

Seconde journée nationale d'information
des maladies cardiaques héréditaires

21 janvier 2012 - Institut de Cardiologie
Hôpital La Pitié Salpêtrière



COMPTE RENDU

Journée organisée par le Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires, en collaboration avec l'association Bien vivre le QTLong, et la Ligue contre la Cardiomyopathie

Sous le haut patronage du Ministère de la Santé et des Sports

Remerciements :

*Le Ministère de la santé
L'association ADICARE et le Professeur Christian CABROL*

*Docteur Jean Yves GRALL
Docteur Patrice DOSQUET
Professeur Claude LE FEUVRE*

*Professeur Olivier DUBOURG
Docteur Isabelle DENJOY
Docteur Estelle GANDJBAKHCH
Docteur Jean Marc LUPOGLAZOFF
Professeur Philippe CHEVALIER
Docteur Guillaume DUTHOIT
Professeur Vincent PROBST
Docteur Robert FRANK
Professeur Antoine LEENHARDT
Docteur Françoise HIDDEN LUCET
Professeur Michel DESNOS
Professeur Richard ISNARD
Docteur Françoise POUSSET
Docteur Fabrice EXTRAMIANA
Mademoiselle Marie Lise BABONNEAU*

Le Laboratoire Actelion

Le Laboratoire Genzyme

La fondation Groupama pour la santé

Le RSI

Ce compte rendu a été réalisé sur la base des enregistrements sonores de la journée et des documents de présentation fournis par les participants. Les propos retranscrits dans le document ne sont que des éléments transmis à titre informel, qui n'engagent pas leurs auteurs.

Programme de la journée

10h00 Accueil

10h15 Ouverture de la journée (mots d'accueil):

Dr Philippe Charron (coordinateur du Centre de référence « maladies cardiaques héréditaires ») p5

M Dominique de Bellaigue (représentant la « Ligue contre la Cardiomyopathie ») p6

Mme Stéphanie Paret (représentant l'« Association Bien vivre avec le QT long ») p6-7

Dr Jean Yves Grall, Directeur Général de la Santé p8

10h30 Le Plan maladies rares n°2, Dr Patrice Dosquet, Ministère de la Santé p 9

11h00 Démarche vers un plan Cœur, Pr Claude Le Feuvre, Président de la Fédération Française de Cardiologie p 15

11h30 Les maladies cardiaques héréditaires: Focus sur l'actualité et la recherche :

Modérateurs : Dr Philippe Charron, Paris, Pr Philippe Chevalier, Lyon, Pr Vincent Probst, Nantes

- Cardiomyopathie Hypertrophique, Pr Olivier Dubourg, CHU Ambroise Paré p19
- Syndrome du QT long, Dr Isabelle Denjoy, CHU Bichat p21
- Cardiomyopathie Dilatée, Dr Philippe Charron, CHU Pitié-Salpêtrière p24
- Maladies du ventricule droit (Brugada/DVDA), Dr Estelle Gandjbakhch, CHU Pitié-Salpêtrière p28
- Particularités pédiatriques, Dr Jean-Marc Lupoglazoff, CHU Robert Debré p32

12h45 Pause déjeuner (buffet)

14h00 1^{ère} session: Le traitement électrique (non médicamenteux)

Modérateurs : Pr Michel Desnos, HEGP, Pr Antoine Leenhardt, CHU Bichat, Dr Françoise Hidden-Lucet, CHU Pitié-Salpêtrière

- La resynchronisation bi-ventriculaire, Pr Vincent Probst, CHU Nantes p34
- Le pace maker et le défibrillateur, Pr Philippe Chevalier, CHU Lyon p37
- La surveillance par télétransmission, Dr Guillaume Duthoit, CHU Pitié-Salpêtrière p41
- L'ablation par radiofréquence, Dr Robert Frank, CHU Pitié-Salpêtrière p46

Questions / réponses dans la salle

15h30 2^{nde} session : Vivre avec sa maladie, éducation thérapeutique

Modérateurs : Pr Richard Isnard, CHU Pitié-Salpêtrière, Dr Isabelle Denjoy, CHU Bichat, Pr Damien Bonnet, CHU Necker, Mme Stéphanie Paret, Mme Léa Fallourd.

- Education thérapeutique, Dr Françoise Pousset, CHU Pitié-Salpêtrière p 49
- Gérer les effets indésirables des médicaments, Dr Fabrice Extramiana, CHU Bichat p53
- Gérer l'activité physique et sportive, Pr Michel Desnos, HEGP (excusé)
- Gérer son stress, Mme Marie-Lise Babonneau, CHU Pitié-Salpêtrière p57

Questions / réponses dans la salle

17h00 Clôture de la journée : Mme Léa Fallourd, Mme Stéphanie Paret, Dr Philippe Charron

Annexe 1 p61

Annexe 2 p64

Ouverture de la Journée

Dr Philippe CHARRON

Coordonnateur du Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires

Bonjour à tous et bienvenue à notre seconde journée des maladies cardiaques héréditaires.

Cette journée, placée sous le haut patronage du Ministère de la Santé, sera présidée par le Docteur Yves GRALL, Directeur général de la Santé, ce dont nous sommes très honorés.

Cette journée est organisée conjointement, vous le savez, par des associations de patients : la Ligue contre la Cardiomyopathie présidée par M. Dominique de Bellaigue, et l'association Bien Vivre avec le QT Long, présidée par Mme Stéphanie PARET.

Cette journée est organisée avec le centre de référence des maladies cardiaques héréditaires que je coordonne, en collaboration avec les Centres de Référence de Nantes et de Lyon.

Je n'oublie pas le soutien actif des laboratoires Genzyme et Actelion, et de la fondation Groupama pour la Santé.

Cette journée a pour objectif d'échanger, ensemble, sur le diagnostic et la prise en charge des maladies cardiaques héréditaires. Ces maladies ne sont pas si rares que cela, je rappelle que la fréquence de ces maladies est comprise entre une personne sur 500 à une personne sur 5000, ce qui correspond en France à une population de l'ordre de 200 000 personnes atteintes.

Il est donc important de dépister et de prendre en charge ces populations, non seulement parce que ces maladies sont finalement relativement fréquentes, mais aussi parce qu'elles constituent des causes importantes de décès chez les sujets jeunes, en particulier des causes de mort subite. Elles constituent également d'importantes causes d'insuffisance cardiaque. Du point de vue de la santé publique, ces pathologies représentent les principales causes de décès chez les sportifs jeunes, ainsi que les premières indications de transplantations cardiaques, devant les infarctus du myocarde.

Il est donc important de les dépister précocement, et nous avons besoin pour cela d'un effort conjoint, à la fois des médecins, soignants, chercheurs et des associations de patients. C'est avec plaisir que je donne la parole à M. Dominique de BELLAIGUE pour la Ligue contre la Cardiomyopathie.

Dominique de BELLAIGUE

Président de la Ligue contre la Cardiomyopathie (LCCM)

Je suis très heureux de pouvoir ouvrir cette seconde journée des maladies cardiaques héréditaires, aux côtés du centre de référence et de son coordonnateur, le Docteur CHARRON, et aux côtés de l'association Bien vivre avec le QTLong.

Je voudrais dès à présent remercier le Docteur Charron pour son travail dans l'organisation de cette journée. Il a mis en forme et très largement enrichi les sujets que nous, associations de malades, souhaitons aborder, et a sollicité les intervenants que nous allons écouter tout au long de cette journée.

C'est une grande chance que de pouvoir mener à nouveau un tel projet, associations de malades et médecins, ensemble.

Cette journée est devenue un moment important dans la vie de notre association, car elle permet de répondre à une double demande de nos membres : recevoir une information de qualité sur la pathologie, parfois sur des questions très pointues, et rencontrer d'autres familles concernées par cette pathologie.

La journée du 8 janvier 2011 avait pleinement répondu à cette attente, et nul doute qu'il en sera de même aujourd'hui.

Pour finir, je voudrais remercier le Docteur GRALL de s'être rendu disponible pour se joindre à nous. Notre journée est aussi une belle illustration du chemin parcouru par les associations de malades depuis l'émergence du premier plan maladies rares.

Je voudrais également remercier le Professeur LE FEUVRE d'être venu nous expliquer les démarches entreprises vers un Plan Cœur, lequel suscite tout notre intérêt.

Je vous souhaite donc à tous de passer une très bonne journée, riche en information et en échange, et vous invite à poser vos questions sans hésitation à la fin de chaque atelier.

Stéphanie PARET

Présidente de l'association Bien Vivre avec le QTLong (ABQTL)

Chers amis, mesdames, messieurs,

Que mes vœux vous accompagnent tous au cours de cette nouvelle année qui voit encore le succès de cette journée des maladies cardiaques héréditaires.

Comme l'an dernier, je renouvelle mes remerciements infinis, sans les nommer tant elles sont nombreuses, à toutes les personnes qui nous ont aidé à organiser ces journées.

En tant que présidente d'association, représentant les porteurs du syndrome du QT Long congénital, mais tout autant, en tant que femme et mère de patients, j'exprime toute ma reconnaissance à Monsieur le Directeur Général de la Santé d'avoir accepté d'être parmi nous ce matin.

Cette présence laisse entendre que notre combat n'est pas vain, que nous sommes entendus et que nous devons continuer à travailler en collaboration avec les médecins pour assurer au mieux la prévention et la prise en charge de nos maladies cardiaques héréditaires.

Merci également Monsieur le professeur Claude LE FEUVRE, président de la Fédération Nationale des Cardiologues pour sa présence.

Cette journée est pour nous le symbole de la coopération :

- Coopération entre centres de référence, qui sont tous les trois représentés aujourd'hui : Nantes en la personne du Pr Vincent PROBST, Lyon avec le Pr Philippe CHEVALIER et Paris qui, bien entendu, est là en force. Nous les remercions vivement pour leur investissement leur disponibilité, et l'aide qu'ils apportent à nos associations. Cette collaboration permet bien évidemment d'avancer plus vite dans la recherche.

- Coopération entre professeurs, médecins cliniciens et /ou chercheurs, infirmiers, psychologues, ingénieurs de recherche, généticiens et... j'en oublie, qui sont tous représentés dans la salle, intervenants ou simples congressistes, mélangés à nos adhérents avec qui ils pourront échanger durant le repas.

Si je me suis étonnée, l'an dernier, du nombre d'inscrits à cette journée, j'ai prié toute cette semaine pour que l'amphithéâtre soit extensible. Mais je pense que nous pouvons surtout nous réjouir de la diversité des professions qui s'intéressent à nos pathologies. Cette diversité représente un modèle de prise en charge du patient dans sa globalité à travers notamment les consultations pluridisciplinaires que beaucoup de malades peuvent envier ... Merci à tous pour votre charisme et votre engagement pour lutter contre nos pathologies.

- Coopération entre associations, avec la Ligue contre la Cardiomyopathie et Léa bien évidemment, sans qui cette journée, n'aurait pas lieu, mais également avec toutes les associations qui sont représentées aujourd'hui et que nous sommes ravies d'accueillir : Paulette Morin de l'Association de Marphan, Marie Paule Masseron représentant l'ANCC et l'alliance du Cœur, Maureen Kelly et Lucinda Mc Nerney, Présidente et représentante de l'association du syndrome du QT long d'Irlande, et toutes les autres ... Merci à vous pour votre soutien, merci d'être là !

Je souhaite vivement que cette journée se continue par un travail en commun et une collaboration plus effective encore.

Le programme est très chargé et je ne veux pas être responsable du retard, mais je terminerai sur une pensée émue, pour tous les patients qui auraient voulu venir, mais qui n'ont pas pu pour des raisons d'éloignement, ou de finances...Pensée qui donne à réfléchir sur les moyens de leur faire partager le plaisir que nous avons à nous retrouver

Bonne journée à tous

Dr Philippe CHARRON

Je voudrais très chaleureusement remercier le Docteur Jean Yves GRALL d'avoir accepté d'inaugurer cette journée. Je profite de sa présence pour rappeler l'importance qu'a eu pour nous le Plan maladies rares, mis en place par la Ministère de la Santé en 2004. Ce plan a permis d'aider à structurer la filière de soins, notamment dans ses aspects pluridisciplinaires, qui sont très importants pour nous. Il nous a également aidé à définir et à diffuser les référentiels de prise en charge, nous en reparlerons tout à l'heure. Il nous a enfin permis de renforcer notre activité de recherche clinique. Nous sommes maintenant à une époque charnière, puisque le deuxième Plan maladies rares a été publié l'an dernier. C'est avec plaisir, Docteur GRALL, que je vous laisse le soin d'ouvrir cette journée.

Dr Jean Yves GRALL

Directeur général de la santé

Il était bien normal que je sois présent, puisque cette seconde journée est placée sous le haut patronage Ministère de la Santé. Il l'était d'autant plus puisque c'est un sujet que je connais un peu, sans avoir votre expertise, étant moi-même cardiologue. C'est donc un grand plaisir pour moi d'être présent ce matin.

