge les conséquences fautives de ses actes.
Il existe cependant un risque que peut encourir tout praticien hospitalier, c'est celui de la **faute détachable** des fonctions, auquel cas la responsabilité n'est plus prise en charge par l'établissement employeur mais est directement imputée au praticien.
Dans ce cas, la faute est généralement couverte par le Centre Hospitalier et l'hôpital pourra éventuellement se retourner contre le praticien hospitalier fautif par ce que l'on appelle une **action récursoire**. Disons que c'est extrêmement rare, mais peut justifier en effet que le praticien hospitalier souscrive une assurance en responsabilité civile médicale.
Les cas de faute personnelle détachable des fonctions, pouvant entraîner la responsabilité personnelle du praticien hospitalier, sont généralement dues à un acte médical prodigué extérieurement à sa compétence : ainsi un praticien hospitalier interniste posant un stimulateur cardiaque ou un médecin généraliste effectuant un accouchement pathologique.
Mais là encore, il y a une exception due à ce que tout médecin quelle que soit sa spécialité, y compris psychiatrique doit porter assistance en urgence pour des soins de maintien avant l'arrivée des premiers secours (pompiers et/ou SAMU).
En résumé, hors l'activité libérale et seulement par infinie précaution, le praticien hospitalier peut souscrire une assurance responsabilité civile personnelle pour les cas très rares d'actes effectués hors de sa compétence hospitalière.

b/ Le cas de la responsabilité civile personnelle dans le cadre de l'activité libérale du praticien hospitalier.
Dans le cadre d'une activité libérale déclarée et autorisée par le Directeur Chef d'établissement, **l'assurance responsabilité civile médicale personnelle est obligatoire**. Généralement les conseils départementaux de l'Ordre des Médecins sont suffisamment vigilants pour imposer cette souscription à une assurance de responsabilité civile médicale lors de leur déclaration idoine. De même les Directions Hospitalières peuvent exiger l'attestation de cette responsabilité civile médicale personnelle pour tous les praticiens hospitaliers bénéficiant d'une activité libérale.

2. Dans le cas de la participation du praticien hospitalier à une expérimentation médicale

dûment déclarée et autorisée par le Directeur de l'établissement après avis du Comité de protection des personnes soumises à des expérimentations biomédicales, le praticien hospitalier expérimentateur dénommé investigateur doit souscrire une **assurance spécifique à cette activité**. (article L.1121.1 et suivants du Code de la Santé Publique).
Les expérimentations biomédicales ne sont pas sans risque y compris avec des volontaires sains, c'est-à-dire dénués de toute pathologie connue, pour que chaque praticien hospitalier investigateur souscrive l'assurance responsabilité civile médicale spécialement dédiée à cette activité.

3. Le risque pénal ne peut pas être pris en charge par l'assurance responsabilité civile médicale,

car on ne peut pas se couvrir de ses propres turpitudes. Le risque pénal né d'une faute personnelle d'une **extrême gravité sans lien direct** avec l'acte de soin, se caractérise par son caractère intentionnel ou par une désinvolture coupable (le délit d'imprudence).
Dès lors la souscription d'une assurance ne peut valoir que pour le remboursement des frais d'avocat car le montant de la sanction pénale et du dédommagement civil ne peuvent être pris en charge par le contrat d'assurance. Répétons-le la **responsabilité pénale est strictement personnelle.**
Eu égard à la rareté des cas, est-il utile de souscrire une assurance d'aide juridictionnelle ?, à chacun d'en juger.
Pour nous résumer l'assurance en responsabilité civile médicale personnelle du praticien hospitalier est obligatoire pour deux types d'activité : l'activité libérale du praticien hospitalier et la participation à des expérimentations biomédicales. Les autres cas relèvent du libre arbitre du praticien hospitalier.

L'ancrage de l'hôpital dans les territoires : un enjeu démographique et d'organisation des soins

F-J . AUBERT

François-Jérôme AUBERT (Directeur d'hôpital)

L'hôpital serait-il en train de lever l'ancre ?

Le législateur utilise de plus en plus volontiers des figures de style ces dernières années, et la loi de santé ne fait pas exception. Ainsi le chapitre V du titre II de la loi de santé contient une image, « l'ancrage » : ce chapitre est intitulé « Ancrer l'hôpital dans son territoire ».

Le terme d'ancrage appelle une question : l'hôpital serait-il donc en train de lever l'ancre ?

« Oui ! », répondrait sans doute à cette question une partie importante de la population des petites villes et villes moyennes. Les fermetures de blocs opératoires, de maternités, sont perçues par la population comme le signe d'une rétractation de l'hôpital public sur les grandes agglomérations.

Ces arrêts d'activité de plateau technique sont relativement rares, mais ils sont une source d'inquiétude importante pour les populations concernées. Ces événements ont d'ailleurs une résonance importante, y compris dans la culture populaire, comme le montre le film Bowling, sorti en 2012, et qui reprend la difficile situation de l'hôpital de Carhaix.

Et ces événements sont aussi interprétés, parfois, comme le prélude à d'autres fermetures plus nombreuses, et le signe avant-coureur de la volonté des pouvoirs publics de réduire la carte hospitalière. Alors même que les autorités de régulation sont en pratique d'une grande prudence sur ces sujets depuis plusieurs décennies.

Or, cette perception des populations empreinte d'inquiétude rejoint largement les préoccupations des élus locaux. Pour ces derniers, les hôpitaux sont un enjeu à de multiples égards, relatif à l'aménagement du territoire, aux emplois, mais aussi au rang d'un territoire.

Les territoires, et en particulier les agglomérations, sont classés, entre autres, via la taille et la spécialisation des établissements hospitaliers. Une hiérarchisation implicite est à l'oeuvre, et ainsi la crainte d'un déclassement consubstantielle à cette situation.

Mais il convient de nuancer la perception inquiète de l'implantation des hôpitaux par l'appréciation de l'évolution des prises en charge et des flux de patients.

Un hôpital couteau suisse ?

En effet, dans de nombreux territoires ruraux, mais aussi semi-ruraux et urbains, l'hôpital devient souvent la dernière offre de soins disponible pour la population, y compris dans le cadre des soins primaires qui ne sont pas sa vocation.

Cet hôpital public soigne ou ambitionne de soigner les patients y compris là où il n'a pas d'implantation géographique.

L'hôpital peut ainsi se déployer dans des déserts médicaux, comme les quartiers nord de Marseille avec des projets d'implantation de l'Assistance publique des Hôpitaux de Marseille pour une maison de santé.

Il peut aussi déplacer périodiquement ses personnels, comme le fait par exemple l'unité de prévention et de suivi et d'analyse du vieillissement du CHU de Limoges, afin d'éviter les hospitalisations inutiles de personnes âgées.

Il peut enfin tirer parti des dispositifs de télémédecine pour éviter à des patients qui habitent dans des territoires enclavés des déplacements inutiles vers l'hôpital.

Cet hôpital « ancré » dans le territoire est donc à l'opposé de l'institution fermée sur elle-même des siècles passés, et disposant de peu d'implantations sur le territoire.

Mais cet hôpital « couteau suisse » a été ancré, en partie, faute de pouvoir ancrer la médecine libérale, comme une conséquence ultime de la liberté d'installation.

Si on l'entend ainsi, l'enjeu à traiter n'est pas l'hospitalo-centrisme, mais le besoin de mieux moduler les ressources engagées par l'hôpital en fonction des missions assurées sur le territoire.

Cette inflexion de la vision du rôle de l'hôpital se traduit par une position inédite des pouvoirs publics concernant la ges-

tion des personnels médicaux. Le récent plan d'attractivité médicale de la ministre fait en effet la promotion du mi-temps hospitalier, à l'encontre de l'idée selon laquelle le partage du temps médical entre public et privé induit une fuite des praticiens vers le secteur privé à terme.

L'hôpital permet ainsi un modèle plus souple de l'aménagement du temps de travail et de l'activité pour les médecins, conforme à la notion de « sanitariat » reprise par Jean-Marie Clément.

L'objectif est bien ici d'ancrer l'hôpital pour tenter de sédentariser des médecins, audelà des quelques années de post-internat pendant lesquelles les praticiens acceptent souvent des postes à temps partagé entre un hôpital de référence et un établissement plus enclavé.

Or, cet hôpital couteau suisse est aussi un objet politique local qui a été progressivement détaché de l'influence de la commune de son ressort par plusieurs réformes successives ; jusqu'à la loi HPST qui supprimait le caractère automatique de la présidence du conseil de surveillance de l'hôpital par le maire de la commune.

Cet éloignement symbolique de la commune et de l'hôpital est paradoxal, dans un pays où la notion d'égalité, et donc d'égalité d'accès aux soins, est un enjeu essentiel. Au point que le domicile de chaque Français doit être accessible par une antenne Smur en moins de trente minutes, ou situé à moins de trente minutes de déplacement d'un service d'accueil des urgences. Cela n'est pourtant pas le cas dans d'autres territoires, comme le montre l'exemple canadien.

Pour autant, la mise en réseau rapide des hôpitaux définie par la loi de santé, et destinée à rendre possible notamment un meilleur accès aux soins, présente certaines ambiguïtés concernant ses modalités.

Une mise en réseau ambiguë par ses modalités

L'ancrage territorial de l'hôpital qui donne son titre à un chapitre de la loi de santé appelle une attention particulière sur le rôle des élus locaux.

Car le comité des élus locaux prévu par la loi représente une association certes importante mais non suffisante dans le cadre du dispositif global.

En effet, l'acceptation par la population des mesures rendues nécessaires par la mise en oeuvre de stratégies publiques cohérentes nécessite la légitimation des décisions, au-delà de leur aspect technique.

Et cette légitimation induit un travail de pédagogie auquel les élus doivent être fortement associés. À défaut, le risque est grand d'une activation des élus sur un mode protestataire après la prise de décision, comme dans le cas emblématique de l'hôpital de Carhaix.

Ainsi, une collaboration étroite avec des élus semble nécessaire. La mise en place de façon consensuelle des groupements hospitaliers de territoire (GHT), instrument principal de la loi, nécessite un rôle des élus à la hauteur de leur influence sur le territoire.

Ces groupements hospitaliers de territoire font écho aux groupements hospitalouniversitaires de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris. Car le modèle, tout au moins conceptuel, est celui de l'assistance publique, mais sans la personnalité morale.
Le schéma est le même : il s'agit de rassembler les compétences, d'éviter les redondances et de mutualiser la gestion.

Et de fait, le modèle des GHT est cohérent. En effet, l'expérience souvent douloureuse des fusions hospitalières dans le passé récent, comme souligné par l'Igas, conforte ce modèle. Ce constat confirme les difficultés organisationnelles créées par les fusions, comme c'est aussi le cas dans les entreprises privées de taille importante, ainsi que le montrent les exemples de Carrefour-Promodès ou Alcatel-Lucent. L'Igas estime ainsi que « la fusion doit demeurer une opération rare »[1].

La loi crée un outil plus souple et adaptable : le groupement hospitalier de territoire. Mais cet outil présente une ambiguïté entre coopération et délégation. L'objet des GHT est la mise en place d'une stratégie commune, favorisant l'égalité d'accès et la sécurité d'accès des soins, ainsi que la rationalisation de la gestion ; le projet médical partagé représente le socle du GHT.

Cela a potentiellement des conséquences majeures, la convention constitutive doit en effet mentionner des éléments essentiels pour chaque établissement :
- projet médical partagé ;
- délégation éventuelle d'activités ;
-transfert éventuel d'activités et de matériels lourds ;
- organisation des activités et répartition des emplois médicaux et pharmaceutiques ;
- organisation et fonctionnement du groupement, avec la désignation de l'établissement support, composition du comité stratégique, articulation avec les CME et rôle du comité des élus.