Les maladies cardiaques héréditaires représentent effectivement deux groupes de maladies, les cardiomyopathies, d'une part, et les maladies rythmiques de façon générique, d'autre part. Vous l'avez fait remarquer, ces maladies, qui sont de fréquence variable, ne sont pas toutes réellement des maladies que l'on peut considérer comme rares. Elles ont cependant toutes en commun d'être suffisamment rares pour justifier la nécessité d'une expertise particulière.

Elles ont malheureusement également en commun des conséquences parfois très graves, allant jusqu'à la mort subite, et aussi une origine génétique qui justifie l'ensemble des travaux actuellement en cours dans le pays.

C'est pour ces raisons que ces maladies ont fait l'objet d'une inscription dans le plan maladies rares, dans sa première édition, vous l'avez mentionné, qui s'est attaché à souligner le rôle du centre de référence dans l'organisation de la prise en charge. Nous avons maintenant un deuxième plan au sein duquel ces pathologies prennent toute leur place.

Plusieurs groupes de travail ont déjà démarré, je crois, dans le cadre de la mise en place de ce second plan, et je voulais souligner un des points que vous n'avez pas encore abordé, le développement des laboratoires de diagnostics génétiques approfondis qui permettra de raccourcir les délais de diagnostics génétiques.

Ces maladies, du fait de leur gravité, posent le problème du traitement préventif ou curatif, dont certains aspects dits électriques sont fondamentaux. Le suivi des malades mais aussi de leur entourage est aussi un point important, tout comme l'éducation thérapeutique. Le rôle des associations devient primordial dans ce cadre.

Votre journée va être très intéressante. Je suis au regret de ne pouvoir y rester ce matin mais je voulais vous dire toute l'attention que le Ministère de la Santé porte à cette thématique ainsi qu'à vos efforts. Bonne journée à tous.

Dr Philippe CHARRON

Il faut en effet souligner le rôle important des laboratoires de génétique. Nous avons d'ailleurs souhaité qu'une personne du Ministère puisse intervenir sur le sujet. Je remercie donc le Dr Patrice DOSQUET d'avoir accepté de venir nous parler de ce second plan maladies rares.

Le Plan Maladies rares II

Dr Patrice DOSQUET

Chargé de Mission auprès du Ministère de la santé

Le second plan maladies rares a été officiellement présenté le 28 février 2011, journée des maladies rares. Il a commencé à fonctionner, avec la mise en place d'un comité de suivi au mois de mai 2011. Une seconde réunion du comité de suivi doit avoir lieu le 24 janvier 2012.

Il y a aujourd'hui 5 groupes de travail à l'oeuvre dont la fonction est de préciser et de faire avancer les mesures nécessitant une réflexion, par des propositions et des décisions des ministères concernés.

Ce plan maladies rares capitalise, renforce, et est en parfaite continuité avec le plan précédent. Il a été construit dans le cadre d'une importante réflexion entre différents professionnels et associations menée en 2009 et 2010 pour se concrétiser en 2011.

Il convient de faire le point sur le premier plan, et de partir de l'évaluation des effets du premier plan pour essayer de définir ce second plan.

Le comité a beaucoup insisté sur la structuration des filières de prise en charge au travers des centres de référence maladies rares : il y a 131 centres de référence maladies rares.

Dans le domaine des maladies cardio-vasculaires, il y a 6 centres dont 3 qui concernent directement la journée d'étude d'aujourd'hui.

Derrière les centres de référence, il y a les centres de compétences, en nombre variable suivant les centres de référence, qui permettent un maillage extrêmement important sur le territoire français, maillage que de nombreux autres pays nous envient.

Ces centres sont multidisciplinaires, ayant des activités d'animation de la filière de soins, des activités de rédaction de règles de bonnes pratiques dans le domaine des maladies rares, les PNDS (protocoles nationaux de diagnostic et de soins), et également une activité de recherche.

D'autres points ont été considérés comme très positifs par le comité :

- l'information des patients,
- la reconnaissance des associations de malades et de leur rôle absolument éminent,
- mise en place d'actions de recherche,
- mise en place d'actions de collaboration européenne.

Le plan maladies rares II a donc essayé de se structurer autour de trois grands axes :

- l'amélioration de la prise en charge des malades atteints de maladies rares,
- le développement de la recherche,
- l'amplification des collaborations européennes internationales.

Le second plan comprend 15 mesures 47 actions et 4 focus.

Axe 1 : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient :

8 mesures - 29 actions - 3 focus :

- *La Banque nationale de données maladies rares*
- *La prise en compte des besoins spécifiques des patients d'Outre-mer*
- *Le soutien de l'action des associations maladies rares*

Des actions qui visent à :

- **Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients** atteints de maladies rares en structurant les centres de référence en filières, en donnant sa place à la biologie à côté de la clinique, en favorisant le développement de la télé-médecine et en améliorant le recueil de données en faveur de l'épidémiologie avec notamment la mise en place d'une Banque nationale de maladies rares.

L'idée est de faire travailler des centres de référence, qui ont parfois des domaines superposables, parfois tout à fait complémentaires, pour échanger les informations, les travaux de recherche, les travaux entre professionnels. Le paysage peut sembler un peu complexe. Il faut que les filières puissent prendre en charge toutes les maladies rares. Certaines maladies sont bien identifiées, d'autres sont encore un peu floues. L'idée est de structurer et de renforcer le fonctionnement des filières, à la fois bénéfique des patients et du travail de soins et de recherche.

Une importante réflexion sur le diagnostic génétique est également en cours : il est aujourd'hui très délicat de placer la frontière entre ce qui relève de la recherche génétique et ce qui relève du diagnostic génétique. Le diagnostic a fait d'énormes progrès, en particulier en termes de rapidité. Un des axes importants du plan porte sur la structuration des plates-formes de diagnostic génétique : on part de plate-forme de diagnostic approfondi. La réflexion est en cours, il s'agit là d'une des réflexions les plus actives. Des décisions seront prises à court terme, avant le mois de juin, permettant l'organisation de la répartition du matériel de diagnostic génétique dans le paysage français. L'objectif est bien entendu d'accélérer les délais de diagnostics génétiques.

Enfin, s'agissant de la création d'une banque de données maladies rares, il faut rappeler que les centres de référence ont pratiquement tous des banques de données dans lesquelles ils enregistrent l'ensemble de leurs patients, avec un certain nombre de caractéristiques. Il existe déjà un réseau français assez important, mais qui ne couvre pas tous les centres, et qui réunit des informations communes sur les malades, leur parcours de soins. Il existe de nombreux registres. L'objectif est d'essayer de constituer une banque nationale maladies rares pour véritablement enregistrer un ensemble d'informations minimum mais suffisant pour permettre de bien connaître les maladies, les malades et leurs parcours de soins. Un groupe de travail est consacré à cette réflexion.

- **Optimiser les modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares** en faisant évoluer notamment le dispositif d'évaluation et de labellisation : les centres de référence sont soumis à une procédure dite de labellisation. Il a été identifié que cette procédure de labellisation était nécessaire mais qu'elle devait cependant être simplifiée. Elle se fera désormais autour d'un nouveau référentiel

permettant une simplification de la procédure. Un groupe de travail est consacré à cette question.

- **Intensifier la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins** pour en accroître la disponibilité. L'amélioration des soins relève également des bonnes pratiques et de la prescription de médicaments. Ces protocoles ou PNDS impliquent un gros travail de rédaction. A ce jour, 43 protocoles sont publiés, il en existe un en matière de cardiomyopathie hypertrophique. Il y en a d'autres en cardiologie, notamment sur les cardiopathies congénitales malformatives. Nous connaissons cependant un manque de protocoles. Un des axes importants du plan est d'essayer de publier plus de PNDS. Là aussi, un groupe de travail réfléchit sur la définition des urgences, la hiérarchisation des travaux qui constituent la bonne pratique de la prise en charge, en essayant de les organiser par maladie, mais aussi parfois par groupe de maladies, lorsque la spécificité des diagnostics est établie ainsi que la spécificité thérapeutique parce qu'au fond, la prise en charge est assez commune. Ce n'est peut être pas le cas en cardiologie mais c'est le cas pour des maladies neurologiques neuromusculaires rares.

- **Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient** atteint de maladie rare, en prévenant notamment les arrêts de commercialisation et en améliorant la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques.

Dans le domaine des maladies rares, beaucoup de ces médicaments sont utilisées hors AMM, ce qui pose des problèmes de remboursement et de sécurité puisque l'AMM est donnée dans un cadre où le bénéfice risque est clairement établi.

La loi du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, renforce la sécurité autour de la prescription hors AMM. Un paragraphe spécifique aux maladies rares rejoint les préoccupations du plan, c'est-à-dire l'identification des prescriptions nécessaires et la justification de ces prescriptions permettant leur remboursement. Une réflexion du même ordre est en cours sur les dispositifs médicaux.

- **Développer les liens entre les acteurs de la prise en charge et l'accompagnement, notamment ceux du médico-social**, en améliorant les connaissances sur les conséquences des maladies rares en termes de handicap, de retentissement sur la scolarité et la qualité de vie, mais également en répondant aux besoins de répit des personnes ayant une maladie rare et de leurs aidants ;

- **Améliorer les pratiques des professionnels de santé**, en renforçant leurs connaissances sur les maladies rares ;

- **Rendre plus accessible l'information** sur les maladies rares. Le souci du soutien aux associations qui n'a pas failli. Un appel d'offres devrait être promulgué prochainement autour de projets innovants de la part des associations, dans le domaine soit de l'information, de la prise en charge ou de l'éducation thérapeutique. Des financements seront à la clé.

S'agissant de la réalisation de cartes des maladies rares : il en existe une pour le syndrome de Marfan. Ces cartes sont finalement à ce jour peu utilisées. Elles posent un problème lorsqu'elles ne sont pas actualisées. Il y a une réflexion en cours sur la définition de nouvelles cartes, plus simples, dans la perspective du dossier médical partagé (DMP) qui devrait prochainement être mis en place.

Par ailleurs, le ministère soutient une initiative qui s'intitule Integrascal qui vise réaliser des fiches d'information sur les maladies à destinations des enseignants¹.

- **Positionner Orphanet** comme un outil de référence pour l'information et la recherche. Le site Orphanet est une initiative française de dimension internationale, multi langue, avec des fiches d'urgence. Ce site a pour particularité d'avoir organisé une codification des maladies rares, qui, nous l'espérons, deviendra la codification internationale des maladies rares permettant de toutes les référencées partout.

Axe 2 : Développer la recherche sur les Maladies Rares

4 mesures - 9 actions - 1 annexe Actualités - 1 focus

- *La Fondation maladies rares*

Des actions qui visent à :

- **Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche, en interface avec les acteurs publics et privés**, ayant pour objectif de structurer et d'harmoniser les différentes actions engagées dans le domaine de la recherche sur les maladies rares, notamment les biothérapies, les thérapies innovantes et les approches pharmacologiques. Une Fondation maladies rares² (à ce jour, un Groupement d'Intérêt Scientifique Institut des maladies rares existe, financée par le Ministère et certaines associations, devrait voir le jour tout prochainement.

- **Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et inscrire dans les programmes de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) un montant minimum dédié à la recherche sur les maladies rares ;**

- **Promouvoir le développement des essais thérapeutiques ;**

- **Favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle.**

Axe 3 : Amplifier les coopérations européennes et internationales

3 mesures - 8 actions

Des actions qui visent à :

- **Promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence ;**

- **Améliorer la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de qualité des tests**

- **Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information** sur les maladies rares, en structurant les coopérations européennes et internationales. Il y a aujourd'hui une coopération très importante : EUCERD³, est un groupe d'experts des maladies rares sur le plan européen. Un certain nombre de programmes communs ont pu voir le jour, autour des centres, des registres, des réseaux européens.

¹ en savoir+ : www.integrascal.fr

² en savoir+ : www.institutmaladiesrares.net

³ en savoir+ : www.eucerd.eu

Ce plan est donc extrêmement riche de mesures, a pour objectif de renforcer le premier plan, et d'être promoteur et structurant de l'avenir des maladies rares.

Question de la salle

Le plan permettra t-il par exemple de suivre le projet CAVEman, projet (canadien) informatique de modélisation du corps humain permettant la simulation de maladies ?

Dr Patrice DOSQUET

Ce projet n'est pas visé au plan. Ce qui est inscrit dans les actions recherche, c'est un certain nombre de travaux autour de la modélisation de maladies, notamment sur les animaux. Une partie du plan est ainsi suivie par le Ministère de la recherche.

Cela étant, ce projet peut être visé par des travaux complémentaires. Ce sera là l'un des objectifs de la Fondation : identifier tous les projets en cours et essayer de travailler en commun.

Stéphanie PARET

Nous n'avons pas fait de demande de certification en association de santé. J'ai profité de mon adhésion à l'Alliance maladies rares pour participer. Cette absence de certification est-elle un frein pour pouvoir profiter des apports de ce plan ?

Dr Patrice DOSQUET

L'Alliance Maladies Rares a été un interlocuteur privilégié pour l'élaboration du plan. Il semble important de se fédérer autour de structures regroupant plusieurs maladies connaissant un grand nombre de point commun. Il faut que tout le monde travaille ensemble.

Stéphanie PARET

Aurions-nous intérêt au sein de l'Alliance Maladies Rares à créer une fédération des maladies cardiaques héréditaires ?

Dr Patrice DOSQUET

Je ne peux pas me positionner sur cette question. Ce qui est important, ce sont les actions portées par l'Alliance ou par des fédérations plus spécifiques, mais qui seraient innovantes. Il ne s'agit pas de multiplier les interlocuteurs.

Il est important d'essayer de porter au-delà de l'information et du soutien, des projets tel l'éducation thérapeutique, le patient expert, ...

Paulette MORIN

Pour illustrer votre propos, je voudrais citer le travail de l'Alliance Maladies Rares, auprès des instituteurs et des professeurs des écoles, au travers d'une documentation avec l'histoire du petit Louis. Cette action est soutenue par le Ministère de la Santé.

Dr Philippe charron

Je voudrais revenir sur les protocoles nationaux de diagnostics et de soins, documents très importants pour permettre d'établir et de diffuser les référentiels de prise en charge. Un des problèmes auxquels nous avons été confrontés a été la lourdeur et la longueur de la démarche. Le professeur DUBOURG, qui a coordonné ce travail pour le PNDS cardiomyopathie hypertrophique, ne me démentira pas sur ce point. Vous le disiez, l'une des questions en discussion du groupe de travail chargé de l'élaboration de la nouvelle procédure est de simplifier les démarches. Pour réaliser ce protocole, nous avons eu de réelles difficultés à tenir sur la longueur de cette procédure extrêmement rigoureuse placée sous le contrôle de la Haute Autorité de Santé. En simplifiant le système, nous en

serons d'autant plus efficaces sur les résultats. Mais comment pensez-vous que l'on pourra simplifier cette procédure ?

Dr Patrice DOSQUET

La réflexion est en cours depuis très longtemps au sein de la Haute Autorité de Santé qui devrait publier un document annoncé mi-février 2012, simplifiant un peu la méthode de production, avec effectivement l'espoir que cela permettra d'en faire beaucoup plus. Le travail est quasiment terminé depuis de nombreux mois, il était retardé dans sa publication par la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament.

Lorsque l'on parle de PNDS, il y a en réalité d'autres travaux derrière : ce que l'on appelle la publication de la liste d'actes et de prestations, et puis il y a éventuellement des travaux sur les médicaments.

Il est vrai que pour les PNDS, ainsi que pour les autres recommandations de bonnes pratiques faites par les sociétés savantes avec la participation de la Haute Autorité de Santé, il a été choisi d'être très exhaustif sur la maladie, avec parfois des documents produits qui sont quasiment des manuels.

La partie du travail prenant un temps important consiste à analyser la littérature, ce temps devrait être focalisée sur les controverses diagnostiques, thérapeutiques, ...

L'idée est également de reprendre les protocoles internes existants déjà dans certains centres, pour ne pas refaire un travail déjà existant. Il faudra tester la méthode. Il y a un consensus pour que l'on tente de faire plus vite.

Stéphanie PARET

Concernant les DMP, il semblerait qu'il y ait beaucoup de retard au niveau de la mise en œuvre par les médecins ?

Dr Patrice DOSQUET

Les DMP ne sont pas visés par le plan. S'agissant des cartes d'urgence, il faut trouver un support qui puisse être actualisé et qui sera vraisemblablement le DMP.

Dans le domaine de la formation d'urgence, il y a deux outils :

- les 22 cartes du 1^{er} plan, centrées sur le soin,
- les fiches Orphanet urgence fiches maladies, sous ensemble des fiches Orphanet maladies.

L'idée, plutôt que de mettre en place un système de carte qui risque de ne pas être actualisé, est de se référer au DMP pour les données personnelles, et aux fiches urgence Orphanet pour les données professionnelles partagées.

La réflexion actuelle tend vers la création d'une carte à destination de tous, avec identification de la maladie, référence Orphanet de la maladie, avec un nombre réduit de message d'urgence (contre indication, etc, ...).

Dr Philippe CHARRON

Je voudrais terminer cette intervention en revenant sur les plateformes de séquençage pour lesquelles les arbitrages ne sont pas encore rendus. Nous sommes très intéressés de voir comment les choses vont être développées, en terme technologique, mais aussi en développement de moyens humains.

Démarches vers un plan cœur

Pr Claude LE FEUVRE

Président de la fédération française de Cardiologie (FFC)

Cette démarche, initiée par la Fédération Française de Cardiologie, mobilise aujourd'hui 22 organisations de santé concernées par les maladies cardiovasculaires (MCV).

En 2012-2013, seront lancés des États Généraux à travers la France autour de 6 grands chantiers, pour une stratégie nationale de prévention, de recherche, de prise en charge et d'accompagnement des personnes touchées ou menacées par une maladie cardiovasculaire.

On estime aujourd'hui que les maladies cardiovasculaires impliquent 400 morts par jour, soit 147 000 morts par an. Il s'agit donc bien là d'un enjeu majeur de santé publique !

Les prévisions de l'OMS ne sont pas bonnes puisque que l'on estime que ce chiffre devrait augmenter de 30% compte tenu de l'évolution de nos conditions de vie.

Par ailleurs, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les femmes et les personnes âgées de 65 ans.

Plusieurs millions de personnes sont concernées :

- 14 millions d'hypertendus
- 10 millions de Français ont trop de cholestérol
- 3 millions de diabétiques
- 66 000 décès liés au tabac

Sur un plan financier, ce sont 28 milliards d'euros de dépenses engagés par an dont 18.7 au titre des remboursements des ALD (soit 27% de l'ensemble des ALD).

Pour reprendre les propos de Monsieur Didier HOUSSIN, Directeur général de la Santé en 2010, notre démarche vise à « concevoir un plan interministériel, puisque finalement l'enjeu est là, c'est-à-dire un plan qui associerait la recherche, la santé mais aussi d'autres secteurs concernés comme l'éducation nationale, le travail, la sécurité civile... » ;

Notre premier travail a consisté à répertorier tous les plans et programmes :

- l'état de santé de la population en France-MVC, rapport 2010
- troisième plan national nutrition santé, PNNS3, 2011/2015
- plan obésité, 2010/2013
- plan national pour l'alimentation, 2010/2013
- programme offre alimentaire, 2010
- ITMO, l'institut circulation, métabolisme et nutrition, de 2009
- programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) 2008
- deuxième plan national santé environnement, PNSE2, 2009/2013
- rapport préparatoire au plan national de prévention par l'activité physique ou sportive, 2008
- deuxième plan santé au travail, PST2, 2010/2014
- plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques de 2007/2011
- deuxième plan maladies rare 2011/2014
- plan santé des jeunes à 16-25 ans 2008/2010
- plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies de 2008/2011
- plan cancer 2009/2013
- plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST, 2010/2014

- programme d'actions en faveur de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, 2005/2010
- évaluation des 100 objectifs de la loi de santé publique du 9 août 2004 rapport au conseil de la santé publique, 2010
- deuxième plan Alzheimer et maladies apparentées, 2008 /2012
- plan d'action national AVC, accidents vasculaires cérébraux, 2010 /2014
- programme de prévention des maladies cardio-vasculaires de l'assurance maladie, 2010.

Ces plans ont pour objectifs communs de réduire morbi-mortalité des maladies cardiovasculaires et l'inégalité des soins.

Quelques observations ont pu être faites :

- il existe un millefeuille de mesures: superposition et accumulation des mesures,
- les mesures sont principalement incitatives,
- il y a bien souvent un cloisonnement entre ces plans, entre les pathologies et entre institutions concernées,
- on a rarement la possibilité d'articuler les politiques en région,
- les plans comportent rarement un volet financier,
- il y a une dichotomie entre les messages de prévention et les populations à risque souvent cloisonnées, inaccessible à ces conseils de prévention,
- les expériences locales sont insuffisamment prises en compte, notamment celle des associations.

En raison de ces cloisonnements, certains aspects des MCV sont oubliés :

- répondre à l'urgence face à l'accident cardiovasculaire
- améliorer la prise en charge des personnes avant et après une MCV
- faciliter la réinsertion sociale des personnes malades
- développer la recherche sur les MCV.

De dimension nationale, cette démarche a été lancée en 2009 autour d'un Manifeste pour un Plan Cœur, signé par près d'un millier de cardiologues, et soutenu par plusieurs parlementaires.

En 2010, une table Ronde Nationale de la recherche en cardiologie a été organisée au Ministère de la santé, présidée par Monsieur Didier HOUSSIN, alors Directeur général de la santé, et s'est prononcée pour la mise en place d'un plan interministériel

En 2011, une seconde table ronde « vers un plan Cœur » fut organisée sous le patronage du ministère de la Santé, table ronde au terme de laquelle une charte d'engagement des 17 parties prenantes fut signée.

UN PROCESSUS DEMOCRATIQUE DE CONSULTATION NATIONALE : LES ÉTATS GÉNÉRAUX

Ces États Généraux sont convoqués par la Fédération Française de Cardiologie, l'Alliance du Cœur et leurs partenaires parce qu'il leur paraît urgent de mobiliser l'opinion publique sur les problèmes liés aux maladies cardiovasculaires.

A travers des débats participatifs en région, seront organisés des grands rendez-vous d'étapes et une plateforme web collaborative pour conférer à la démarche son caractère démocratique

L'objectif est de consigner la parole et les recommandations publiques dans un Livre Blanc remis officiellement afin que l'Etat prenne les mesures qui s'imposent à travers un Plan Cœur.

▪ **Les différents acteurs de ces débats participatifs en région :**

- 4 ou 5 orateurs seront choisis par les comités d'experts
- Un public constitué de 100 à 150 personnes représentant les personnes malades, les associations, les proches, les soignants, les ARS, les élus, etc.
- Des contributeurs (nationaux et locaux) invités pour faire avancer le débat et apporter leur expérience
- Les consultants en charge de l'animation

▪ **Le déroulement des débats :**

- Prise de parole des orateurs pendant ½ heure pour exposer les éléments du débat identifiés avec une vision prioritairement nationale.
- Débat participatif avec le public animé par les consultants. Les « contributeurs » invités apporteront leur expérience régionale positive ou négative afin de montrer la disparité des réalités sur le territoire.
- Synthèse des échanges par les consultants. Cette dernière sera rediscutée entre tous et servira de base à l'élaboration des recommandations pour la réalisation du Livre Blanc.

LES 6 GRANDS CHANTIERS DES ÉTATS GÉNÉRAUX

1. Répondre à l'urgence face à l'accident cardiovasculaire LYON - 6 MARS 2012

- Comment sensibiliser la population aux urgences cardiovasculaires ?
- Comment accroître le recours au 15 pour les urgences ?
- Comment optimiser et sécuriser la prise en charge du patient jusqu'à son terme ?
- Comment rendre accessibles les défibrillateurs ?

2. Améliorer le suivi au cours d'une maladie cardiovasculaire NIMES - 7 JUIN 2012

- Comment structurer les filières de soins (convalescence, réadaptation, soins à domicile, soins palliatifs, etc.) ?
- Comment évaluer et modéliser les programmes d'éducation thérapeutique existants dans le domaine des MCV ?
- Comment conjuguer Rééducation et Prévention ?
- Comment mieux prendre en charge les séquelles des personnes ayant été victimes d'un AVC : crises d'épilepsie, bouffées délirantes, agressivité, etc. ?
- Le suivi des personnes âgées pose-t-il une question spécifique ?

3. Les femmes ou « les grandes oubliées » LILLE - 27 SEPTEMBRE 2012

- Comment les femmes peuvent-elles se sentir concernées par les maladies cardiovasculaires ?
- Comment les soignants prennent-ils en compte les facteurs de risque comportementaux habituellement attribués aux hommes (tabac, alcool, etc.) ?

4. La recherche en cardiologie - NANTES

- Comment améliorer la coordination entre la recherche fondamentale, recherche clinique à visée diagnostique ou préventive, physiopathologie, etc.?
- Face au manque de moyens financiers et humains : quelle structuration pour la recherche dans l'avenir ?
- Quelle réflexion éthique dans le domaine des MCV (conciliation progrès médical, vieillissement de la population, financement de l'innovation)

5. La réinsertion sociale des personnes malades - BORDEAUX

- Comment assurer le suivi médico-social des personnes dépendantes et de leurs proches
- De l'hôpital au domicile, comment initier et/ou développer la notion de travail en réseau autour de la personne malade ?