Et l'ambiguïté de cette mise en réseau provient du statut d'établissement support, qui réalise des missions **pour le compte** des autres établissements. Le terme employé « pour le compte de » est très fort. Il suggère un rôle proche de celui du siège d'une assistance publique. Les missions à mettre en commun ne relèvent effectivement pas de l'intendance : système d'information hospitalier convergent, dépar-

tement d'information médicale de territoire, achats, écoles paramédicales, voire équipes médicales communes et pôles interétablissements.

La mutualisation de la biologie médicale et de l'imagerie, et la certification qualité unique induisent un rapprochement important des fonctionnements.

Le GHT présente donc les caractéristiques d'un outil de restructuration importante de l'offre hospitalière ; aussi cela est confirmé par la première version d'un projet de décret sur les GHT qui avait un caractère très intégratif. Certaines mesures pouvaient même être considérées comme vexatoires pour les chefs d'établissement hors établissement support.

C'est pourquoi il est important, afin de permettre un succès de la réforme, que le temps nécessaire à son appropriation soit accordé par les pouvoirs publics.

Une réforme qui demande le temps de l'appropriation

Le récent rapport Hubert-Martineau sur les GHT appelle à une construction robuste des projets médicaux partagés. Cela semble en effet indispensable pour éviter les effets de juxtaposition entre projets médicaux d'établissements, et les limitations des GHT aux questions relatives à la prise en charge de recours faute de structuration d'ensemble.

Dans ce cadre, les travaux menés au sein du comité stratégique, instance des GHT, auront une importance décisive. Le rapport Hubert-Martineau présente d'ailleurs le comité stratégique comme un équivalent, au niveau des GHT, du directoire.

Ainsi des travaux et échanges de qualité, dans une phase de délibération préalable à la prise de décision, nécessitent du temps et de multiples sessions de réunion pour être efficaces. À cet égard, le modèle théorique du consensus apparent développé par Philippe Urfalino[2] montre que la phase de délibération collective nécessite un temps d'échange dont la durée est imprévisible.

En effet, dans un mode de prise de décision tel que le vote, le passage de la phase de délibération à la phase de décision est déterminé à l'avance : le jour et l'heure du vote sont connus et marquent la fin de la phase de délibération. Le moment de la décision est prédéterminé.

Dans un mode de prise de décision sous forme de consensus apparent, le moment de la décision n'est pas connu à l'avance. Au sein du directoire d'un hôpital par exemple, le directeur, président de séance, organise la concertation. Et le directoire ne décide pas, il assure le conseil du directeur. Le directeur préside les débats pour parvenir à présenter une proposition qui fera consensus. Si le consensus ne se dégage pas, le directeur ne présentera pas de proposition à l'approbation de l'auditoire, et il faudra étudier le sujet à nouveau lors d'une séance ultérieure, avec des arguments complémentaires. Le consensus apparent demande donc une durée imprévisible, parfois importante, pour être établi.

Or, dans le cas du comité stratégique qui sera mis en place au sein des GHT, le même processus sera à l'oeuvre ; il est d'ailleurs significatif que le rapport Hubert- Martineau propose un fonctionnement du comité stratégique similaire à celui du directoire.

C'est pourquoi les délais très contraints d'établissement du projet médical partagé semblent inadéquats. La mise en oeuvre d'une stratégie commune, induisant des renoncements chez certains partenaires, et a minima un changement important des modes de fonctionnement des acteurs, ne peut être improvisée dans un délai restreint.

Ce n'est pas la moindre des interrogations que suscite cette réforme.

Éléments de conclusion

L'objectif de mettre en place une stratégie coopérative entre établissements publics d'un territoire cohérent par le biais des GHT paraît très pertinent. Ce cadre semble de nature à favoriser la réponse à certains défis auxquels sont confrontés les établissements publics, notamment sur le plan de la démographie médicale.

La loi de santé promeut ainsi un dispositif global orienté vers une coopération intégrée, qui tient compte des enseignements des expériences difficiles des fusions hospitalières.

Pour autant, deux interrogations importantes demeurent. D'une part, l'association des élus locaux, enjeu majeur de cette réforme, n'est pas assez mise en avant. D'autre part, le consensus apparent qui sera un mode de décision nécessaire au sein du comité stratégique nécessite des délais bien supérieurs à ceux actuellement envisagés par les pouvoirs publics. D'autant plus qu'in fine, c'est presque un processus de préfusion qui est engagé.

Ainsi, le mélange de coopération et de délégation à l'établissement support laisse penser que l'équilibre instauré par la loi de santé est instable et n'a pas vocation à durer. Plus encore que les précédentes, cette réforme hospitalière appelle certainement une étape ultérieure pour être confortée.

Références

1 Inspection générale des affaires sociales, Fusions et regroupements hospitaliers : quel bilan pour les quinze dernières années ?, 2012.
2 Urfalino (P.), « Délibération et négociation », Négociations, 2005/2, n° 4.

Naissance d'un registre national de cardiologie interventionnelle : de CRAC à France PCI

Grégoire RANGÉ

Grégoire RANGÉ, coordinateur médical du registre CRAC et France PCI Service de Cardiologie, Les Hôpitaux de Chartres

« *La meilleure façon d'anticiper l'avenir, c'est de bien comprendre le présent* » Peter F. Drucker

Résumé

Le registre de cardiologie interventionnelle de la région Centre Val de Loire (CRAC), inspiré du modèle suédois SWEDEHEART, a débuté en janvier 2014. Il est entièrement électronique, intégré aux logiciels de compte rendu de coronarographie, actualisé quotidiennement et hébergé sur un site sécurisé accessible à tous. Il est équipé de nombreux outils de data management, reporting et même de scoring. Sa base de données anonyme comprend jusqu'à 150 variables par procédure avec notamment des données de suivi hospitalier et à 1 an pour toutes angioplasties coronaires et des données pré-hospitalières pour les STEMI<H24. Du fait de son architecture, l'exhaustivité de ses données est excellente et permet d'envisager son extension à d'autres régions et même au niveau national (France PCI). Il est un outil indispensable pour améliorer nos pratiques et le pronostic de nos patients coronariens et permet d'envisager de nombreux travaux scientifiques.

Etat des lieux

Que penseriez-vous d'une grande entreprise qui serait incapable de décrire, même grossièrement, son activité. Comment peut-on préparer au mieux l'avenir sans connaître précisément l'état présent de son art ?

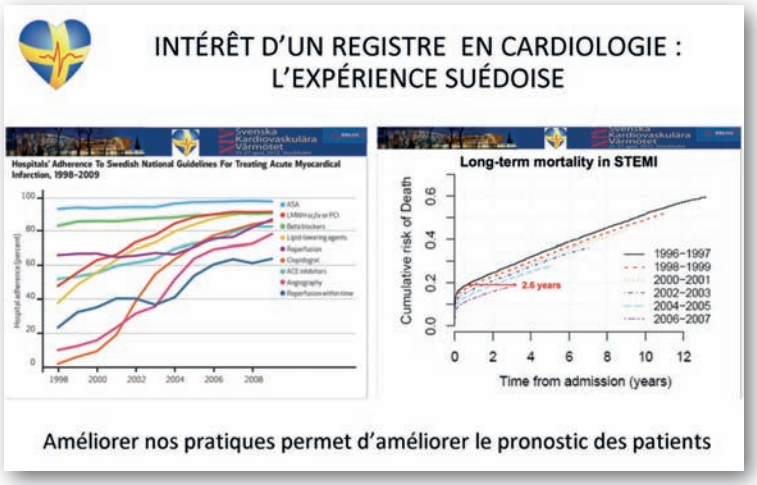


Figure A

C'est pourtant l'étrange paradoxe de la cardiologie interventionnelle (CI) française si innovante depuis des décennies (premier stenting coronaire, double antiagrégation plaquettaire, voie radiale, TAVI, …) mais impuissante à structurer un registre national pérenne de procédures coronaires percutanées. Les seules données nationales actuellement accessibles d'activité de coronarographie et d'angioplastie coronaire sont celles présentées annuellement à High Tech par Dr Didier Blanchard mais qui sont malheureusement limitées aux nombres d'actes et aux types de stents implantés.

Même les autorités de santé peinent à fournir des chiffres fiables sur des données aussi basiques que le nombre d'actes pratiqués en France. Il n'existe néanmoins aucune donnée quantitative plus précise et à fortiori aucune donnée qualitative de cette activité à l'échelle nationale.

Pourtant les recommandations européennes nous incitent clairement à évaluer systématiquement nos pratiques grâce notamment à des indicateurs de performance (Classe I C) (1). Le vaste programme de registres en cardiologie SWEDEHEART débuté en Suède il y a plus de 20 ans et dont fait partie le registre SCAAR, a parfaitement démontré l'impact majeur d'une telle évaluation, non seulement sur l'amélioration de la qualité des soins, mais également sur le pronostic du patient. (2-4) (figure A)

Pourquoi et comment un registre régional

C'est de cette nécessité d'évaluer nos pratiques qu'est née l'idée de monter un registre de CI en région Centre Val de Loire. Ce projet a été initié par

les médecins et promu par une association : le CRAC (Club Régional des Angioplasticiens de la région Centre) qui réunit les 6 centres de coronarographies tant privés que publics de la région.

En s'inspirant essentiellement des expériences des registres ARSIF (Ile de France) et ACIRA (Aquitaine) pour les invariants et de l'expérience du registre suédois SCAAR pour la méthodologie (5), nous avons commencé un recueil exhaustif et pérenne de l'ensemble des procédures de coronarographies et d'angioplasties coronaires pratiquées dans la région.
Grâce au soutien financier et indépendant de la quasi totalité des industriels du stent et du médicament (*) et de notre ARS, ce projet, esquissé en juin 2012, a rapidement franchi toutes les étapes nécessaires notamment règlementaires, pour débuter dés janvier 2014. Le coût de fonctionnement annuel du registre est d'environ 150 000 euros dont l'essentiel (90%) est lié aux moyens humains. L'équipe gestionnaire du registre est composée d'un coordinateur médical bénévole, d'un attaché de recherche régional (1 temps plein ARC) et de techniciens de recherche clinique (TEC) au sein de chaque centre participant (0,4 temps TEC/centre).

Aux données épidémiologiques, cliniques et procédurales recueillies pour chaque procédure, nous avons ajouté, à la demande de l'ARS, des données préhospitalières du STEMI < H24 afin d'évaluer au mieux le parcours de soins de ces patients. Nous avons également souhaité effectuer un suivi systématique des évènements cardio-vasculaires dont les décès, les thromboses intra-stent (TIS), les infarctus du myocarde (IDM), les revascularisations non programmées, les hémorragies graves, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des traitements antiplaquettaires et anticoagulants de l'ensemble des patients coronariens dilatés ou/

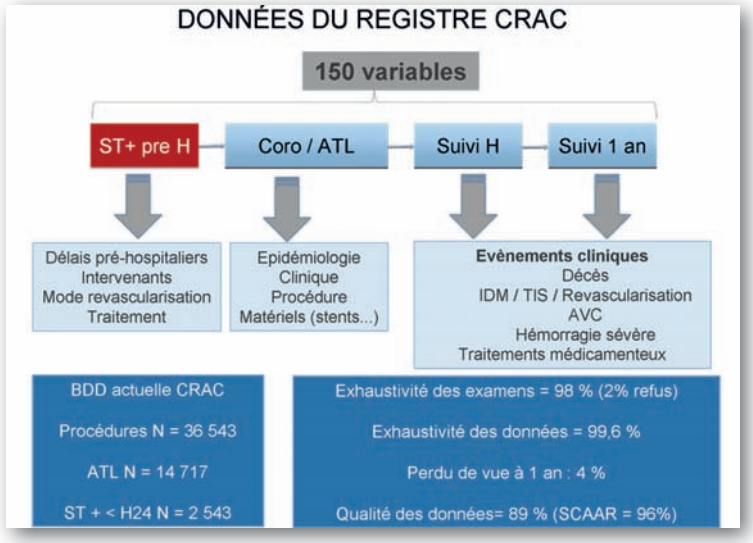


Figure B

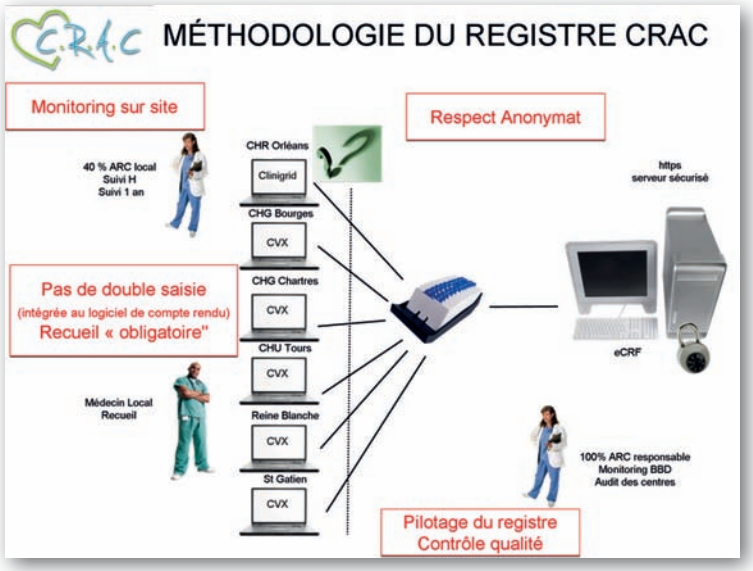


Figure C

et présentant un STEMI < H24. Jusqu'à 150 variables peuvent être recueillies par procédure (Figure B).

Malgré l'importance du nombre de données, notre préoccupation première était de limiter au maximum les contraintes de recueil afin de ne pas risquer de fragiliser l'adhésion indispensable des utilisateurs. Ceci a été possible grâce à l'intégration des données du registre au sein du logiciel de compte rendu d'examen (Cardioreport, Hemolia,..) empêchant la lourdeur d'une double saisie qui aurait été rédhibitoire pour l'avenir du projet.

L'autre grande menace de ce type de registre est la faible qualité des données recueillies empêchant souvent leur utilisation pour des travaux scientifiques. Cela a été l'une des raisons de l'échec du registre ONACI, pionnier des registres français de CI, avec une exhaustivité parfois inférieure à 50 % (6).

Afin d'y remédier, nous avons rendu la saisie des données du registre guidée et quasi obligatoire au sein du logiciel de compte rendu. En dehors des données de suivi, l'ensemble des data sont recueillies au fil de l'eau, lors de l'élaboration du compte rendu d'examen et de manière quasi transparente pour le coronarographiste.

Afin de faciliter le monitoring des datas par l'ARC régional, l'ensemble des données du registre est transféré quotidienne-

ment et de façon anonyme sur un serveur sécurisé (figure C). Il ne s'agit pas d'une simple base de données régionale mais d'un véritable site internet permettant d'effectuer en ligne du data management ou du reporting. Ce dernier outil permet notamment de générer automatiquement des rapports complets de l'activité de chaque centre (Figure D). Il existe également des outils de scoring permettant d'évaluer les résultats de votre centre par rapport aux résultats globaux de l'ensemble de la communauté. Ce site possède un accès sécurisé (identifiant et mot de passe unique), personnalisé et paramétré pour que chaque centre ne puisse avoir accès qu'à ses données et, en aucune manière, accéder aux données des autres centres.

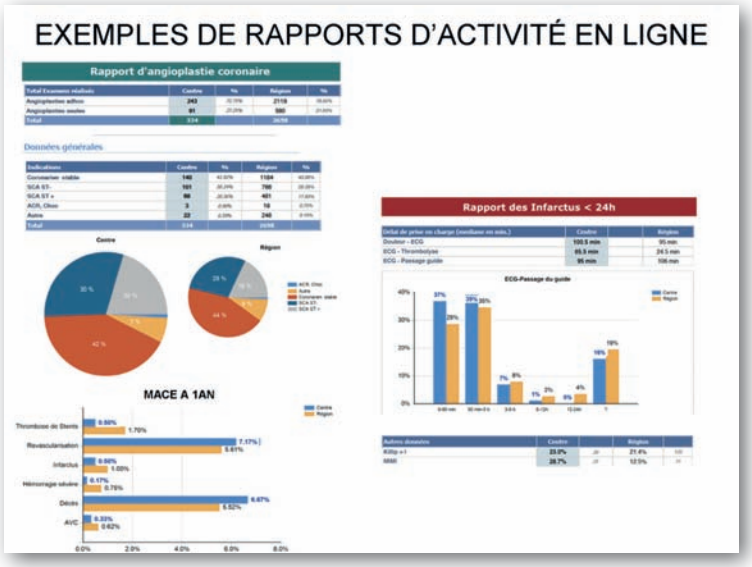


Figure D

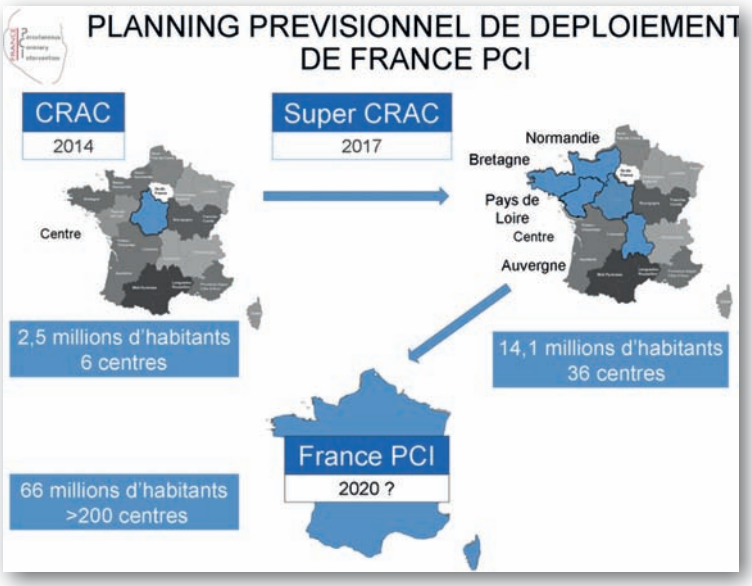


Figure E

Avantages et limites

L'accessibilité permanente à la base de données et le retour d'informations sur son activité permet à chaque utilisateur de mesurer en temps réel les bénéfices de son implication dans la saisie des données du registre.

Ce « Benchmarking », essentiel pour maintenir la motivation des utilisateurs, n'aurait probablement pas pu être envisageable avec une base de données nominative, ultrasécurisée et donc d'accès très restreint. Ce type de base « identifiante » est par ailleurs beaucoup plus coûteuse en frais d'hébergement et son autorisation par la CNIL très incertaine.

L'absence de données nominatives dans notre base présente néanmoins deux inconvénients notables :
- L'un est l'impossibilité d'effectuer le suivi des patients de façon délocalisée (les données identifiantes sont uniquement accessibles au sein de chaque centre responsable du patient). En conséquence, et afin d'assurer les suivis cliniques tant à la sortie de l'hôpital (sur le compte rendu de sortie) qu'à un an (par contact téléphonique du patient), chaque centre est doté de temps TEC financé par le CRAC. Ce dernier permet de libérer le coronarographiste des tâches de suivi et d'effectuer le monitoring local. Un ARC régional assure, quant à lui, le monitoring central, coordonne l'ensemble des TEC et gère la base de données régionale (Figure C).
- L'autre est l'impossibilité de recouper des informations avec d'autres bases de données type CPAM ou PMSI. Néanmoins, dans notre registre, le suivi effectué par contact téléphonique du patient, comme cela est fait dans les études cliniques de phase 3 ou 4, permet de récupérer une somme d'informations souvent beaucoup plus riche qu'un simple recoupement de différentes bases de données. Le registre CRAC comprend actuellement près de 37 000 coronarographies, 15 000 angioplasties coronaires et 2 600 STEMI < H24. Après seulement 2 ans et demi d'existence, la qualité des données est au rendez-vous avec :
- 98 % d'exhaustivité d'examens (2% restants étant liés aux refus des patients de participer) - 99,6 % d'exhaustivité des données.
- 89% de qualité des données (obtenue par un audit externe sur 15 dossiers dans chaque centre, en comparant les données recueillies dans le registre à celles du dossier patient).
- Le nombre de perdu de vue à 1 an est de 4 % pour l'année 2014 (figure B). Ces excellents résultats nous permettent d'envisa-

ger sereinement de nombreux travaux de recherche dont certains sont déjà en cours.

De CRAC à France PCI

Le GACI, sous l'impulsion de ses présidents successifs Dr René Koning puis Pr Pascal Motreff, a relancé activement depuis 2 ans le projet d'élaboration d'un registre national de CI afin que la France ne devienne pas la dernière des nations européennes à en être doté.
Il a été décidé que le registre CRAC servirait de base au futur registre national France PCI.

Le déploiement se fera progressivement à la vitesse de 3 à 4 régions/an pour couvrir, à terme, en 2020, l'ensemble du territoire (Figure E). En attendant les autorisations règlementaires du protocole France PCI, le CHU de Clermont-Ferrand (Pr Lusson) a déjà rejoint le registre CRAC depuis janvier 2016 et devrait prochainement être suivi par l'ensemble des centres de la région Auvergne ainsi que par les régions Normandie (Dr Köning), Bretagne (Pr Le Breton), et Pays de Loire (Pr Guérin). D'autres régions telles Rhône-Alpes et Poitou-Charentes devraient également nous rejoindre courant 2017. Chaque région devra au préalable fédérer l'ensemble des centres de CI autour de ce projet, définir un coordinateur médical régional ainsi qu'un référent par centre et entamer des discussions avec son ARS. Chaque région assurera la gestion de ses données et gardera une parfaite autonomie de fonctionnement.

Depuis le printemps 2015, de nombreuses discussions ont eu lieu notamment avec le ministère de la santé dont la directrice adjointe de la DGOS, Mme Katia Julienne, et son conseiller médical, Pr Christian Thuilliez. Ces derniers semblent particulièrement intéressés par ce projet national et semblent prêts à nous aider à le financer.

L'essentiel du budget annuel, estimé au total à environ 4 M d'euros/an, servira à financer les ARC régionaux (environ 1/région) et TEC locaux (40 à 100% équivalent temps plein selon l'activité du centre) indispensables aux suivis des patients et l'équipe projet gestionnaire du registre. Bien qu'onéreux, le coût de revient par procédure ne s'élève qu'à 15 euros, très loin des 26 000 euros en moyenne/patient nécessaires dans les études de phase 3 ou 4. Ce coût de 15 euros intègre le recueil des 150 variables du patient dont les données des suivis H et 1 an, le monitoring, le contrôle qualité des data ainsi que l'ensemble des coûts de fonctionnement. Si l'ensemble des 200 centres de CI français participent à terme, le registre recueillera jusqu'à 240 000 coronarographies, 120 000 angioplasties coronaires et 40 000 ST+ / an soit 3 fois plus important que le registre SCAAR pourtant à l'origine de plus de 40 publications de haut rang / an. France PCI pourra alors être une base de données inestimable pour connaître au mieux nos pratiques et initier d'innombrables travaux scientifiques en CI.

Ce projet ambitieux mais tellement indispensable, longtemps considéré comme irréaliste, est en passe de voir le jour. Sa réussite n'est pas encore garantie et de nombreuses étapes restent encore à franchir. Elle dépendra notamment de la capacité de notre communauté à se fédérer autour d'un projet commun dont l'intérêt majeur est, avant tout, d'améliorer la qualité de prise en charge et le pronostic de nos patients coronariens.