6. La prévention et le principe de réalité - STRASBOURG

- Comment inciter à la création et au développement de consultations dédiées à la prévention ?
- Comment faire face aux contradictions entre les normes comportementales recommandées, les incitations de la société de consommation et les risques environnementaux?
- Comment les politiques de prévention peuvent-elles mieux s'adresser à leurs cibles prioritaires : les publics défavorisés ?
- Comment financer la prévention ?

Je vous invite à vous déplacer pour assister à l'un de ces débats, afin que la voix des maladies cardiaques héréditaires soit entendue.

Les points clés de notre démarche sont les suivants :

- L'engagement de l'ensemble des parties prenantes concernées par les MCV,
- Une alliance réelle ente personnes malades, associations et professionnels,
- Une étude préalable des différents plans de santé publique, avec l'objectif de ne pas se cantonner qu'aux questions sanitaires,
- Une démarche participative avec 6 débats en région afin d'associer les personnes malades ou menacées par une MCV, le grand public, les acteurs institutionnels et les élus,
- Une ambition forte: être utile à la collectivité et formuler des propositions concrètes.

Question de la salle

La question de la gestion et de la prévention du stress ne semble pas abordée alors qu'elle joue un rôle déterminant dans les maladies cardiaques.

Pr Claude LE FEUVRE

Rien n'est écrit, puisque les débats ne sont pas intervenus. Je vous invite à aborder cette question dans le cadre des débats de Strasbourg. Cela, la FFC est très sensible à ce sujet, notre dernière plaquette d'information porte justement le stress.

Dr Philippe CHARRON

Les associations de patients ont souhaité que soient aujourd'hui évoqués les états d'avancement de la recherche au travers de travaux récents en la matière.

On ne pourra bien évidemment pas être exhaustif dans le cadre de cette session, nous avons donc choisi quelques illustrations intéressantes quant à l'évolution des connaissances des maladies cardiaques héréditaires.

Les maladies cardiaques héréditaires :
focus sur l'actualité et la recherche.

Pr Olivier DUBOURG : cardiomyopathie hypertrophique
CHU Ambroise Paré

On vous a beaucoup parlé du PNDS relatif à la cardiomyopathie hypertrophique, le voici. Une publication américaine a répondu en écho à ce document en reprenant un certain nombre de ses recommandations. Nous avons eu beaucoup de difficultés à le rédiger, il est aujourd'hui disponible sur notre site. Il faut savoir que certains centres de référence ont abandonné l'écriture de ces protocoles en raison de leur lourdeur. Nous avons fait remonter ces informations auprès du ministère afin que des modifications soient apportées.

Plusieurs points ont été mis en exergue au travers de ce PNDS, dont :

- l'intérêt de reconstituer l'histoire naturelle des familles,
- l'intérêt d'un suivi régulier,
- le recours à des examens complémentaires et plus spécialement à l'imagerie : un certain nombre d'examens est réalisée de façon banale par les généralistes ou les cardiologues tel l'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque, l'épreuve d'efforts, le holter. L'IRM est un examen tout à fait particulier et intéressant parce qu'il est non irradiant et qu'il permet une observation d'une précision révolutionnaire. Des zones de fibrose révélées par un liquide de contraste sous IRM sont actuellement étudiées pour déterminer si elles peuvent être prédictives de trouble du rythme ventriculaire.
- le recours à l'alcoolisation coronaire : il s'agit d'un traitement non médicamenteux des cardiomyopathies hypertrophiques, consistant à supprimer l'hypertrophie sous les sigmoïdes aortiques en déclenchant un infarctus pour réduire la zone hypertrophiée par alcoolisation coronaire, en évitant ainsi la chirurgie. Les indications sont réduites aux centres de référence et compétence, sur des cas résistants aux traitements.
- l'évaluation des risques dans le cadre de la pratique sportive.

Pr Vincent PROBST

Comment utiliser les informations recueillies dans le cadre de l'IRM ?

Pr Olivier DUBOURG

Aucune étude ne montre qu'on peut mettre en place un défibrillateur sur la seule présence de fibrose.

Dr Philippe CHARRON

Je pense que la présence de fibrose doit constituer un critère supplémentaire, dans un profil de risque intermédiaire, avec quelques éléments de gravités, mais non suffisants pour franchir le pas vers l'implantation d'un défibrillateur. La valeur prédictive de la fibrose vis-à-vis du risque rythmique disparaît en effet en analyse multivariée.

Question de la salle

Quels sont les critères de gravité exprimant une nécessité d'implanter un défibrillateur :

- la chute tensionnelle ou une réponse plate lors d'une épreuve d'effort,
- des antécédents de mort subite et/ou des syncopes lors d'efforts,
- des palpitations correspondant à des troubles ventriculaires très importants,
- une hypertrophie myocardique de plus de 30mm sur l'échographie ou l'IRM,
- d'autres critères : certains gènes, le nombre de mort subite dans la famille, des douleurs thoraciques, des troubles du rythme auriculaire.

Il faut parfois tenir compte d'éléments tout à fait particulier, notamment en présence d'un seul critère très important.

Pr Vincent PROBST

Il y a un point important à souligner : dans toutes ces pathologies, on peut maintenant définir un risque au niveau d'une population, mais on peut difficilement le faire à l'échelle individuel.

Question de la salle

Pensez vous que l'on puisse guérir cette maladie ?

Pr Olivier DUBOURG

Dans une majorité des cas, la maladie est héréditaire : il faudrait donc passer par un traitement génétique. La CMH est présentée comme une maladie grave et mortelle. Or, rappelons que dans la majorité des cas, les malades ne sont pas atteints des formes les plus graves, et sont donc sans risque de mort subite.

Il n'y a pas encore de PNDS pour le syndrome du QTLong, le ministère considérant qu'il existe déjà un PNDS pour les troubles du rythme ventriculaires graves mettant en jeu le pronostic vital, utilisable en la matière bien qu'il manque toutes les spécificités génétiques propres au QT Long.

Une des importantes difficultés de ce syndrome est d'en faire le diagnostic. Lorsque l'on est en présence d'un marqueur très anormal (allongement de l'intervalle QT sur un ECG) et d'une complication clinique qui est la syncope par trouble du rythme ventriculaire, on est à peu près certain du diagnostic. Par contre, lorsque le marqueur est un peu anormal avec des syncopes un peu atypiques sur le plan clinique, et que l'on n'a pas de marqueurs génétiques, le diagnostic peut être difficile.

- Plusieurs travaux ont été publiés cette année, sur l'intérêt de faire des épreuves d'effort, examen qui n'est pas à ce jour considéré comme un examen de routine classique dans le diagnostic du QTLong, notamment un papier américain concernant une petite population génotypée, pour laquelle il y a avait donc une certitude dans le diagnostic. Il est décrit que l'analyse de l'intervalle QT dans les 4 minutes suivant l'arrêt de l'épreuve d'effort peut permettre d'identifier le génotype en cause : lorsque l'intervalle est allongé, soit plus de 445 ms, la probabilité d'un syndrome du QTLong est très forte, de plus, dans la première minute après l'arrêt de l'effort, lorsque l'intervalle s'allonge très fortement, on est souvent en présence d'un QTL1, lorsque l'intervalle est modérément allongé, on est plus souvent en présence d'un QTL2. Ce travail a été validé sur une population d'apparentés. Il semblerait donc que cet examen doive être étendu au diagnostic des formes frustrées, lorsque l'on a pas de diagnostic certain et que l'on est dans attente des résultats des tests génétiques.

- Un autre travail intéressant a constitué à analyser une population génotypée pour stratifier le risque. Pour les patients présentant un intervalle QT modérément allongé, voir quasiment normal, la question se pose de savoir s'ils présentent un risque similaire à celui des patients présentant un intervalle QT plus long. Or, pour les patients présentant un intervalle normal, la nature de la mutation et l'effet sur l'anomalie électrophysiologique qui en découle sont beaucoup plus importants en cas d'anomalie transmembranaire. Il semblerait que lorsque la mutation siège dans la partie importante et fonctionnelle du canal qui est altéré, un intervalle QT normal implique un point de stratification de risque important alors que lorsque l'intervalle est allongé, la nature de la mutation est un peu moins importante par rapport au risque.

Pour une mutation positive sur un patient présentant un intervalle QT dit normal, le risque, sur 40 ans, de présenter un événement cardiaque significatif important est de 4%, par rapport aux populations témoins présentant un intervalle QT normal sans mutation normale, pour laquelle le risque, sur 40 ans, de présenter un événement cardiaque significatif important est de 0.4%, ce risque étant portée à 15% par an pour la population présentant une mutation identifiée et un intervalle QT allongé. Dans toutes ces études, on retrouve à chaque fois l'effet positif de la prévention de la mort subite, les bêtabloquants.

On s'appuie donc beaucoup sur les résultats et la nature des anomalies génétiques lorsque l'on est dans une famille pour lesquels il existe un syndrome du QTLong congénital avec un intervalle QT dit normal. Le poids des facteurs cliniques est beaucoup plus important lorsque l'intervalle QT est franchement allongé avec la durée de l'intervalle QT en elle-même, pour le sexe féminin de plus de 12 ans.

- Un autre travail intéressant a porté sur le risque de syndrome de QTLong chez la femme ménopausée. Rappelons que pour les formes LQT1, le risque diminue avec l'âge, de même pour les formes LQT2 chez les hommes. Mais pour les femmes atteintes d'une forme LQT2, le risque croît au moment de la ménopause, puis après la ménopause. Malheureusement, ce risque n'est pas prévenu par la prescription d'un traitement hormonal substitutif.

- Enfin, nous avons repris une étude multicentrique, s'agissant de patients pour lesquels une indication d'implantation d'un défibrillateur a été prise en raison de la gravité des symptômes résistants aux bêtabloquants ou pour les formes très graves pour lesquels on estime qu'il y a un risque vital important mal prévenu par les bêtabloquants. Il y a des inconvénients à l'implantation d'un défibrillateur, particulièrement chez les sujets jeunes. Nous avons donc regroupé plusieurs registres pour étudier quels étaient les patients ayant bénéficié de l'implantation d'un défibrillateur. Nous avons pu constater une prédominance féminine, avec disparité des formes génétiques. Nous avons une surreprésentation LQT3 alors qu'il s'agit de la forme la plus rare (5% des cas). Il s'agissait d'implantations en prévention primaire, sans accident cardiologique initial, avec un traitement bêtabloquant peu prescrit. 91% des patients étaient symptomatiques mais 45% des LQT3 ne l'étaient pas.

Pr Philippe CHEVALIER

Quelles peuvent être les perspectives à venir pour le syndrome du QTLong ?

Dr Isabelle Denjoy

Il faut multiplier les examens pour affiner au mieux le risque. Au niveau de la biologie moléculaire, les diagnostics génétiques vont être optimisés grâce aux plateformes de séquençage à haut débit. L'avenir, c'est l'identification des marqueurs de risque comme facteur modulant sur un plan génétique et sur un plan biologique l'effet de la mutation sur l'électrocardiogramme et sur la survenue des troubles du rythme.

Question de la salle

Disposera-t-on dans l'avenir de médicaments sous forme d'implant, ce qui permettra de prévenir les oublis ?

Dr Isabelle Denjoy

Il s'agit certainement d'une solution d'avenir mais il existe un problème de conception, de fabrication pour une population tout à fait restreinte.

Pr Vincent PROBST

Les industriels travaillent déjà sur ces formes d'administration permanentes du médicament, bien au-delà de l'insuline.

Question de la salle

Quel doit être le suivi de la femme enceinte ?

Dr Isabelle Denjoy

Il ne faut jamais arrêter les bêtabloquants pendant la grossesse, ni durant la période post-partum.

Différents travaux ont été publiés au sujet du risque pendant la grossesse : durant cette période, il y a un équilibre hormonal qui limite le risque. Par contre, pendant

l'accouchement, et les 3 ou 4 mois qui suivent, le risque est accru. Le suivi doit être très régulier. Les compensations se font souvent sous forme d'orages rythmiques : il faut tout de suite être hospitalisé en réanimation, parfois dans des cas extrêmes, on endort la patiente en attendant que l'orage rythmique se calme.

Il est donc très fortement conseillé d'accoucher dans une maternité niveau III, à la fois pour le bébé, et la maman. Du fait des bêtabloquant, les nouveaux nés sont parfois plus petits et ont besoin d'une prise en charge néonatale. Il convient donc d'anticiper auprès de l'obstétricien : il faut bien tout préparé en amont pour qu'il n'y ait pas de souci pour que l'accouchement reste le naturel possible.