Remerciements au Dr Stephan Chassaing et à l'ensemble des cardiologues interventionnels de la région Centre Val de Loire sans qui ce projet n'aurait pas vu le jour, à toute la formidable équipe paramédicale du CRAC dont Christophe Laure et Sandra Gautier, les chefs de projet du registre CRAC et France PCI, sans qui ce projet n'aurait pas pu grandir, ainsi qu'aux Dr René Köning et Pr Pascal Motreff et à l'ensemble des membres du GACI sans qui ce projet n'aurait pu s'imaginer un avenir national. (*) Nous remercions également l'ARS Centre Val de Loire et les sociétés Astra- Zeneca, Medtronic, Boston scientific, Abbot, Biosensor, Terumo, Biotronik, Lilly Daichii Sankyo, Hexacath, Braun qui nous ont aidé à financer ce projet.

Bibliographie

1. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. oct 2010;31(20):2501-55.
2 Carlhed R, Bojestig M, Peterson A, Aberg C, Garmo H, Lindahl B, et al. Improved clinical outcome after acute myocardial infarction in hospitals participating in a Swedish quality improvement initiative. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. sept 2009;2(5):458-64.
3. Carlhed R, Bojestig M, Wallentin L, Lindström G, Peterson A, Aberg C, et al. Improved adherence to Swedish national guidelines for acute myocardial infarction: the Quality Improvement in Coronary Care (QUICC) study. Am Heart J. déc 2006;152(6):1175-81.
4. Chung S-C, Gedeborg R, Nicholas O, James S, Jeppsson A, Wolfe C, et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. Lancet. 12 avr 2014;383(9925):1305-12.
5. Jernberg T, Attebring MF, Hambraeus K, Ivert T, James S, Jeppsson A, et al. The Swedish Web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies (SWEDEHEART). Heart. oct 2010;96(20):1617-21.
6. Puymirat E, Blanchard D, Perier M-C, PiaDonataccio M, Gilard M, Lefèvre T, et al. Study design and baseline characteristics of the national observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization by the French Society of Cardiology. Am J Cardiol. 1 août 2013;112(3):336-42.

Infarctus du myocarde chez la femme jeune

S. UHRY

Sabrina UHRY (Haguenau)

La mortalité cardio-vasculaire constitue la première cause de mortalité chez les femmes en France. L'infarctus du myocarde (IDM) est responsable de 18% des décès féminins. Sur les 61611 patients hospitalisés en France en 2013 pour un IDM, près d'un patient sur 3 était une femme (31,6% d'après les données des bases nationales des hospitalisations du PMSI-MCO). Le taux de patients hospitalisés pour un IDM a globalement diminué, mais l'incidence des IDM augmente de façon préoccupante chez les femmes de moins de 65 ans, et en particulier chez les femmes de 45 à 54 ans, avec une progression annuelle de 4.8% entre 2007 et 2012 (1).
La mortalité globale des IDM a été divisée par deux en France entre 2002 et 2012, d'après les données des bases nationales des causes médicales de décès du Cépi Dc. Cependant, cette tendance est moins importante chez les femmes de moins de 65 ans, avec une baisse de 31% au cours de la même période.

En préambule, qu'appelle-t-on "femme jeune" ?

Dans les études scientifiques, les définitions varient largement en termes d'âge : il s'agit de femmes de moins de 35 ans pour certains auteurs et de femmes de moins de 55 ans pour d'autres. La "femme jeune" pourrait également correspondre à la femme avant la ménopause, période durant laquelle elle est supposée être « protégée » au niveau cardio-vasculaire par les hormones sexuelles, en particulier les oestrogènes, l'âge moyen de la ménopause chez les femmes françaises étant de 50 ans.
Dans la littérature, on ne dispose que de peu d'études s'intéressant à la problématique de l'IDM chez la femme jeune. Il s'agit le plus souvent de travaux sur l'homme jeune dont les données sont ensuite extrapolées à la femme.

Pourquoi l'incidence des IDM augmente-t-elle en France chez les femmes jeunes ?

Tout d'abord, la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire a considérablement augmenté chez les femmes jeunes.
Elles sont touchées par l'épidémie d'obésité (27,1% des femmes de moins de 60 ans présentant un IDM en 2010 contre 17,6% en 2005 d'après les registres FAST-MI de ces années respectives). Les femmes ont également adopté des comportements qui étaient à prédominance masculine : 37,3% des femmes de moins de 60 ans ayant présenté un IDM en 1995 fumaient dans le registre USIK contre 73,1% en 2010 dans le registre FAST-MI (2), et 70% des femmes de moins de 50 ans qui font un IDM sont tabagiques, d'après le registre MONICA (3).
On observe une consommation accrue d'autres toxiques, tels que la cocaïne, le cannabis dans cette tranche de la population.
Le stress et l'environnement (pics de pollution), plus difficiles à appréhender, jouent certainement un rôle dans l'épidémiologie actuelle.
On ne peut pas sous-estimer le fait que la nouvelle classification des IDM (basée sur l'élévation de la troponine, très souvent ultrasensible dans les hôpitaux) puisse majorer artificiellement le nombre d'IDM, mais on s'attendrait alors à ce que le phénomène soit global dans les différentes tranches de la population française.

Ces données sont préoccupantes car la mortalité hospitalière de la femme de moins de 50 ans est le double de celle de l'homme de la même tranche d'âge (4). Cette différence de mortalité n'apparaît plus au-delà de 60 ans.

Pourquoi la mortalité hospitalière est-elle plus importante chez la femme jeune ?

Les femmes jeunes qui présentent un IDM ont davantage de comorbidités que leurs homologues masculins. On peut supposer qu'elles ont aussi davantage de facteurs de risque cardio-vasculaire (car elles sont supposées être protégées par leurs oestrogènes) et donc une athérosclérose plus sévère. Elles ont possiblement moins de sténoses coronaires et moins de collatéralités coronaires, la physiopathologie de l'ischémie myocardique étant différente (cf. chapitres suivants), et sont donc plus vulnérables (5).
Les symptômes de la femme en cas d'IDM diffèrent souvent de ceux de l'homme. Ils sont non spécifiques à type d'asthénie, sueurs, tachycardie, nausées. Dans une étude de Khan et al., les femmes avaient significativement moins de douleurs thoraciques que les hommes (6). Elles ont tendance à négliger ces symptômes, du fait

d'une méconnaissance de la pathologie, de l'absence d'antécédent de maladie coronaire et peut-être parce qu'elles elles estiment être protégées des maladies cardiovasculaires. Elles consultent ainsi aux urgences six heures plus tard que les hommes (7).
La troponine, même ultra-sensible, n'est probablement pas suffisamment sensible chez la femme. En effet, les seuils de troponine varient selon l'âge et le sexe. La concentration de troponine dans une population saine jusqu'au 99e percentile est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (8). Dans une étude monocentrique prospective britannique de 1126 patients (46% de femmes), Shah et al. suggèrent qu'en utilisant des seuils de troponine hypersensible spécifiques au sexe (34 ng/l pour les hommes et 16 ng/l pour les femmes), le taux de diagnostic d'IDM chez les femmes serait multiplié par deux et qu'on pourrait identifier les patientes à haut risque de récidive d'IDM ou de décès (9).
Une fois le diagnostic établi, le traitement de revascularisation diffère également de façon significative par rapport aux hommes, que ce soit par thrombolyse ou angioplastie percutanée. Elles sont significativement moins revascularisées, et si une revascularisation est entreprise, les délais sont plus longs (10). Enfin, elles sont moins souvent stentées, mais ce point pourrait être expliqué par des lésions coronaires différentes, telles que des dissections coronaires spontanées, des vaisseaux plus tortueux et plus petits, l'absence de lésion significative (7). Elles sont moins bien traitées sur le plan médicamenteux avec significativement moins de prescriptions d'aspirine, de bêta-bloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de statines (7).
Cette surmortalité intra-hospitalière féminine pourrait également être liée en partie à une surmortalité masculine en préhospitalier (11).
Pourtant, la taille de la nécrose myocardique tend à être moins élevée chez la femme par rapport à l'homme et les femmes ont moins de lésions coronaires significatives. Finalement, même après ajustement selon les délais de revascularisation, les stratégies de reperfusion, l'âge, les comorbidités, la sévérité de l'IDM, cette surmortalité féminine demeure (12).
Le sexe féminin pourrait donc constituer un facteur de risque de surmortalité intra-hospitalière, comme le suggèrent G. Leurent et al. (13).

Sur le plan anatomique, les lésions coronaires mises en évidences lors d'un IDM chez une femme jeune ont des particularités.
- L'athérosclérose est au premier plan, avec des phénomènes athérothrombotiques responsables de l'IDM dans 80% des cas en moyenne. L'athérosclérose des femmes jeunes est différente de celle des hommes jeunes. Leurs artères coronaires sont plus tortueuses et étroites. Le remodelage est positif, avec des plaques plus diffuses, qui peuvent échapper à l'analyse luminographique en coronarographie. Dans les travaux scientifiques, la dysfonction micro-vasculaire joue un rôle très important chez les femmes jeunes.
- Dans certaines études, on observe jusqu'à 30% de dissections coronaires ou d'hématomes de paroi chez les femmes de moins de 50 ans (14). Un quart de ces accidents survient durant le péri-partum. Les taux de prévalence de fibrodysplasie musculaire sont élevés (25 à 86%).
- Dans d'autres travaux, on ne retrouve aucune lésion coronaire angiographiquement significative (sténose < 50%) lors d'un IDM chez 10 à 25% des femmes contre 6 à 10% des hommes (15).
- Enfin, les spasmes coronaires, les anomalies de la coagulation (5% des cas) (contexte de contraception, connectivites, néoplasies), les malformations vasculaires congénitales ou acquises ne sont pas rares.

Quel est le rôle des oestrogènes dans la physiopathologie de la maladie coronaire ?
D'un point de vue biologique, les oestrogènes ont un rôle de protection du système cardiovasculaire :
- ils diminuent les taux sériques de LDL-cholestérol et de cholestérol total et augmentent les taux de HDL-cholestérol ;
- ils agissent directement sur les vaisseaux sanguins, avec des effets à court terme de vasodilatation via des voies à la fois dépendantes et non dépendantes de l'endothélium, et des effets à plus long terme dus à une augmentation de l'expression de gènes codant pour des enzymes vasodilatatrices (prostacycline synthase, NO synthase) et à une augmentation de l'expression de certaines protéines (tels que le VEGF qui accélère la croissance des cellules endothéliales, entraînant une augmentation du monoxyde d'azote et une inhibition directe de la prolifération des cellules musculaires lisses) pour finalement inhiber le développement et la progression de l'athérosclérose (16) ;
- ils jouent un rôle au niveau de la coagulation et de la fibrinolyse, en diminuant les concentrations plasmatiques de fibrinogène, de la protéine anti-fibrinolytique PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) et de certaines protéines anticoagulantes (antithrombine III et protéine S). Plusieurs gènes codant pour des protéines de l'hémostase sont régulés par les hormones sexuelles (17).
D'un point de vue clinique,

l'incidence de l'IDM augmente significativement après la ménopause (18), quand la sécrétion endogène d'oestrogènes baisse. Cependant, les femmes après la ménopause sont aussi plus âgées et ont plus de facteurs de risque cardio-vasculaire. Dans l'étude WISE, on observe que les femmes en pré-ménopause ayant une carence d'oestrogènes endogènes ont davantage de sténoses coronaires (19).
Cependant les oestrogènes exogènes des contraceptions orales pourraient majorer le risque d'IDM (risque relatif (RR) = 0.9 à 2.3, proportionnel à la dose d'oestrogènes contenue dans la pilule) (20). Mais les données dont on dispose sont contradictoires ; une méta-analyse de 24 études observationnelles publiée en 2015 conclut au contraire que les oestrogènes faiblement dosés n'augmentent pas le risque d'IDM (21).
In vitro, les oestrogènes semblent avoir un double rôle : à un stade précoce, ils empêchent le développement des lésions d'athérosclérose en réduisant les dépôts de lipides dans l'endothélium. Mais une fois la plaque athéromateuse établie, ils augmentent l'expression des métalloprotéinases matricielles, qui désorganisent la chape fibreuse, entraînant la rupture de plaque. De plus, l'oestradiol est thrombogène, conduisant à l'occlusion thrombotique (22).