Il s'agit d'une des causes principales d'insuffisance cardiaque. Touchant bien souvent des sujets jeunes, il s'agit également de la première indication de transplantation cardiaque, devant l'infarctus.

La maladie est caractérisée par une dilation du ventricule gauche avec une contraction du muscle cardiaque qui est altérée. Le diagnostic suppose d'avoir préalablement écarté les autres causes communes comme l'infarctus. Les complications sont très voisines de l'insuffisance cardiaque au sens large, avec un traitement pratiquement similaire. Les formes familiales représentent à peu près 30 % des malades.

Il y a quelques avancées importantes, parfois très importantes, notamment relatives à la compréhension des causes de la maladie.

Dans 70 % des cas, la cause n'est pas familiale, les cas sporadiques de cardiomyopathie dilatée relève d'une origine dite multifactorielle, à la fois environnementale, à la fois génétique.

- Nous progressons dans la connaissance de ces facteurs génétiques de susceptibilité. Notre étude menée en collaboration avec l'équipe de François CAMBIEN a consisté à procéder au premier criblage du génome entier sur une population de 2000 patients atteints de cardiomyopathie dilatée dite sporadique, et 2000 contrôles. Cette étude a abouti à l'identification de deux polymorphismes génétiques⁴ très fortement associés à la maladie. Les analyses ont permis de confirmer le rôle d'interaction possible de deux gènes (BAG3 et HSPB7) dans un mécanisme qui n'était pas mis en avant jusqu'à présent dans la cardiomyopathie dilatée : ils pourraient jouer un rôle dans l'autophagie⁵. Cette étude illustre des avancées qui nous permettent d'identifier les facteurs de risques et de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques possibles. Nous progressons dans la compréhension des choses.

- De la même façon, dans les formes familiales, génétiques proprement dites de cardiomyopathie dilatée, de nombreux gènes ont été identifiés, notamment le gène de la myopalladine (MYPN). Un travail en cours mené par l'équipe d'Éric VILLARD porte sur l'étude d'un modèle animal de ces mutations. Pour observer plus en détail les mécanismes par lesquels les mutations aboutissent à la maladie, une mutation identifiée sur l'homme a été introduite sur des souris. Les explorations sont en cours. Il s'agit d'un projet, je souligne au passage, financièrement soutenu par une dotation de la Ligue contre la Cardiomyopathie.

- Un autre exemple de meilleure connaissance des causes de la maladie peut être donné à propos de la cardiomyopathie du péripartum. On quitte la génétique, pour aborder un cas très particulier de cardiomyopathie dilatée apparaissant à l'occasion d'une grossesse. Jusqu'à présent, les causes de la maladie étaient vraiment obscures mais depuis quelques années, nous progressons beaucoup notamment grâce au travail d'équipes sud africaine et allemande, qui ont mis en évidence le rôle de l'hormone prolactine, hormone de lactation chez la femme. Il apparaît que le stress oxydatif⁶, augmenté à l'occasion de la grossesse,

⁴ Coexistence de plusieurs versions d'un même gène

⁵ Dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes

⁶ Agression des constituants de la cellule dûe aux radicaux libres

va cliver cette molécule de la prolactine et être responsable d'apoptose⁷ suivie d'une inflammation aboutissant au développement de la cardiomyopathie dilatée. Ce processus a été validé sur des modèles animaux. Or, certains médicaments peuvent bloquer la production de prolactine : la bromocriptine (médicaments du type Parlodel®). Chez l'animal, ce médicament va considérablement améliorer l'évolution de la maladie. Récemment, une petite étude pilote va dans ce sens avec l'utilisation de la bromocriptine chez des patientes qui sont diagnostiquées à l'occasion de la grossesse et chez qui on arrive à traiter finalement très bien la maladie dans ce contexte particulier. Dans un domaine voisin de cette pathologie, un projet qui a été récemment soutenu par la Ligue pour progresser dans la prise en charge de la cardiomyopathie du péripartum, projet conduit par Marie France SERONDE au CHU de BESANCON.

- Beaucoup de travaux portent sur l'amélioration du diagnostic et la meilleure prédiction du risque, notamment sur le plan génétique dans les formes familiales de cardiomyopathies dilatées et dans les maladies cardiaques au sens large. L'arrivée de nouvelles technologies qui va profondément modifier la façon dont la recherche de mutation se fait avec la perspective de pouvoir utiliser ces technologies en diagnostic, et pas seulement en recherche. Pascale RICHARD développe aujourd'hui cette technologie sur le site avec l'analyse de 65 gènes impliqués dans des maladies cardiaques héréditaires (concernant les cardiomyopathies et les troubles du rythme). Il faudra beaucoup de mise au point et d'analyse avant de savoir si on peut l'utiliser dans le diagnostic de routine. L'intérêt est qu'il s'agit d'une technique permettant d'analyser simultanément ces différents gènes et non les uns après les autres, ce qui permet d'avoir des résultats beaucoup plus rapides, si on passe l'étape de l'analyse bio statistique derrière, avec un coût réduit. Il s'agit d'une technique en cours d'évaluation mais qui laisse espérer des progrès importants dans le diagnostic génétique. Le projet du Docteur RICHARD a été en partie soutenu par une dotation de la Ligue contre la Cardiomyopathie.

- Dans les marqueurs de risques, on s'intéresse pour la cardiomyopathie dilatée à l'I.R.M., imagerie par résonance magnétique nucléaire. Une étude montre que la présence de rehaussement tardif⁸ est associée, dans cette étude préliminaire, aux complications ultérieures de la maladie, et permettrait donc de mieux identifier les sous-groupes à risque et de mieux identifier les candidats au défibrillateur par exemple. Ce sont des données préliminaires et les choses demandent à être évaluées de façon plus approfondie. C'est notamment un des objectifs d'une étude nationale (PHCR) qui va débiter très prochainement portant sur l'I.R.M. dans la cardiomyopathie dilatée et coordonnée par l'équipe du Professeur JACQUIER du CHU de Marseille.

- Plusieurs études tentent de mieux identifier les patients ayant besoin de défibrillateur. Dans une forme génétique très particulière de cardiomyopathie liée à des mutations du gène de la lamine. Une étude faite sur la base d'un registre européen réunissant 269 porteurs de mutation dans ce gène précis, nous a permis d'identifier quatre facteurs de risques qui prédisent des complications rythmiques importantes :

- une tachycardie ventriculaire non soutenue et qui passe parfois inaperçue,
- une fraction d'éjection du ventricule gauche qui baisse à moins de 45 %,
- le sexe masculin,
- une mutation de type tronquante.

La combinaison de ces facteurs permet de prévenir ce risque et nous aide à déterminer à quel stade de la maladie l'implantation d'un défibrillateur doit être proposée.

⁷ Mort cellulaire

⁸ Fibrose dans le myocarde

- Mieux traiter la maladie est bien évidemment un des nos objectifs majeurs. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque au sens large (dont la cardiomyopathie dilatée), une des avancées récentes est l'apparition d'une nouvelle classe de médicaments : l'ivabradine. Une étude SHIFT portant sur plus de 6500 patients a été menée, à laquelle le Professeur KOMAJDA a pu participer pour notre site. Ce médicament récent est très particulier car il inhibe un courant responsable de la fréquence cardiaque. Ce médicament ralentit la fréquence cardiaque, sans action directe sur le muscle cardiaque. On observe qu'avec ce médicament, les patients évoluent vers un taux de complications bien moindre (-18 % de complications). Le médicament améliore en outre la qualité de vie des patients. On observe également une amélioration des données de remodelage du ventricule gauche, du volume et de la fraction d'éjection par exemple.

- Parfois, le progrès peut venir d'un médicament ancien qui a été validé dans une phase évoluée de la maladie, mais que l'on peut proposer dans une phase précoce. C'est l'objet de l'étude pilote européenne (PRECARDIA) qui a commencé en décembre 2011, que nous coordonnons. Cette étude a pour but de proposer, dans les formes familiales génétiques de cardiomyopathies dilatées, aux apparentés qui ont la mutation mais qui n'ont pas encore développé la cardiomyopathie (leur muscle cardiaque fonctionne bien), un inhibiteur d'enzymes de conversion qui a fait ses preuves dans un stade plus avancé (versus placebo), pour tenter de déterminer si le médicament peut retarder ou prévenir l'apparition de la cardiomyopathie dans ses formes familiales. L'étude ne fait que commencer, elle va durer un certain nombre d'années et il faudra être patient pour avoir des résultats.

- Au-delà du traitement médicamenteux, dans les formes les plus sévères, des progrès constants sont réalisés dans l'assistance ventriculaire avec différents systèmes de pompes qui permettent de suppléer une défaillance transitoire ou prolongée du coeur, souvent en attente de transplantations cardiaques ou simplement pour passer un cap d'une défaillance aiguë. Un article sous presse d'un registre français, avec comme premier auteur le Professeur KIRSCH de la Pitié-Salpêtrière, a évalué et comparé les résultats de trois systèmes d'assistance cardiaque sur une série de 383 patients :

- avec une assistance essentiellement externe pompe à l'extérieur,
- avec des systèmes intermédiaires en partie implantable,
- et des systèmes de coeur totalement artificiel totalement implantable.

Ces trois techniques semblent avoir une efficacité assez comparable, avec un peu moins d'AVC avec le coeur totalement artificiel. Les patients sont restés en moyenne sous assistance durant une période 83 jours.

- Enfin, un dernier projet rentre en application dans son évaluation, la thérapie génique, qui vous le savez, est utilisée dans différentes maladies depuis quelques années, avec des hauts et des bas. Dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, l'équipe de New York de Roger HAJJAR a beaucoup travaillé chez l'animal, notamment pour valider l'intérêt de la thérapie génique dans l'insuffisance cardiaque avec l'utilisation d'un gène qui va produire de la protéine SERCA2A, qui recapte du calcium dans le réticulum sarcoplasmique⁹. Ce rôle est tout à fait majeur dans la contraction des cellules cardiaques et a obtenu un succès important chez l'animal. Les essais sont aujourd'hui conduits chez l'homme, avec une première publication l'an dernier (Etude CUPID), montrant des résultats constants tout à fait intéressants. Dans la continuité de ce travail à la Pitié-Salpêtrière, Jean-Sébastien HULOT coordonne un travail avec des patients qui vont être recrutés dans les prochains mois de façon à poursuivre l'évaluation de cette stratégie pour essayer de suppléer au muscle cardiaque déficient.

⁹ Réseau permettant la contraction musculaire par libération de calcium

Question de la salle

L' Ivabradine remplace-t-elle les bêtabloquants ?

Dr Philippe CHARRON

L'Ivabradine ne remplace pas les autres médicaments. Les médicaments de base du patient restent les inhibiteurs d'enzymes de conversion et les bêtabloquants. C'est un médicament que l'on peut proposer en plus, ou parfois en cas de contre-indication ou d'effets secondaires qui obligent à l'arrêt du bêtabloquant. On garde en première approche les classes médicamenteuses qui ont fait la preuve de leur efficacité.

Question de la salle

Qu'est ce que la thérapie génique ?

Dr Philippe CHARRON

Chez l'homme, la thérapie génique consiste à introduire un gène au cours d'une coronarographie, par l'intermédiaire d'un vecteur, lequel va ensuite finalement pénétrer dans les cellules cardiaques et va permettre à la machinerie de la cellule de fabriquer de la protéine, en l'occurrence la SERCA2A qui est une protéine qui se trouve être déficiente dans l'insuffisance cardiaque. C'est une façon de provoquer une fabrication supplémentaire de cette protéine par les cellules, pour permettre un recaptage correcte du calcium, et ainsi faire en sorte que le calcium puisse mieux circuler pour venir se fixer sur les fibres myocardiques et permettre une contraction efficace. Selon les vecteurs utilisés, les résultats préliminaires montrent un effet persistant assez prolongé. La question se pose de savoir s'il faut refaire une injection de temps en temps. Pour le moment, l'efficacité à court terme et à moyen terme semble intéressante.

Question de la salle

Cette thérapie génique sera-t-elle utilisable dans les cas de laminopathies ?

Dr Philippe CHARRON

La protéine SERCA2A est une protéine déficiente dans la plupart des cas d'insuffisances cardiaques. Ce n'est pas spécifique d'une cause précise d'insuffisance cardiaque. Cette stratégie est donc susceptible d'être proposée à quelqu'un qui a de l'insuffisance cardiaque, quelle que soit sa mutation dans le gène sous-jacent. Après, c'est une étude d'évaluation qu'il conviendra de faire sur un petit nombre de patients pour voir l'efficacité. Nous en sommes vraiment à une phase d'évaluation des recherches avant de pouvoir la proposer de façon plus large.

Stéphanie PARET

Pour le QTLong, où en est t-on en terme de thérapie génique ?