Les facteurs de risque cardio-vasculaire chez la femme jeune

Ils peuvent être classés en deux catégories : les facteurs de risque « traditionnels » et les facteurs de risque « spécifiques » ou plus fréquemment observés chez la femme.

Certains facteurs de risque cardio-vasculaire **traditionnels** semblent plus délétères chez la femme jeune que chez l'homme jeune. Dans l'étude cas-contrôle internationale INTERHEART qui a inclus 12640 patients ayant présenté un IDM (dont 3002 femmes) entre 1999 et 2003, l'association de l'HTA et du diabète avec l'IDM est significativement plus forte chez la femme que chez l'homme (avec des odds ratio (OR) de 2,95 contre 2,32 pour l'HTA et de 4,26 contre 2,67 pour le diabète) (23). Après un IDM, les femmes diabétiques ont une mortalité multipliée par 4 par rapport aux hommes diabétiques (24). L'impact des facteurs de risque cardio-vasculaire (diabète, dyslipidémie, HTA, tabagisme) est également significativement plus important chez les femmes de moins de 60 ans par rapport aux femmes de plus de 60 ans (OR = 5,69 vs 3,71 en cas de diabète par exemple).
Dans l'étude RATIO, le risque de syndrome coronaire aigu chez la femme est multiplié par 4 si un parent du 1er degré a déjà fait un IDM, et par 2 s'il a fait un AVC. Ce phénomène n'est pas observé chez l'homme (25).
Lors d'un IDM chez une femme jeune qui n'a qu'un seul facteur de risque, ce facteur de risque est le tabagisme dans 80% des cas.
Une étude de l'OMS a montré que le risque d'infarctus du myocarde était multiplié par 11 en cas de tabagisme comme unique facteur de risque et par 87 lors de l'association du tabagisme (>10 cigarettes par jour) à la contraception orale (26).

Les facteurs de risque cardio-vasculaire **spécifiques** à la femme jeune sont, outre la contraception, la grossesse.
L'incidence des IDM lors de la grossesse augmente (27). Il existe des modifications au niveau hémodynamique avec une augmentation du volume sanguin, du débit cardiaque et du travail cardiaque, une hypercoagulabilité et des modifications hormonales, pouvant favoriser les accidents coronaires et en particulier les dissections coronaires spontanées. Le risque d'IDM est ainsi multiplié par 3 à 4 lors de la grossesse. Un à 12% des grossesses sont compliquées par une pré-éclampsie, un retard de croissance intrautérin, un diabète gestationnel ou un accouchement prématuré. Des études suggèrent que la pré-éclampsie est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire par un facteur 1,5 à 2,5 (28). Une surveillance régulière pour dépister une HTA (RR d'environ 3) ou un diabète (RR d'environ 2) est nécessaire (recommandation IIa grade B). Selon certains auteurs, la pré-éclampsie devrait faire partie des éléments pour évaluer le risque cardio-vasculaire d'une femme. D'autres facteurs de risque à prédominance féminine sont les maladies inflammatoires. Ainsi, en cas de polyarthrite rhumatoïde, le risque d'IDM est multiplié par 2 à 3 (29). En cas de lupus, le risque d'IDM est multiplié par 9 à 50 (30).
La migraine, la radiothérapie et la chimiothérapie des cancers du sein majorent également le risque.
Enfin, la situation socio-économique (faible statut socio-économique, bas niveau d'études, veuvage, stress quotidien) est un facteur de risque plus important chez la femme jeune que chez l'homme jeune (31). Le chômage ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'IDM chez la femme.

En conclusion, il semble indispensable d'améliorer la prise en charge de l'IDM de la femme jeune, en agissant à différents niveaux.
Il ne faut pas sous-estimer les facteurs de risque cardio-vasculaire et les prendre en charge de façon agressive.
Le diagnostic de l'IDM de la femme jeune et son traitement sont des points indéniable-

ment perfectibles.

La femme jeune qui présente un IDM doit être prise en charge par une équipe multidisciplinaire, comprenant des cardiologues, son gynécologue et son médecin traitant.

Des études scientifiques sont à mener afin d'améliorer nos connaissances dans le domaine. L'étude WAMIF, étude française prospective multicentrique incluant les patientes de moins de 50 ans admises pour syndrome coronarien aigu, devrait débuter prochainement.

Enfin, l'information du grand public, comme l'a fait récemment la Fédération Française de Cardiologie avec la diffusion dans les médias d'un clip vidéo, est nécessaire afin de sensibiliser la population à ce problème de santé publique.

Bibliographie

1. Gabet A, Danchin N, Olié V. Infarctus du myocarde chez la femme : évolutions des taux d'hospitalisation et de mortalité, France, 2002-2013. Bull Epidémiol Hebd 2016; (7-8): 100-8.
2. Puymirat E, Simon T, Steg PJ et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2012; 308 (10): 998-1006.
3. Marques-Vidal P, Cambou JP, Ferrières J et al. Distribution and treatment of cardiovascular risk factors in coronary patients: the Prevenir Study. Arch Mal Coeur 2001; 94: 673-80.
4. Vaccarino V, Parsons L, Every NR et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med 1999; 341(4) : 217-25.
5. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk in women? Circulation 1995; 91(6): 1861-71.
6. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. JAMA Intern Med 2013; 173(20):1863-71.
7. Davis M, Diamond J, Montgomery D et al. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin Res Cardiol 2015; 104(8): 648- 55.
8. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. Clin Chem 2012; 58: 1574-81.
9. Shah AS, Griffiths M, Lee KK et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. BMJ 2015; 350: g7873.
10. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH et al. Sex differences in reperfusion in young patients with STsegment- elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. Circulation2015; 131(15): 1324-32.
11. Sonke GS, Beaglehole R, Stewart AW et al. Sex differences in case fatality before and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community based coronary heart disease register. BMJ 1996, 313(7061): 853-5.
12. Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP et al. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. Eur Heart J 2006; 27(11): 1282-8.
13. Leurent G, Garlantézec R, Auffret V et al. Gender differences in presentation, management and inhospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: data from 5000 patients included in the ORBI prospective French regional registry. Arch Cardiovasc Dis 2014; 107(5): 291-8.
14. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN et al. What clinicians should know about spontaneous coronary artery dissection. Mayo Clin Proc 2015; 90(8): 1125-30.
15. Bugiardini R, Bairey-Merz CN. Angina with « normal » coronary arteries: a changing philosophy. JAMA 2005; 293(4): 477-84.
16. Mendelsohn ME et Karas RH. The projective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999 ; 340 (23) : 1801-11.
17. Schwertz DW, Penckofer S. Sex differences and the effects of sex hormones on hemostasis and vascular reactivity. Heart Lung 2001; 30(6): 401-26.
18. Lubiszewska B, Kruk M, Broda G et al. The impact of early menopause on risk of coronary artery disease (PREmature Coronary Artery Disease In Women—PRECADIW case-control study). Eur J Prev Cardio 2012;
19(1): 95-101. 19. Bairey-Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL et al. Hypooestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. J Am Coll Cardiol 2003; 41(3): 413-9.
20. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Eng J Med 2012; 366(24): 2257-66.
21. Roach RE, Helmerhorst FM, Lifering WM et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2015 Aug 27; (8): CD011054.
22. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. Fertil Steril 2005; 83(3): 558-66.
23. Anand SS, Islam S, Rosengren A et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J 2008; 29(7): 932-40.
24. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U et al. In-hospital and 1-year mortality in 1.524 women after myocardial infarction. Comparison with 4.315 men. Circulation 1991; 83(2): 484-91.
25. Siegerink B, Rosendaal FR, Algra A. Family history differs between young women and with myocardial infarction and ischemic stroke: results from the RATIO case-control study. Atherosclerosis 2012; 223(1): 235-8.
26. World Health Organization. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1997; 349: 1202-9. 27. James AH, Jamison MG, Biswas MS et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. Circulation 2006 ; 113(12) : 1564-71. 28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016. Epub ahead of print. 29. Zhang J, Chen L, Delzell E et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014 ; 73(7) : 1301-8. 30. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001, 44(10): 2331-7. 31. Koopman C, van Oeffelen AA, Bots ML et al. Neighbourhood socioeconomic inequalities in incidence of acute myocardial infarction: a cohort study quantifying age- and gender-specific differences in relative and absolute terms. BMC Public Health 2012; 12: 617.

OCT et dissection coronaire spontanée

R. HAKIM, G. RANGE, F. ALBERT (CH Louis Pasteur, Chartres)

Cas clinique

Madame L. âgée de 77 ans est admise à l'USIC pour un SCA ST- à troponine positive. Son seul facteur de risque cardio-vasculaire est un tabagisme sevré de longue date. Elle présente un angor instable depuis 8 jours. L'électrocardiogramme inscrit une séquelle inférieure et antéro-septale ainsi qu'une ischémie sous-épicardique en antérieur (Figure 1).

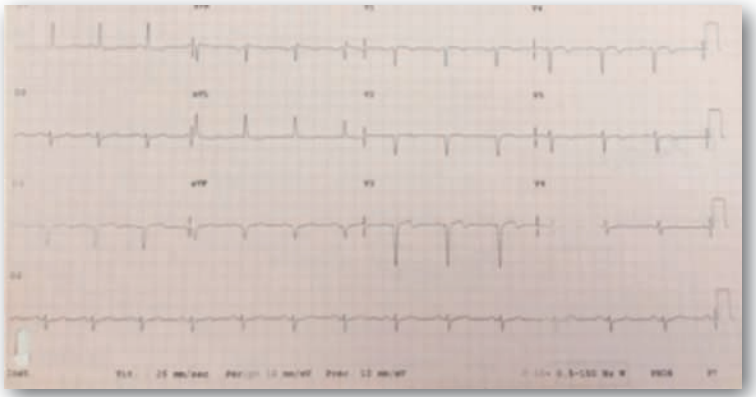


Figure 1 : ECG à l'admission.

L'échocardiographie objective une séquelle apicale mais la fraction d'éjection ventriculaire gauche reste conservée. Elle reçoit un traitement antithrombotique à base d'aspirine (250mg), clopidogrel (600mg) et enoxaparine et la coronarographie est réalisée dès le lendemain par voie radiale droite.

Elle met en évidence :

- sur le réseau gauche :
  - une longue lésion de l'IVA moyenne et distale réalisant l'aspect typique de phasme (réduction lisse, importante et longue du diamètre luminal) très évocateur d'une compression extrinsèque par un hématome ;
  - une lésion d'allure athéromateuse de la circonflexe ;
  - une réduction lisse du calibre de la marginale sur sa partie proximale compatible également avec un hématome. Le lit d'aval paraît sain ;
  - d'importantes tortuosités du réseau circonflexe-marginale ;
- sur le réseau droit dominant : une réduction lisse longue du calibre de la coronaire droite moyenne et plus courte de la coronaire droite distale, de l'IVP et de la marginale du bord droit également en faveur d'un hématome (Figure 2).

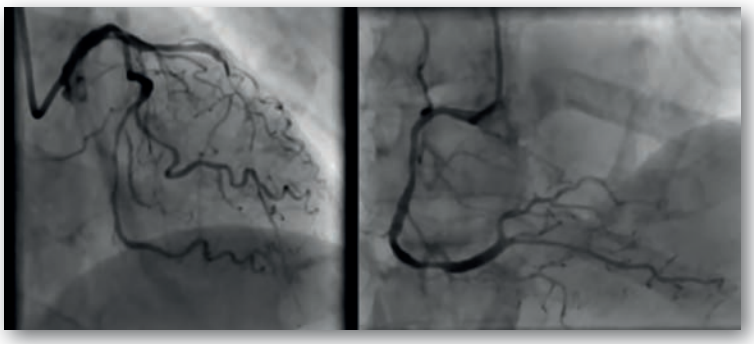


Figure 2 : Coronarographie objectivant des sténoses lisses de la circonflexe, marginale, coronaire droite, IVP et un aspect en phasme de l'IVA évoquant un hématome.