Dr Isabelle DENJOY

On cherche toujours le vecteur pour arriver à transporter la protéine.

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène

La DVDA est une cardiomyopathie qui touche principalement le ventricule droit et qui est caractérisée par l'apparition de zones de fibrose et d'un filtre graisseux. C'est une maladie dont le diagnostic reste relativement difficile parce qu'il ne résulte pas d'un seul examen, mais repose sur un certain nombre de critères. Un groupe de travail a récemment proposé de nouveaux critères pour permettre d'améliorer le diagnostic de cette maladie, en particulier chez les apparentés dans les familles.

Les principales complications sont les troubles du rythme ventriculaire, les tachycardies ventriculaires, les extrasystoles, mais aussi la mort subite. C'est une cause importante de mort subite chez les jeunes hommes et chez les sportifs. La DVDA peut parfois, dans des cas relativement rares, aboutir à une insuffisance cardiaque.

Une des principales difficultés dans cette maladie est l'évaluation du risque rythmique, tout au long des différentes phases de la maladie car il n'y a pas vraiment de corrélation entre l'étendue de la maladie et le risque rythmique.

Les enjeux de la recherche dans cette maladie sont :

- d'identifier les causes génétiques non connues de la maladie,
- d'améliorer le dépistage de la maladie dans ses formes précoces et peu symptomatiques car il existe toujours un risque de mort subite,
- mieux prédire le risque rythmique,
- mieux comprendre le mécanisme des mutations.

Au niveau de la génétique, la maladie est familiale dans 50 % des cas. Récemment, des mutations ont été identifiées pour des gènes codant les composants du desmosome cardiaque. Cette mutation semble être rencontrée dans environ un cas sur deux. D'autres mutations ont également été identifiées, mais ce sont des cas beaucoup plus rares. La pénétrance est incomplète, mais elle semble plus importante chez l'homme.

Il existe au niveau de la génétique une hétérogénéité assez importante dans la plupart des mutations. Ce sont des mutations privées et plusieurs mécanismes semblent associés. De plus, pour environ 20 % des variants identifiés, on ne sait pas vraiment si ce sont vraiment des mutations ou de simples polymorphismes ne causant pas la maladie. Un axe de recherche vise actuellement à mieux comprendre les variants identifiés pour savoir si ce sont des mutations.

Le desmosome est une espèce de bouton pression qui permet l'adhésion des cellules les unes aux autres. Il est démontré que, dans cette maladie, les patients porteurs de cette mutation présentent une altération de la structure du desmosome qui aboutit à des défauts d'adhésion entre les cellules.

- Les enjeux actuels de la recherche en génétique consistent à identifier de nouveaux gènes impliqués. Récemment, plusieurs gènes ont été identifiés dans des cas de dysplasie atypique (desmine, titine, lamine). Le réel espoir repose sur les techniques de séquençage à haut débit, qui permettent de séquencer assez rapidement le génome entier d'un individu.

- Un autre enjeu de la recherche en génétique est d'identifier certains gènes dont les mutations sont associées à des formes sévères ou à un risque rythmique plus important. Il s'agit d'un enjeu important dans la recherche génétique. Des travaux récents de notre équipe ont permis de montrer que la présence de mutations multiples (dans 10 à 15% des cas, deux mutations sont identifiées), les formes développées semblent plus graves.

Certains gènes semblent associés à un risque plus important, à des formes plus sévères, en particulier les mutations de la Desmoglein 2 (DSG2) : ce ne sont que des études préliminaires et nous avons besoin de faire des études complémentaires sur un plus grand nombre de patients pour confirmer ces données.

- Les enjeux de la recherche sont également de mieux comprendre les mécanismes depuis la mutation jusqu'à la maladie. Les travaux réalisés à l'heure actuelle cherchent à mieux comprendre le mécanisme de la tachycardie ventriculaire et de la mort subite. La plupart des tachycardies ventriculaires sont dues à des circuits de macros réentrée liées à des zones de conduction lente dues à la fibrose du cœur. D'autres travaux ont permis de montrer, chez les patients présentant des mutations, des défauts au niveau des petites protéines permettant la conduction électrique, le défaut de conduction favorisant la mort subite et les troubles du rythme, ainsi qu'un remodelage des certains canaux sodiques ayant un rôle important dans la fonction électrique de la cellule.

Si plusieurs travaux, dont ceux de notre équipe à l'INSERM, ont permis de démontrer que les protéines du desmosome sont des protéines clés de la maladie, car diminuées chez les patients porteurs de DVDA, le rôle de la diminution de cette protéine dans la mort des myocytes et la formation d'un tissu fibreux adipeux reste méconnu et nos recherches sont très actives dans le domaine.

- Un autre enjeu est le dépistage des apparentés, qui est très important pour prévenir les complications de la maladie, notamment s'agissant des restrictions sportives ou de la mise en place de traitements bêtabloquants. Le dépistage des apparentés est recommandé dès l'âge de 10-12 ans.

Le syndrome de Brugada

Le syndrome est caractérisé par un aspect très particulier du décalage au niveau du segment ST. Plusieurs formes existent : la forme de type 1 permet de faire le diagnostic. Sinon, le diagnostic peut se faire par des manoeuvres de provocation médicamenteuse lorsque que l'on a de formes électrocardiographiques moins importantes. Il n'y a habituellement pas d'atteinte morphologique au niveau cardiaque, même si l'on a parfois rencontré des formes "frontières" entre la dysplasie et le syndrome de Brugada.

Les complications sont principalement les syncopes et la mort subite, particulièrement chez l'homme et surtout la nuit en période de repos.

Au niveau de la génétique, la maladie est familiale d'environ 2 cas sur 3. Il y a beaucoup de progrès à faire car une mutation est identifiée dans seulement 1 cas sur 4 et cette mutation concerne le gène codant pour le canal sodique.

- Les enjeux actuels sont de mieux comprendre les causes et les mécanismes de la maladie. A ce sujet, un article assez extraordinaire, récemment publié, permet de mieux comprendre les mécanismes du syndrome de Brugada. Il s'agit d'une étude par mapping électrophysiologique des potentiels électrocardiographiques du ventricule droit chez les

patients porteur d'un syndrome de Brugada. Il est apparu des potentiels extrêmement anormaux au niveau de la partie haute du ventricule droit, au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit. En faisant une ablation de cette structure, il a été observé une disparition du syndrome sur l'électrocardiogramme.

Cette article remet beaucoup de choses en question, en particulier la causalité directe des mutations des gènes du canal sodique puisque finalement, il y aurait une anomalie morphologique présente au niveau du ventricule droit. Les mutations du canal sodique seraient des chaînes de susceptibilité sans être la cause directe de la maladie.

- Et puis un enjeu actuel de la recherche est d'évaluer le risque rythmique. Plusieurs études ont permis de mieux identifier les facteurs de risques de mort subite chez les patients. Le fait d'avoir un syndrome de type 1 spontané, d'avoir présenté des syncopes, sont des facteurs importants de mort subite. Le fait d'être porteur d'une mutation du gène *SNC5A* serait également un facteur de risque important. L'intérêt de la stimulation ventriculaire programmée? dans cette évaluation du risque rythmique? semble diminuer au fur et à mesure des années.

Au niveau des traitements, le défibrillateur est le traitement qui permet de diminuer le risque de mort subite, mais il faut bien identifier les patients chez qui le traitement peut être proposé. D'autres alternatives par radiofréquence ou par traitements médicamenteux tels la kinédine sont en cours d'évaluation.

- Les enjeux du dépistage, en particulier chez les apparentés, restent assez limités dans ce domaine, mais l'intérêt est toujours aussi important pour pouvoir appliquer les mesures de prévention, en particulier l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre ou la pratique du sport de compétition.

Question de la salle

Y-a-t-il des études portant sur le rapport entre les facteurs génétiques et la pollution ?

Dr Estelle GANDJBAKHCH

A ma connaissance non, il n'y a pas d'étude sur cette mise en relation.

Question de la salle

Quelle était la durée du suivi dans l'étude évoquée ?

Dr Estelle GANDJBAKHCH

Cette étude concernait des patients ayant des orages rythmiques à répétition. Le suivi a été de 6 mois à 1 an. Ce serait intéressant de voir, sur le long terme, comment évoluent les électrocardiogrammes.

Pr Vincent PROBST

Il faut garder à l'esprit que ce n'est pas parce que le syndrome n'est pas visible sur l'électrocardiogramme, à un moment donné, que le statut génétique de l'individu est modifié. On sait que l'expression du syndrome est très variable d'un moment à un autre.

Par ailleurs, lorsque l'on fait cette ablation, on sait que l'on va supprimer un élément déclencheur des orages rythmiques, sachant que ces accidents rythmiques résultent d'un ensemble de facteurs.

Pour la dysplasie, l'ablation par radiofréquence fonctionne bien, mais malheureusement à court terme car la maladie est beaucoup plus générale : on traite un endroit, et le problème ressurgit, quelque temps après, à côté, et ainsi de suite.

Pour le moment, nous n'avons pas le recul suffisant pour le syndrome de Brugada. Rappelons que cette étude porte sur des patients souffrant d'orages rythmiques, cette solution ne peut être envisagée, à ce jour, en prévention primaire à la place d'un défibrillateur ou d'un autre traitement.

Dr Estelle GANDJBAKHCH

Il faut en effet souligner que ces maladies sont évolutives et que les ablations, dont nous avons fait état, ne sont pas des techniques sans risque. Elles sont donc réservées à des patients qui font des orages rythmiques ou qui ont des tachycardies, et que l'on n'arrive pas à maîtriser avec le traitement médical.

Les séries uniquement pédiatriques sont assez rares.

- Une d'entre elles concerne une pathologie rare touchant les enfants, du nom de tachycardie ventriculaire catécholergique. Les événements rythmiques sont caractérisés à l'effort et sont reproductifs par des épreuves d'effort.

Il existe une centaine de cas en France. Il s'agit d'une maladie grave puisqu'un tiers des malades sont symptomatiques malgré un traitement par bêtabloquants, à plus forte dose que pour le traitement du QTLong. A 8 ans, un tiers des malades fait encore des événements rythmiques graves. Il faut noter que les apparentés ou les personnes asymptomatiques, ayant la mutation génétique sans avoir jamais fait d'événement rythmique à l'effort, ont le même risque que le propositus¹⁰.

Dans cette série, nous avons étudié les familles asymptomatiques apparentées : 67 patients ont ainsi fait des épreuves d'effort ainsi qu'un test génétique. Les patients ayant une épreuve d'effort positive sont plus souvent positifs en génétique. Parmi les génotypés, atteints, 7 sur 16 ont une épreuve d'effort positive. Ceux qui sont génotypés avec une épreuve d'effort négative font également des événements cardiaques.

Les recommandations sont donc de faire des épreuves d'effort à tous les apparentés. Lorsque l'épreuve d'effort est positive, il faut absolument traiter. Lorsque l'épreuve d'effort est négative, avec un test génétique positif, le traitement par bêtabloquant s'impose également.

- Une autre étude portait sur le syndrome du QTLong congénital rétrospectif : seulement 45 % de la population est génotypée. Il apparaît comme facteurs de risque prédictif de première syncope, l'allongement de l'intervalle QT de plus de 500 ms. Les adolescents et les enfants ayant fait des syncopes sont plus à risque de faire des orages rythmiques que lorsqu'ils passent à l'âge adulte. La petite particularité, déjà soulignée par Isabelle DENJOY, est que ce sont plutôt les garçons porteurs d'un syndrome LQT1 qui font des orages rythmiques de 0 à 12 et plutôt les filles LQT2 de 13 à 20 ans.

- Enfin, je vais parler d'une série de 130 patients de moins de 20 ans, porteur de cardiomyopathie hypertrophique. 17% d'entre eux avaient connus des événements graves. Comme pour l'adulte, le facteur favorisant retrouvé est l'épaisseur, soit 20 mm chez l'enfant, contre 30 mm chez l'adulte. Il y avait une absence d'événement avant 13 ans. Par contre, les facteurs que l'on connaît chez l'adulte ; hypotension à l'effort, antécédent de mort subite, tachycardie ventriculaire ou auriculaire ; ne sont pas tellement retrouvés dans ces populations pédiatriques.

Dr Pascale RICHARD

¹⁰ La personne malade

Y-a-il eu des génotypages fait chez les enfants porteurs de cardiomyopathie hypertrophique et si oui, quels sont les résultats par rapport à une population adulte ?

Dr Jean-Marc LUPOGLAZOFF

Le génotypage des enfants est une conséquence du génotypage d'adultes suivis. Nous retrouvons donc à peu près les mêmes proportions. Les CMH de l'enfant ne sont pas découvertes de façon fortuite.

Pr Olivier DUBOURG

Précisons que les enfants peuvent faire du sport lorsqu'ils n'ont pas d'hypertrophie. L'hypertrophie est rarissime chez l'enfant et est, lorsqu'elle existe, péjorative.

Pr Vincent PROBST

La pratique ou non sport reste une question très délicate. Les parents insistent souvent pour obtenir une autorisation de sport de compétition, pour que l'enfant puisse poursuivre ses activités avec ses camarades. Or, vers 12-13 ans, lorsque la pratique s'intensifie, la compétition sera interdite. Il est toujours très difficile à expliquer que l'on puisse faire du sport de compétition à 8 ans car il s'agit d'activité modérée, mais plus à 12.

Le traitement électrique

Pr Vincent PROBST : la resynchronisation bi-ventriculaire
CHU Nantes

Le but est de resynchroniser un cœur désynchronisé, ce qui correspond à 30% des cas d'insuffisance cardiaque sévère.

Sur un cœur normal, la contraction se fait en un temps, contrairement à un cœur pathologique.

Lorsque le cœur met plus de temps à se contracter, parce que l'influx électrique met plus de temps à dépolariser l'ensemble du myocarde, la contraction va être moins efficace parce que toutes les parois ne se contractent pas en même temps. Le temps de contraction va être plus long, donc le temps de relaxation et de remplissage, plus court.

Il y a trois types d'asynchronisme :

- atrio-ventriculaire,
- interventriculaire,
- intraventriculaire.

Dans le cœur, les oreillettes se contractent, puis les ventricules. Si le temps de contractions des oreillettes et des ventricules n'est pas normal, le remplissage du ventricule gauche va être altéré. Il s'agit de l'asynchronisme atrio-ventriculaire.

Les deux ventricules droit et gauche doivent se contracter en même temps, lorsque ce n'est pas le cas, on parle d'asynchronisme interventriculaire.

Enfin, lorsque toutes les parois du ventricule gauche ne se contractent pas en même temps, on parle d'asynchronisme intraventriculaire.

Globalement, le principe de cette resynchronisation est d'essayer, sur les trois paramètres évoqués, de ramener le cœur avec une contraction et une relaxation la plus physiologique possible.

De nombreuses études ont été faites sur ce point, plus de 6000 patients ont été inclus dans ces études : tout d'abord, des patients ayant une dyspnée, une gêne importante, puis des patients un peu moins affectés, mais qui ont tous en commun d'avoir un élargissement important de la durée du QRS (de l'ordre de 170 ms contre 120 ms pour un QRS dit normal), c'est-à-dire le temps que le cœur met à se dépolariser.

L'ensemble de ces études a permis de montrer que la resynchronisation permettait d'améliorer la contraction cardiaque et les symptômes des patients. Notons que ce sont les patients les plus désynchronisés qui ont eu le plus de bénéfices. Mais on peut tout de même avoir des améliorations avec des QRS moins large que cela. Ces patients avaient également des fonctions ventriculaires gauches très altérées, autour de 20 %, alors que les indications sont plus larges que cela.

Comment fait-on ?

On catheterise le sinus coronaire qui est la veine qui ramène le sang du cœur, pour ensuite aller positionner une sonde dans une veine latérale cardiaque, le but étant prendre le ventricule gauche entre les deux sondes (une autre sonde étant fixée le septum ventriculaire) pour l'obliger à se contracter en même temps.

Les cardiologues et les rythmologues sont des gens agiles puisque le taux de succès est au-delà de 90 %. Les effets sont clairement démontrés, c'est une technique qui fonctionne et permet une amélioration des symptômes, une amélioration de la tolérance à l'effort, une amélioration de la qualité de vie, une amélioration des paramètres échographiques vers une diminution de la taille du cœur. Il y a une diminution de la mortalité et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. C'est une technique qui fonctionne, mais il faut que le patient soit bien sélectionné.

Plusieurs questions restent posées sur cette technique : elle ne fonctionne pas sur tout le monde, puisque 30 à 40 % de patients sont non répondeurs. Ce taux reste inchangé depuis 10 ans, pour des raisons inconnues. La position de la sonde gauche est très importante pour permettre une resynchronisation efficace. De nouvelles sondes sortent actuellement et vont permettre de stimuler plusieurs endroits en même temps, ce qui permettra peut-être d'améliorer les choses. Il peut également être intéressant de moduler le mode de stimulation, en réglant le moment où les influx électriques sont envoyés sur ces sondes pour mieux synchroniser.

Pour terminer, il ne faut pas attendre trop longtemps pour envisager cette technique comme pour d'autres techniques d'ailleurs. Le problème est de choisir le bon moment pour y avoir recours. Il ne faut pas y avoir recours trop tôt, car l'amélioration du traitement médicamenteux doit être préalablement privilégié. Il ne faut pas non plus le faire trop tard, car si le cœur est trop épuisé et ne se contracte plus beaucoup, la resynchronisation ne sera pas efficace.

Cette méthode fait clairement partie de l'arsenal thérapeutique, notamment pour la cardiomyopathie dilatée. 20 % des patients sont des « super répondeurs » sur lesquels la fonction cardiaque est normalisée. Lorsque ces patients sont revus en échographie par la suite, le cœur est normal alors qu'il était extrêmement altéré auparavant.

Une fois la resynchronisation faite, les traitements sont mieux optimisés qu'auparavant, parce que les patients ont été stimulés. Le médecin est parfois bloqué avec les traitements par bêtabloquants sur des coeurs trop lents. Avec le stimulateur resynchronisateur, il peut les stimuler aussi et augmenter le traitement par bêtabloquants.

Le suivi doit donc être pluri-cardiologique, avec implication de l'insuffisant cardiologue, le rythmologue, l'échographiste, pour réellement optimiser la prise en charge sur le plan électrique, sur le plan médicamenteux, pour espérer avoir les meilleurs résultats.

Question de la salle

Comment sélectionne t-on les patients pouvant avoir recours à cette technique ?

Pr Vincent PROBST

Les critères actuels de sélection sont la fonction ventriculaire gauche et la durée du QRS, ce sont les deux seuls éléments retenus dans les recommandations. Rappelons que lorsque l'on donne des recommandations, il faut donner des critères à peu près utilisables et compréhensibles par tout le monde. Il est indiscutable qu'un certain nombre de patients, qui ont une réelle désynchronisation visible sur échographie, mais qui ne remplissent pas ces critères, ont cependant de réelles chances de répondre aux traitements. Il s'agit là d'une autre étape de la mise en œuvre de cette méthode. La vraie grosse difficulté

repose sur notre capacité à correctement détecter la désynchronisation, ce qu'on ne sait pas bien faire avec les examens dont on dispose actuellement. Les paramètres sont difficiles à mesurer pour certains d'entre eux. Il existe donc des recommandations auxquelles on se réfère, mais il y a surtout une discussion du médecin expert du domaine en face de son patient, pour décider si même ce dernier peut et doit bénéficier de la technique, en dehors des recommandations. Pour cette raison de proximité, la médecine ne pourra jamais se faire par ordinateur.

Question de la salle

Qu'est-ce qu'un bloc de branche ?

Pr Vincent PROBST

Normalement, l'influx électrique vient des oreillettes, passe par le nœud auriculo-ventriculaire et est conduit vers les ventricules par le faisceau de His qui se divise en deux branches, une branche droite et une branche gauche, qui elles-mêmes se divise en deux branches. Normalement, l'influx électrique arrive dans les deux ventricules en même temps, et donc la dépolarisation et la contraction des deux ventricules se fait en même temps et est synchrone. Lorsqu'il y a un bloc de branche, un des deux fils électriques ne fonctionne pas, l'activité électrique va arriver d'abord sur un ventricule (si c'est bloc de branche gauche, sur le ventricule droit), et l'influx électrique va ensuite arriver vers le ventricule gauche, et les deux ventricules ne recevront pas l'influx électrique en même temps, ils seront désynchronisés. Là où, normalement, l'ensemble du ventricule gauche devrait recevoir l'activité électrique en même temps et se contracter en même temps, l'activité va d'abord arriver par le septum, puis ensuite sur la paroi latérale, le septum va donc se contracter avant la paroi latérale.

Rappelons que les patients pouvant bénéficier de cette resynchronisation sont les patients ayant une insuffisance cardiaque, une altération importante de la contraction du ventricule gauche mesuré par l'échographie (à moins de 35 %) et un bloc de branche gauche pour la plupart d'entre eux (cardiomyopathie dilatée primitive ou une insuffisance cardiaque liée à une maladie coronaire le plus souvent).

Certains patients ont une cardiomyopathie dilatée liée à la désynchronisation. Ce sont des « supers répondeurs » car leur altération de contraction est due au bloc de branche gauche. La désynchronisation va corriger cette désynchronisation, parfois avec une normalisation de la contraction cardiaque. Mais cela représente une minorité des cas. Dans la plupart des cas, les patients ont une cardiomyopathie que la désynchronisation permet d'améliorer, mais pas de guérir. Malheureusement, pour un tiers des malades, la méthode reste sans effet, probablement parce que le cœur est trop sévèrement altéré.

Question de la salle

Le facteur génétique de la maladie joue-t-il un rôle dans l'échec de la resynchronisation ?

Pr Vincent PROBST

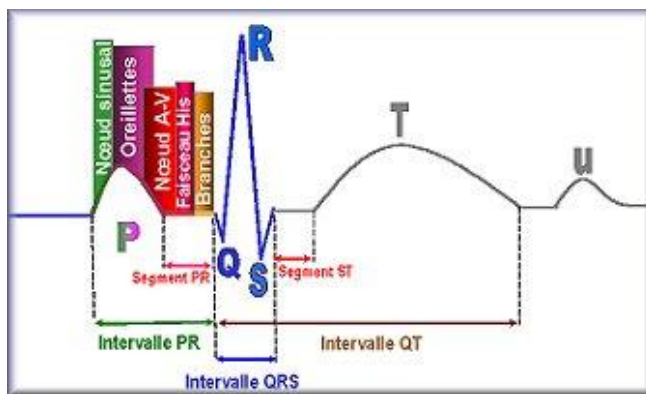
Je n'ai pas connaissance d'études qui différencient les causes de cardiomyopathie génétique et non génétique pour la resynchronisation. Il n'y a pas de raison de penser que le caractère génétique ait une incidence sur l'amélioration par resynchronisation.

Ce sujet aurait pu s'intituler l'étincelle de vie et la fée électricité.

Voici comment l'étincelle de vie se propage dans le cœur. Le cœur fonctionne comme une pile électrique : tout est harmonieux et bien organisé, de façon à optimiser la performance contractile du ventricule gauche et des cavités cardiaques.

Le cœur est l'un des organes le plus richement énérvé : il y a des liens entre le cerveau et le cœur, et le site de réception des liens est le nœud sinusal, véritable chef d'orchestre qui va déclencher l'activation du cœur, descendante vers le bas puis vers la gauche. L'influx électrique va traverser l'oreillette droite puis l'oreillette gauche, puis il va y avoir un ralentissement au niveau de la jonction entre les ventricules, puis une distribution de cet influx vers la gauche et vers la droite. Cette synchronisation du ventricule gauche et du ventricule droit est indispensable à une bonne tension artérielle et une bonne performance à l'exercice.

Mais la fée électricité est très paresseuse : il faut imaginer lancer une pierre sur une surface plane, et voir des ondes. C'est la même chose pour l'influx électrique : ces ondes vont contourner les obstacles fixes, et se propager.



Chacune des structures du cœur est traversée, tour à tour, par un influx électrique :

- l'onde P va traverser les massifs atriaux droit et gauche,
- l'intervalle PR est une ligne plate, sans activité, correspondant à un influx électrique filtré pour éviter que le sang ne s'engouffre dans le ventricule,
- l'intervalle QRS correspond à la contraction synchrone des ventricules droit et gauche,
- enfin, la diastole : le cœur se relâche, et se remplit de sang, c'est l'intervalle QT, plus la diastole est courte, plus le flux est rapide et plus les intervalles de conduction se raccourcissent.

Au cours d'une extrasystole, il y a un battement prématuré et donc irrégulier, on parle de battement ectopique, sur une zone différente de celle rencontrée habituellement, suivi d'une salve d'accélération, signant la contraction des ventricules très rapide, de courbe et de morphologie différentes car naissant dans un autre endroit que celui rencontré habituellement.

Parfois, cette extrasystole peut se transformer en tachycardie ventriculaire, voir en fibrillation ventriculaire. C'est le cas pour 50 000 d'entre nous chaque année. L'activité cardiaque devient complètement désorganisée, chaotique. Lorsqu'un cœur fibrille, il ne contracte plus, le débit cardiaque s'effondre immédiatement, le patient s'effondre alors, perd connaissance, laquelle perte de conscience peut être définitive si l'on intervient pas dans les minutes qui suivent. Rappelons que l'organe le plus sensible à l'arrêt circulatoire est le cerveau. Parmi ces 50 000 cas de mort subite en France, seulement 2 à 3 % sont « ressuscités » et survivent. Devant ce constat, de grandes actions sont lancées en faveur de l'équipement en défibrillateur.