Devant ces images évocatrices de dissection coronaire spontanée des trois troncs avec hématomes pariétaux partiellement compressifs, nous décidons de réaliser une imagerie OCT. Après injection de dérivés nitrés intracoronaire, le pullback est réalisé de la partie proximale de l'IVA moyenne jusqu'au tronc commun. L'OCT confirme le diagnostic en montrant un hématome diffus comprimant plus ou moins la vraie lumière et remontant jusqu'à l'IVA ostiale, s'arrêtant net à la bifurcation du tronc commun (Figure 3).

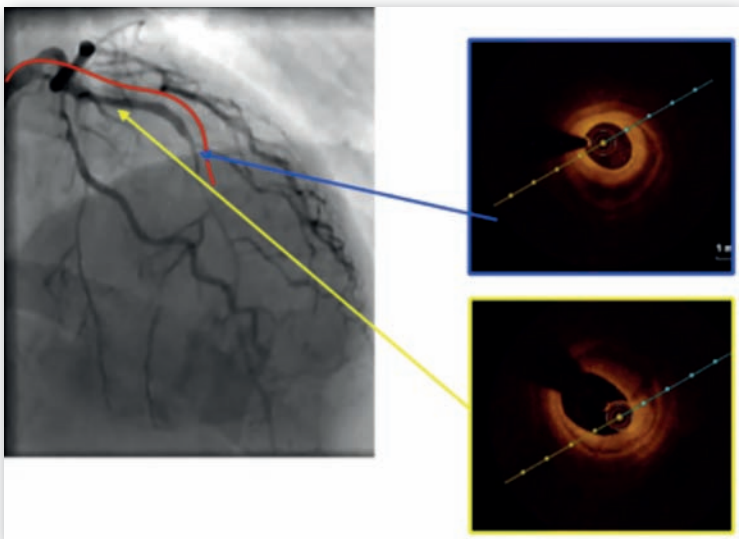


Figure 3 : OCT de l'IVA confirmant la dissection coronaire spontanée. Hématome visible sous forme d'un hyposignal en croissant quasi circonférentiel. Pas de phénomène athéromateux décelable.

L'enoxaparine est alors arrêtée et à l'époque, la bithérapie aspirine-clopidogrel maintenue. La patiente étant tout à fait stable, seul un traitement médical a été retenu et une coronarographie de contrôle prévue à 1 mois. Mais 2 semaines plus tard, la patiente est hospitalisée en réanimation dans un tableau d'insuffisance rénale aigue, d'hépatite et de pancréatite dont l'évolution a été lentement favorable mais empêchant tout contrôle coronarographique. Une hypothèse immuno-allergique initialement envisagée par les néphrologues et conduisant à l'arrêt du clopidogrel (l'aspirine a été maintenue) a finalement été infirmée a posteriori par les tests allergologiques.
L'IRM cardiaque réalisée à 3 mois montre une récupération complète de la contractilité myocardique.

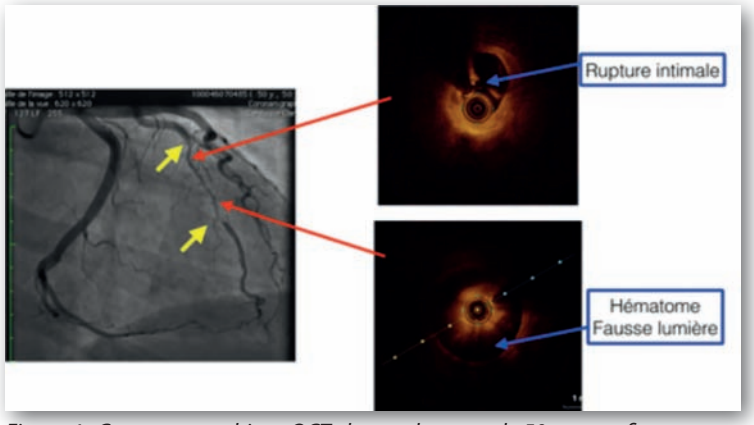


Figure 4 : Coronarographie et OCT chez un homme de 50 ans confirmant une dissection coronaire spontanée de la bissectrice en montrant l'hématome et la rupture intimale.

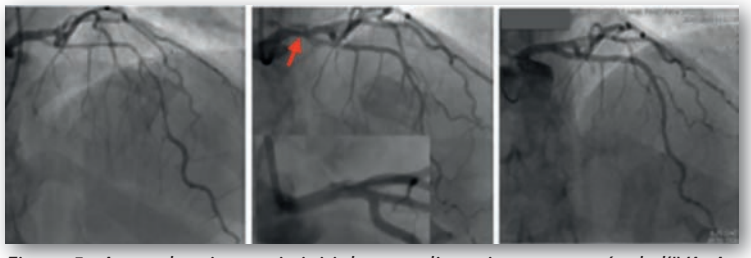


Figure 5 : A gauche : imagerie initiale avec dissection spontanée de l'IVA. Au centre : dissection iatrogène du tronc commun lors de la réalisation de l'OCT. A droite : cicatrisation complète de l'IVA et du tronc commun.

Discussion

Le diagnostic de dissection coronaire spontanée doit être avant tout angiographique en s'aidant du contexte clinique (en général un syndrome coronaire aigu « illégitime » de la femme plutôt jeune sans ou avec peu de facteurs de risque cardio-vasculaire). Néanmoins, en début d'expérience, l'OCT peut être très utile au diagnostic surtout en cas de suspicion d'hématome intramural (réduction lisse du calibre de l'artère, plus ou moins diffuse mais vaisseaux normaux par ailleurs) et de dissection coronaire spontanée de type 3 simulant des lésions athéromateuses. Cette technique d'imagerie endocoronaire permet la visualisation de la double lumière, l'extension longitudinale et circonférentielle de l'hématome et/ou de la dissection et parfois de la porte d'entrée [1]. Parfois, dans certains cas atypiques ou rares comme chez l'homme, l'OCT est une aide précieuse. Par exemple, chez cet homme de 50 ans sans facteur de risque cardio-vasculaire que nous avons reçu pour un SCA ST- à troponine positive dont la coronarographie retrouvait des artères saines et une lésion isolée de la bissectrice, l'OCT a permis de confirmer le diagnostic de dissection coronaire spontanée en montrant l'hématome et la porte d'entrée (Figure 4).

Le traitement de la dissection coronaire spontanée doit être autant que possible médical (monothérapie par aspirine). En cas d'angioplastie dictée par l'état hémodynamique et/ou une ischémie menaçante, l'OCT peut guider la procédure en permettant avant le stenting de vérifier si le guide est dans le vrai chenal [2] et après le stenting de s'assurer de la bonne expansion et apposition des mailles [1]. Il persiste généralement un léger hématome intramural qui va finalement disparaître [1].
L'OCT ne doit pas être réalisée de façon systématique lorsque le diagnostic est évident. En effet, il s'agit d'une technique qui présente des complications potentielles. La figure 5 montre une dissection iatrogène du tronc commun lors de l'injection du produit de contraste (16 ml à 4 ml/s) pour réaliser l'OCT chez une patiente de 52 ans dont le diagnostic d'hématome de l'IVA semblait certain. Au contrôle angiographique à 1 mois, on note la cicatrisation aussi bien de la dissection spontanée de l'IVA que de celle iatrogène du tronc commun.

Les signes angiographiques de la dissection coronaire spontanée sont maintenant bien connus. L'absence de lésion athéromateuse sur l'ensemble du réseau coronaire permet de suspecter le diagnostic. La visualisation d'un flap endoluminal et la retenue de produit de contraste (tatouage) entre deux injections (stagnation dans le faux chenal) sont en rapport avec la dissection classique avec rupture intimale. La réduction lisse du diamètre luminal réalisant l'aspect de « phasme » ou de « queue de radis » est plutôt en rapport avec une compression extrinsèque par un hématome. Dans ce cas, le début et/ou la fin de l'anomalie angiographique se situe en général en regard de la naissance d'une collatérale. La présence d'un ou plusieurs de ces signes angiographiques dans un contexte de SCA de la femme jeune permet dans la majorité des cas de porter le diagnostic et de s'affranchir de l'OCT.
La place de l'OCT dans la straté-

gie de prise en charge de la dissection coronaire spontanée est résumée dans la figure 6. Un contrôle angiographique éventuellement complété par une OCT pourra être réalisée à 1 mois afin d'apprécier la cicatrisation.

A la lumière de 2 articles parus récemment [4,5], nous nous sommes intéressés à la recherche d'une dysplasie fibromusculaire coronaire chez notre patiente. Les signes angiographiques de dysplasie fibromusculaire décrits sont : les sténoses à bords irréguliers de longueur et sévérité variables avec ou sans accentuation systolique, les sténoses à bords lisses, les dilatations et ectasies coronaires segmentaires ou diffuses et surtout les tortuosités modérées à sévères voire des boucles de 360 degrés. Ces tortuosités sont retrouvées dans 90% des cas [5]. La dissection coronaire spontanée peut être une manifestation de la dysplasie fibromusculaire coronaire. Il faut noter enfin que l'angiographie peut être normale mais avec une dysfonction microvasculaire sous-jacente. Chez notre patiente présentant une dissection coronaire spontanée pluritronculaire, on retrouve essentiellement des tortuosités importantes notamment du réseau circonflexe-marginale. Les sténoses notées chez elle seraient plutôt en rapport avec la dissection spontanée qu'avec une éventuelle dysplasie fibromusculaire coronaire.
Afin d'affiner le diagnostic, il convient d'analyser l'OCT en dehors du segment disséqué [5], en l'occurrence dans notre cas, au niveau du tronc commun. On note un épaississement non athéromateux variable de l'intima, la media et l'adventice. Il existe des zones d'hyper réflectivité (brillantes) qui pourraient correspondre à un dépôt de collagène ou à de la fibrose et des zones d'hypo réflectivité (plus sombres) qui pourraient être en rapport avec une hypertrophie des cellules musculaires lisses ou avec une accumulation de matrice « protéoglycane-like » (Figure 7). Tous ces signes sont décrits comme pouvant être en rapport avec une dysplasie fibromusculaire coronaire. Malheureusement, il ne nous a pas été possible de rechercher les autres localisations de la dysplasie fibromusculaire en raison des complications et notamment de l'insuffisance rénale secondaire à la procédure.

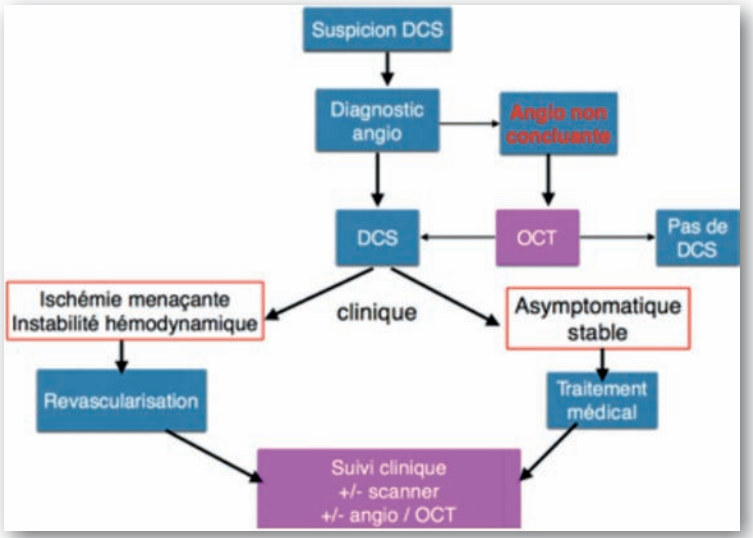


Figure 6 : Place de l'OCT dans la prise en charge des dissections coronaires spontanées. Adapté de [3].

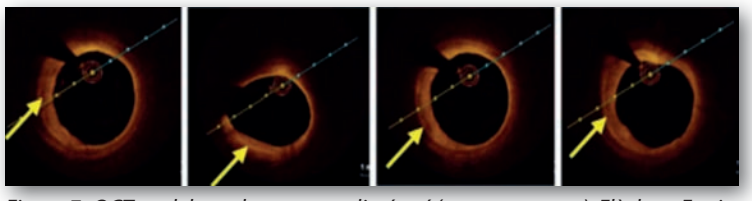


Figure 7 : OCT en dehors du segment disséqué (tronc commun). Flèches : Epaississement variable des 3 couches avec zones d'hyper et d'hypo réflectivité ne correspondant pas à de l'athérome.

Conclusion

Le diagnostic de dissection coronaire spontanée est avant tout angiographique et l'OCT constitue une aide précieuse mais à réserver aux cas litigieux ou atypiques d'autant plus qu'il existe des complications potentielles notamment sur ces artères fragiles. Il convient donc de bien connaître les signes angiographiques en rapport avec la rupture intimale et/ou l'hématome. Enfin, il faut penser à rechercher la dysplasie fibromusculaire au niveau des territoires iliaque, rénal et supra-aortique mais également coronaire.

Références

1. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. J Am Coll Cardiol 2012 ;59 :1073-9.
2. Combaret N, Souteyrand G, Amonchot A, et al. Contribution of guidance by optical coherence tomography (OCT) in rescue management of spontaneous coronary artery dissection. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013 ;14 :714.
3. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, et al. Spontaneous coronary artery dissection : longterm follow-up of a large series of patients prospectively managed with a « conservative » therapeutic strategy. JACC Cardiol Intv 2012 ; 5 : 1062-70.
4. Michelis KC, Olin JW, Kadian-Dodov D, et al. Coronary artery manifestations of fibromuscular dysplasia. J Am Coll Cardiol 2014 ; 64 :1033-46.
5. Saw J, Bezerra H, Goznik HL, et al. Angiographic and intracoronary manifestations of coronary fibromuscular dysplasia. Circulation 2016 ; 133 :1548-59.

Coeur et Syncope : vision des neurologues

C. DENTEL (Haguenau)

C. DENTEL

1. Régulation cardiaque

Le coeur (myocarde et tissu nodal) et les vaisseaux (muscles lisses) sont soumis à la régulation du système nerveux autonome (SNA) comprenant le système (ortho)sympathique et parasympathique (Figure 1).

Le système sympathique permet d'adapter l'organisme au combat et à la fuite. Il a pour effet d'augmenter la contractilité et la fréquence cardiaque. Son premier neurone (neurone pré-ganglionnaire) est issu de la corne inter-médio-latérale au niveau de la moelle épinière de T1 à L2. Ce dernier va faire relais au niveau de la chaine ganglionnaire sympathique latéro-vertébrale où un 2e neurone (neurone post-ganglionnaire) va envoyer un axone sur les différents organes effecteurs notamment le coeur et les vaisseaux (1-2).

Le système parasympathique est le système permettant un retour à un état neutre de l'organisme. Le neurone préganglionnaire se trouve, pour la partie cardiaque, au niveau du noyau du nerf vague dans le bulbe du tronc cérébral. Il va envoyer un axone au niveau du neurone post-ganglionnaire, se trouvant dans le ganglion autonome directement au contact de l'organe cible (1-2). Ces deux systèmes s'opposent et s'équilibrent et ne sont jamais sollicités en même temps. Si l'activité augmente dans l'un, elle diminue dans l'autre (1-2).

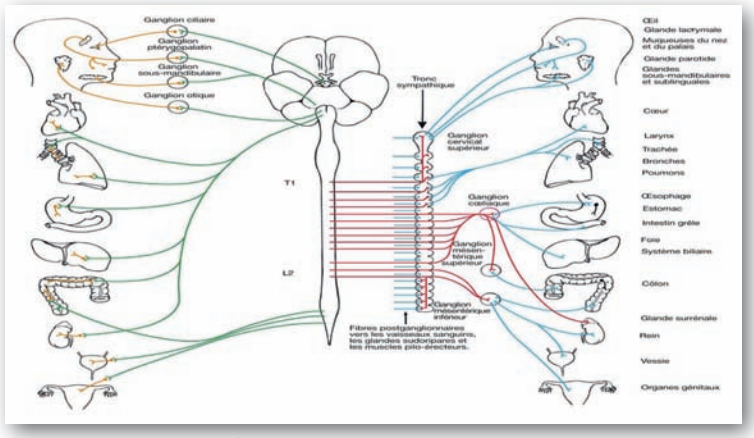


Figure 1 : Organisation du système nerveux autonome
Source : Neurophysiologie Em-Consulte JF Vibert et al. Ed Elsevier Masson

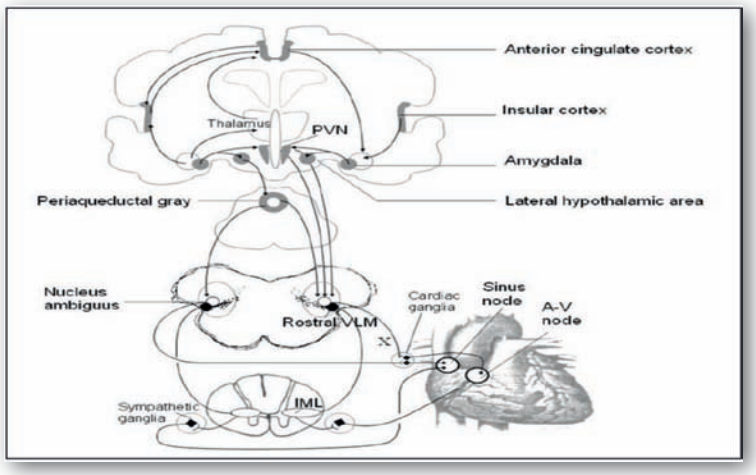


Figure 2 : Structures cérébrales contrôlant le système nerveux autonome
Source : Britton and Benarroch ; Clin Auton Res (2006)

Ce SNA est soumis à une régulation centrale élaborant des commandes adaptées à l'ensemble des conditions intérieures et extérieures à l'organisme (Figure 2). Différentes structures encéphaliques sont impliquées dans ce contrôle : l'insula, l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le cingulum antérieur, le cortex préfrontal mésial (3).

L'insula, lobe en profondeur caché par les lobes frontal, temporal et pariétal, est une structure, notamment pour sa partie antérieure, très importante dans le contrôle du SNA. Elle va intégrer toutes les afférences sensitives (ex : douleur), sensorielles (ex : odeur, goût…) et émotionnelles, pour ensuite former une réponse cohérente et adaptée à tout l'organisme. Cela va résulter en une excitation du système sympathique ou parasympathique. Par exemple, en apercevant un loup, notre cerveau va intégrer cette information visuelle et va répondre en activant le système sympathique afin d'augmenter la fréquence, la contraction cardiaque et la pression artérielle dans le but

de pouvoir fuir. L'insula de l'hémisphère droit diffère de celle de l'hémisphère gauche dans la mesure où l'insula droite a une surreprésentation du système sympathique et l'insula gauche du système parasympathique. De plus, l'insula droit innerve davantage le noeud sinusal et l'insula gauche les fibres ventriculaires (4-5-6-7).

L'amygdale, l'hippocampe et le cingulum antérieur sont des structures impliquées dans la gestion et le contrôle des émotions (système limbique). Elles vont envoyer des efférences sur l'insula afin d'activer le SNA de manière adaptée à nos émotions. Exemple : activation du système sympathique lors d'une colère (3-8).

Le cortex pré-frontal mésial a le rôle de modérateur de l'activation du système sympathique afin que ce dernier ne soit pas activé par erreur ou pour une situation qui le nécessiterait pas. Ce cortex va aussi aider à déclencher des comportements moteurs associés aux stimulations végétatives (ex: comportement de fuite devant une peur) (3).

L'hypothalamus (3-9) est structure sous-corticale jouant un rôle intégrateur de toutes les informations des différentes aires corticales. C'est lui qui va envoyer l'information finale du contrôle central aux neurones pré-ganglionnaires. A savoir, au noyau du nerf vague et du noyau ambigu pour le système parasympathique. Et aux neurones pré-ganglionnaires de la corne inter-médio-latérale de la moelle épinière via le tractus rostral-ventrolatéral bulbaire pour le système sympathique. Toute cette circuiterie de régulation centrale du SNA est synthétisée dans la figure 3.

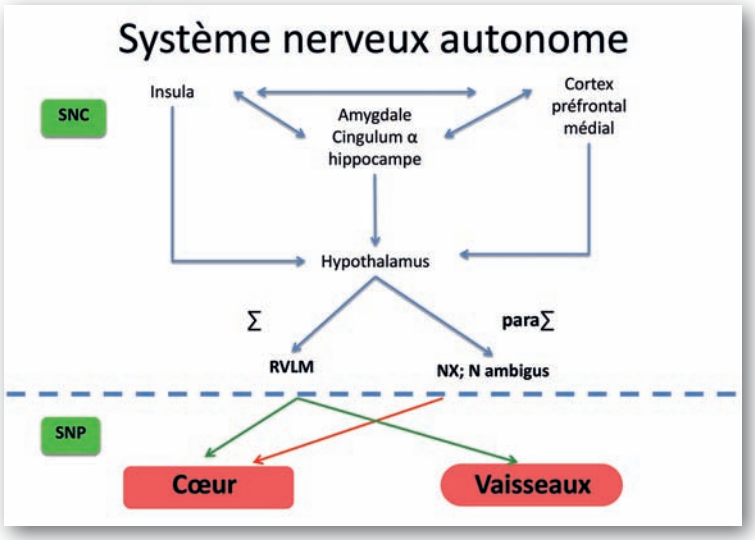


Figure 3 : Schéma récapitulatif de la régulation centrale du SNA. SNC : Système Nerveux Central, SNP : Système Nerveux Périphérique, Σ = système sympathique, paraΣ = système parasympathique, RVLM = Tractus rostral ventrolatéral bulbaire, NX = noyau du nerf vague X, N ambigus : noyau ambigus

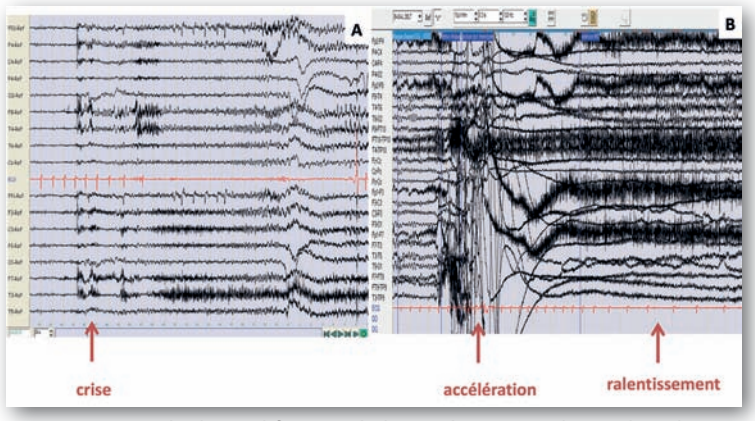


Figure 4 : Exemple de modification de la conduction cardiaque lors de crise d'épilepsie.
A : asystolie lors d'une crise d'épilepsie. B : tachycardie suivie d'un ralentissement de la fréquence cardiaque lors d'une crise d'épilepsie.

2. Coeur et lésions cérébrales

Les deux principales pathologies engendrant des modulations cardiaques sont (19):
- les maladies vasculaires cérébrales comme les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) ischémiques dans le territoire de l'artère sylvienne vascularisant l'insula et les AVC hémorragiques intraparenchymateux ou sub-arachnoïdiens. Ces derniers engendrant de 15 à 30% des modifications ECG de novo (10-11)
- les épilepsies notamment les épilepsies impliquant le lobe insulaire ou temporal. La prévalence des modifications ECG est de 1,7% de l'ensemble des épileptiques (12).

Lors d'une lésion cérébrale (vasculaire ou épileptique) au niveau de l'une de ces structures encéphaliques, un déséquilibre entre la balance sympathique/parasympathique va s'opérer en faveur d'une majoration de l'activation sympathique qui se traduira par une majoration des norépinéphrines sériques (13-14-15).

Cela peut engendrer soit des troubles de la conduction et de la repolarisation (allongement de l'espace PR, de l'espace QT, élévation ou dépression du segment ST, négativation des ondes T) ou des troubles du rythme (tachycardie sinusale, fibrillation atriale, tachycardie ventriculaire) (10-16-17-18).
Plusieurs études mettent en

exergue que les troubles du rythme sont plus fréquents dans les AVC ischémiques sylviens droits et les troubles de la repolarisation dans les AVC ischémiques sylviens gauches. Cette antinomie réside dans un tropisme d'innervation différent, avec une innervation plus importante du noeud sinusal pour l'insula droit et des fibres ventriculaires pour l'insula gauche (4-5-6-7).

Sur le plan temporel, les modifications ECG surviennent dans les 3 jours après un AVC (10-16-17-18) tandis que dans les épilepsies des modifications ECG du type tachy ou bradycardie, fibrillation ventriculaire, bloc du noeud sinusal, du noeud atrio-ventriculaire, asystolie ictale peuvent se rencontrer au début, pendant ou en fin de crise (12-19) (Figure 4).
Par ailleurs, lors d'une atteinte de structures cérébrales régulatrices, sont aussi observés une atteinte du muscle cardiaque avec augmentation des troponines I >1 µg/l (20-21), un myocytolysis (15-22) associant un dommage cardiaque diffus caractérisé par la vacuolisation et la nécrose des cellules musculaires, une inflammation par les monocytes et des lésions hémorragiques. Autant les modifications de l'électrocardiogramme que l'atteinte musculaire peuvent engager le pronostic vital et par conséquent le décès (15-22-23-24).

3. Quand évoquer une cause neurologique

Avant d'évoquer une cause neurologique à un malaise, il est recommandé de procéder par étapes afin de pouvoir préciser au mieux la nature du phénomène (Figure 5).

- Dans un premier temps, il est souhaitable de s'assurer

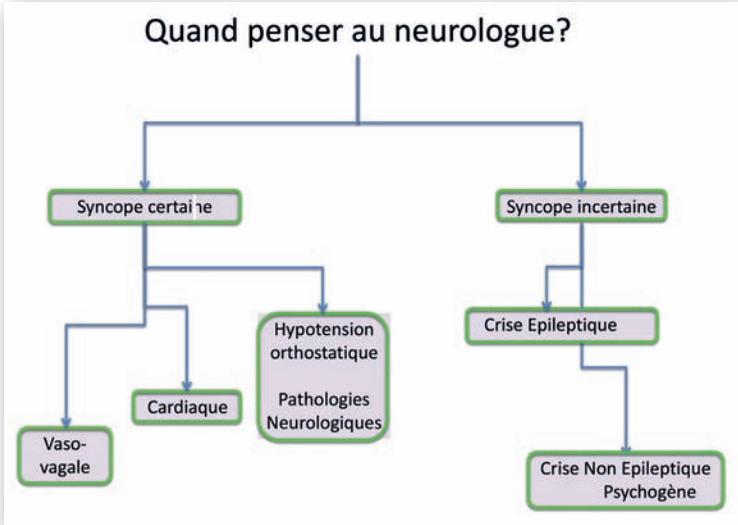


Figure 5 : Stratégie à réaliser avant d'appeler un neurologue.

	Points
Wake with tongue cutting?	2
Déjà vu or jamais vu?	1
Emotional stress associated with loss of consiousness?	1
Head turning during a spell	1
Unresponsive, unusual posture, limb movement, or amnesia of spells? (any one of these)	1
Confusion after a spell	1
Lightheaded spells	−2
Sweating before spell	−2
Spell associated with prolonged sitting or standing	−2

If point score is ⩾1 the likelihood is seizure or if <1 the likelihood is syncope.

Table: **Questionnaire and scoring system for symptoms pertaining to loss of consciousness[18]**

Figure 6 : Questionnaire de Sheldon et collaborateurs.
Source : McKeon et al; Lancet Neurology 2006; Adapted from Sheldon et al. J Am Coll Cardiol 2002

qu'il s'agisse bien d'une syncope. Lors d'une syncope, une hypoperfusion cérébrale globale et transitoire de 6 à 8 secondes est observée, engendrant une dysfonction de la formation réticulaire bulbaire responsable de la perte de connaissance. Si l'hypoperfusion persiste, il y aura une activation du faisceau réticulo-spinal et des mouvements moteurs peuvent être visualisés tels que des myoclonies multifocales et asynchrones, des spasmes toniques, des mouvements oculaires et des mouvements de redressement du tronc définissant ainsi la syncope myoclonisante. Sheldon et collaborateurs ont élaboré un questionnaire simple permettant de différencier les crises d'épilepsie des syncopes (Figure 6) (25-26). Ce qui est pathognomonique d'une crise généralisée tonico-clonique est la morsure latérale de langue. Une morsure du bout antérieur de la langue peut se voir dans une syncope comme la perte d'urine. Dans une syncope myoclonisante les secousses sont peu fréquentes et asynchrones alors que dans une crise généralisée tonico-clonique la phase clonique est longue. On peut demander dans ce cas au témoin s'il y a eu plus ou moins de 15 secousses pour les différencier.
- Si la syncope est confirmée, ne pas oublier les syncopes liées à une hypotension orthostatique qui sont également fréquentes dans les pa-

thologies neurologiques telles que les neuropathies dysautonomiques (Diabète, Amylose, Pure Autonomic Failure) ou dans les maladies neurodégénératives de type maladie de Parkinson et apparentées.

- Si la syncope est incertaine car il n'y a aucun témoin disponible ou que la description ne permet pas de la confirmer, l'hypothèse d'une crise d'épilepsie peut être soulevée. Un avis neurologique peut être nécessaire afin de rechercher des signes fins de crise temporale ou insulaire. Les crises épileptiques sont toujours stéréotypées chez un même patient, c'est-à-dire que les crises auront toujours le même déroulement du début à la fin chez un patient donné. Pour les crises d'épilepsie temporale interne, il faut rechercher, dans l'ordre chronologique, des signes neuro-végétatifs tels une chaleur épigastrique ascendante, augmentation de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle, puis des signes mnésiques tels que l'impression d'être dans un rêve ou d'avoir une sensation de "déjà-vu-vécu", suivi d'une rupture du contact avec automatismes manuels ou oro-alimentaires (mastication) avec amnésie des faits (27). Dans les crises insulaires, le patient peut ressentir des manifestations sensitivo-motrices de la région pharyngo-laryngée : striction, des manifestations végétatives : pesanteur medio-thoracique abdominale, vomissement, dyspnée, hypersalivation suivie de paresthésies d'un hémicorps (28).
- Parfois, les malaises ne sont pas stéréotypés chez un même patient et ne ressemblent ni à une syncope ni à une crise d'épilepsie. Ces patients peuvent présenter des crises non épileptiques psychogènes qui sont des manifestations motrices inconscientes témoin d'une souffrance morale (29).
- Un enregistrement vidéo-EEG de 24h peut être nécessaire quand il n'y a pas de témoin du malaise et quand la séméiologie fait évoquer une crise d'épilepsie ou une crise non épileptique psychogène.

Conclusion

• Il existe une modulation centrale du SNA : insula, cingulum antérieur, amygdale, hippocampe, cortex préfrontal mésial, hypothalamus.
• Un AVC ou une épilepsie impliquant ces structures engendrent un déséquilibre de la balance sympathique-parasympathique avec majoration de la stimulation sympathique.
• Les conséquences cardiaques sont l'apparition de troubles de la conduction, du rythme ou de la repolarisation et/ou une souffrance diffuse du muscle cardiaque (myocytolysis) pouvant conduire au décès. McKeon et al; Lancet Neurology 2006; Adapted from Sheldon et al. J Am Coll Cardiol 2002
• Appeler un neurologue quand :
- la nature du malaise est incertaine, quand il y a un doute sur une crise d'épilepsie ou une crise non épileptique psychogène,
- Il y a un mouvement des troponines, des troubles de la conduction, de la repolarisation ou du rythme sans cause cardio-vasculaire objectivée.

Références

1 Hoepke H. Précis d'Anatomie et de Physiologie du système nerveux central et végétatif. Paris: Librairie Maloine ;1963 :153p.
2 Ribet (de) RM. Le système nerveux de la vie végétative. Paris : Doin ; 1955 :487p.
3 Anthony J. M. VERBENE and Neil C. OWENS Progress in Neurobiology 1998 ;54 :149-1684
4 Oppenheimer S. Clin Auton Res 2006 ;16 :6-11
5 Lane RD et al. Stroke 1992;23 :362-366
6 Oppenheimer S and Cechetto D Compr Physiol 2016 ;6 :1081-1133
7 Oppenheimer S et al. Neurology 1992 ;42(9) :1727-32
8 Cheung R. et al. Brain Research 1997 ;747 :181-188
9 Oppenheimer S et al. Brain Research 1992 ;581 :133-142
10 Khechinashvili G et al. Cerebrovasc Dis 2002 ;14 :67-76
11 Oppenheimer S et al. Neurol Clin 1992 ;10 :167-76
12 Rocamora R et al. Epilepsia 2003 ;44(2) :179-185
13 Korpelainen J. et al. Stroke 1997 ;28(11) :2150-4
14 Tokgözoglu S et al. Stroke 1999 ;30 :1307-1311
15 Oppenheimer S Brain Research 1991 ;550(1) :115-121
16 Oppenheimer S et al. Arch. Neurol 1990 ;47(5) :513-9
17 Hagendorff A et al. Z Kardiol 1995 ;84(10) :808-13
18 Daniel O et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2002 ;11 :28-33
19 Britton J and Benarroch E. Clin Auton Res 2006 ;16 :18-28
20 Apak I et al. Tohoku J Exp Med. 2005 ;205 :93-101
21 Ay H et al. Neurology 2006 ;66 :1325-1329
22 Cheshire W et al. Neurology 2006 ;66 :1296-1297
23 Cheung R et al. Arch Neurol 2000 ;57 :1685-8
24 Massey C et al. Nat Rev Neurol 2014 ;10 :271-282
25 McKeon et al. Neurology 2006 ;5 :171-180
26 Sheldon R et al. J Am Coll Cardiol 2002 ;46 :142-48
27 Bartolomei FClin Neurophysiol 1999 ;110(10) :1741-54
28 Stephani C Brain Struct Funct 2011 ;216 :137-149 29Brown RJ and Reuber M Clin Psychol Rev 2016 ;45 :157-82

Praxbind®, 1er agent de réversion spécifique d'un AOD

NOUVEAU

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Praxbind®
idarucizumab
2,5g/50ml-Solution injectable/pour perfusion

- **Pradaxa®** est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) 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, insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II), diabète, hypertension artérielle [1]. Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK n'est préconisée qu'en 2ème intention, à savoir dans les cas suivants :
  - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
  - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR [2].

- **Praxbind®** est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa® (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :
  - Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes
  - En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés [3]

Non remboursé et non agréé aux collectivités à ce jour. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée le 06/11/2015. Réservé à l'usage hospitalier

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

Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ou scannez le code ci-contre.

1- Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa®
2- HAS. Commission de la Transparence. Avis. 17 décembre 2014. www.has-sante.fr.
3- Résumé des Caractéristiques du Produit Praxbind®

Boehringer Ingelheim

16-0403 – 04/2016 – 16/04/65570603/PM/011 – Boehringer Ingelheim France S.A.S.