Lorsque vous assistez à une mort subite, il faut s'assurer qu'il n'y a plus de souffle : ce n'est pas la peine de prendre le pouls, en l'absence de respiration, il faut immédiatement commencer les manoeuvres de massage cardiaque externe, appeler le 15, et se renseigner sur la disponibilité d'un défibrillateur à proximité (il existe même des applications pour Iphone¹¹ pour géolocaliser les défibrillateurs). Vous avez trois minutes pour relancer la circulation sanguine au-delà desquelles le cerveau est définitivement détruit. Un rôle citoyen de chacun est de savoir reconnaître la perte de connaissance, de savoir qui appeler et quoi faire.

Pour palier à ces situations, nous avons un certain nombre d'outils, dont le plus ancien est le pacemaker que votre grand-père ou votre grand-mère avait, et qui délivrait des impulsions électriques se substituant à cet influx au niveau de l'oreillette droite.

Aujourd'hui, le défibrillateur est perçu comme un véritable ange gardien : il reconnaît une fibrillation ventriculaire en moins de 10 secondes. Le patient n'a pas le temps de perdre connaissance, le rythme est rétabli par une décharge de 30 joules - 600 volts, à la suite de laquelle le patient peut reprendre ses occupations.

Comment cet outil a-t-il été mis à notre disposition ?

La première défibrillation a été réalisée en 1947 aux USA, par un chirurgien sur un enfant de 14 ans, avec du courant alternatif (110 V) au bloc opératoire.

En 1956, de gros appareils pesant 40 ou 50 kg, avec de grosses palettes de cuivre posées sur la poitrine servaient à défibriller les cœurs.

La pugnacité d'un homme, qui vient de Pologne, est allé en Israël, puis en France où il est passé par Lariboisière, puis à Baltimore, a permis de mettre en place le premier prototype chez l'homme. La communauté scientifique savante pensait alors que le procédé était impossible. Grâce à sa pugnacité et sa détermination, des milliers de patients peuvent aujourd'hui bénéficier du défibrillateur.

Au niveau technique, les premières implantations furent de lourdes interventions, avec des chirurgiens, cardiologues, rythmologues, anesthésistes, techniciens, pouvant durer de longues heures, avec recours à une sternotomie.

La miniaturisation de ces techniques, avec la quatrième génération de défibrillateurs datant de 2005, permet une procédure extrêmement simple, qui se passe au bloc opératoire, sans anesthésiste ni chirurgien dans la plupart du temps : on sectionne entre le muscle deltoïde de l'épaule et le muscle pectoral de la poitrine, puis on ponctionne une

¹¹ Application « arrêt cardiaque », « idefib », « défibrillateurs en France »

veine dans laquelle on glisse une sonde électrode dans la veine cave jusqu'à la pointe du ventricule droit.

Un champ électrique, un gradient, est distribué entre un pôle négatif et un pôle positif, entre l'électrode dans le cœur et le boîtier placé sous la peau ou sous le muscle pectoral pour les patients les plus chétifs. La procédure se déroule en 1 ou 2 heures, sous anesthésie locale.

Dans 99 % des cas, six à huit mois suffisent pour s'habituer à cet équipement.

La durée de vie du boîtier est de cinq à six ans, sept ans pour les dernières implantations. La sonde dure, quant à elle, environ 15 à 20 ans.

Les perspectives de cette technique sont la resynchronisation par angioscintigraphie en stimulant, par sonde, les deux ventricules pour raccourcir le QRS et obtenir une contraction synchronisée.

La qualité de vie des patients est bonne, ils vivent normalement, font du sport etc. Il existe de simples problèmes d'interférences de champs électromagnétiques avec des appareils à proximité immédiate du défibrillateur ... L'environnement le plus dangereux pour le pacemaker ou le défibrillateur, reste l'hôpital. Dans plus de 99,9 % des cas, le patient retourne à une vie quotidienne normale.

Question de la salle

Quels sont les risques d'un changement de sonde, notamment en raison des barbillons qui permettent d'accrocher les sondes ?

Pr Philippe Chevalier

Il existe aujourd'hui des techniques lasers qui permettent de décortiquer la fibrose autour des sondes, afin de récupérer plus ou moins facilement l'ensemble de cette sonde.

Les perspectives d'avenir sont le pacemaker sans sonde, une petite pastille serait fixée sur le cœur et communiquerait avec le boîtier uniquement par radiofréquence.

La sonde est le talon d'Achille du système car elle peut s'user, se fracturer et est parfois difficile à retirer.

Question de la salle

Est ce que le choc électrique est toujours de même importance ?

Pr Philippe Chevalier

La sensation du choc est très variable. Certains pensent avoir subi un choc alors qu'ils n'en ont pas eu, d'autres ont véritablement eu un choc sans le sentir. Cela dépend du statut psychologique de l'individu.

Le choc est toujours d'une puissance égale, mais il est ressenti de façon extrêmement variable. La douleur est un phénomène culturel, et non uniquement clinique ou physique. Le choc n'implique pas vraiment de douleurs mais une gêne imprévue qui surprend.

Les cas de chocs itératifs sont, quand à eux, extrêmement traumatisants, et induisent un véritable stress post-traumatique à ne pas prendre à la légère.

Question de la salle

Peut-on utiliser l'électrostimulation antalgique sur un porteur de pacemaker ? (courant très basse fréquence, entre 2 à 100 Hz en fréquence, 10 milli-ampères, 100 milli-volts).

Dr Robert Frank

Le pacemaker écoute les signaux, et lorsqu'il entend un signal électrique, il n'envoie pas de stimulation. Si vous avez un signal électrique de 2 Hz, 3 Hz, 10 Hz, 50 Hz, cela va inhiber le pacemaker qui est sensible aux millivolts. Tout signal périodique va inhiber le pacemaker et pour le défibrillateur, faire penser à une tachycardie ventriculaire et le déclencher. Tout courant qui varie est à proscrire, contrairement aux ultrasons qui sont sans effet sur ces dispositifs.

Question de la salle

Quid de la conduite du patient équipé d'un défibrillateur, à titre privé ou à titre professionnel ?

Les professions impliquant un transport de personnes ou de biens, interdisent d'être équipés d'un défibrillateur.

Qu'est ce que la télé-médecine et la télé-cardiologie : il s'agit de l'utilisation des technologies avancées de télécommunications à des fins médicales, diagnostiques, et de surveillance thérapeutique. C'est un domaine très large.

Elle est particulièrement adaptée au domaine de la cardiologie car elle permet de surveiller les patients insuffisants cardiaques par la simple surveillance trans-téléphonique pour vérifier qu'ils prennent bien leur traitement, que tout va bien, que leur poids est stable, et que les dispositifs implantés fonctionnent correctement.

Elle permet également de transmettre des électrocardiogrammes par les technologies de télécommunication : un patient peut transmettre des électrocardiogrammes à son médecin pour un bilan de syncope ou de palpitations, ou un médecin peut transmettre un tracé à un autre médecin, pour un avis spécialisé, ou pour servir au tri des urgences.

Le transfert de données issues des alertes de prothèses implantées se fait en effet de façon automatique ou de façon programmée, ce qui peut être particulièrement utile dans le domaine de l'hypertension artérielle, pour optimiser le traitement et vérifier que le patient est bien compliant.

On peut également parler de télé-médecine pour le partage des données d'imagerie, d'échographies, de scanners entre médecins. La télé-cardiologie est un domaine très prometteur et a un rôle à jouer dans les années à venir, puisque selon l'INSEE, la démographie médicale et cardiologique en particulier, va continuer à décroître dans les années qui viennent alors que la population vieillit. Il y aura de plus en plus de pacemakers et de plus en plus d'interventions sur une population vieillissante. Les cardiologues ne pourront pas assumer tout le suivi, tel qu'il l'est fait actuellement.

Quel est l'intérêt de ces technologies dans le domaine des cardiomyopathies ?

Voici l'exemple d'un système de marque Boston Scientifique, qui propose le suivi d'une prothèse implantée, par télétransmetteur et qui permet également de transmettre à distance les données du patient à son domicile, concernant sa pression artérielle et concernant son poids, notamment dans la surveillance de l'insuffisance cardiaque.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Plusieurs données importantes permettent d'affirmer que la télé-cardiologie réduit la mortalité et les hospitalisations à 6 ou 12 mois (méta-analyse de Klersy 2009).

D'autres études sont moins convaincantes dans leur résultat, puisque une étude TELE-HF 2010 n'a pas montré de diminution de mortalité ou d'hospitalisation à 6 mois, probablement du fait que peu de patients étaient restés observants à la télé-cardiologie.

Les gains observés sont le fait de prothèses automatiques ou automatisées et d'une gestion protocolisée des alertes. Certains bénéfices ont été démontrés notamment dans le domaine de la pathologie coronaire et dans le post infarctus. La télétransmission d'électrocardiogrammes et l'éducation des patients permettent d'améliorer la survie après un arrêt cardiaque, et de réduire les délais entre l'appel du patient et la revascularisation effective des coronaires.

En effet, le fait de simplement transmettre un électrocardiogramme sur le téléphone mobile d'un cardiologue référent, diminue le délai entre l'appel du patient ayant une douleur drastique et la revascularisation de 127 à 74 minutes. Le délai entre la douleur et

la revascularisation est très important, puisque le temps, c'est du muscle et plus le temps passe, moins le muscle reste fonctionnel, et plus le patient risque de développer de l'insuffisance cardiaque.

Cela diminue également le délai « door to balloon » entre l'arrivée du patient à l'hôpital et la revascularisation, de 97 à 34 minutes.

Concernant la mort subite post infarctus, certaines études ont montré que seul un quart des patients étaient strictement asymptomatiques avant un arrêt cardiaque, dans le post infarctus, ce qui veut dire qu'il y a une éducation à faire auprès des patients pour qu'ils puissent identifier les symptômes précocement et prévoir l'alerte par des voies de télécommunications modernes.

Certaines études ont montré qu'on réduisait en un an la mortalité post infarctus à 4,4 %, contre 9,7 % pour un circuit conventionnel. Il semble que les arrêts cardiaques pré-hospitaliers aient un meilleur pronostic, avec 15 % de survie à la sortie de l'hôpital pour un suivi trans-téléphonique, contre 7 % pour un suivi conventionnel.

Quel est l'intérêt des techniques de télécommunication et de télésuivi en rythmologie ?

L'intérêt est diagnostique lorsque un bilan est négatif : un bilan de syncope ou de palpitations. L'électrocardiogramme est normal, des explorations réalisées à l'hôpital sont normales, le holter est normal, ... Avec des moyens simples, on peut transmettre des tracés numérisés via des téléphones, avec des cartes cardiomémos permettant aux patients d'appliquer cette carte sur la peau, en regard du cœur, pour enregistrer un tracé assez simple sur une seule piste, permettant d'avoir un diagnostic très fiable puisque la sensibilité et la spécificité sont supérieurs à 99 % pour le diagnostic d'arythmie.

Cela permet de discuter l'introduction d'un traitement antiarythmique pour un patient donné, l'introduction d'un anticoagulant pour un patient qui présenterait de la fibrillation atriale, avec un risque d'accident vasculaire, de discuter l'indication d'un pacemaker, d'un défibrillateur ou d'une ablation par radiofréquence de tachycardie.

Dans une étude LAZARUS 2007, il a été observé que les événements mensuels en télé-cardiologie, transmis sous forme de télé-alertes automatiques par un boîtier, sont plus fréquents chez les porteurs de pacemaker ou chez les porteurs de défibrillateur resynchronisateur. Cela est lié à de la fibrillation atriale chez les porteurs de pacemaker ou à la perte de resynchronisation chez les porteurs de défibrillateur resynchronisateur, ce qui est une information très pertinente puisque la perte de resynchronisation peut aboutir très rapidement à une altération du cœur.

D'un point de vue du rythmologue, il faut signaler que $\frac{3}{4}$ des consultations sont dédiées au contrôle des prothèses. 8/10 des contrôles sont considérés comme non pertinents puisqu'il n'y a pas de reprogrammation à l'issue de ces consultations. En outre, 4/5 des patients ont un cardiologue traitant, qui s'occupe de leur suivi clinique. Le cardiologue et le rythmologue n'ont pas assez de temps pour réaliser des interventions sur une population qui vieillit. La gestion du temps médical est donc perfectible.

L'étude EACOST a montré que les visites amenées par des téléalertes impliquaient dans 8/10 cas, une reprogrammation. Les visites semblent donc plus utiles aux patients.

Nous avons, dans notre service, mené une petite étude aux termes de laquelle il apparaît que 70 % des patients étaient intéressés par la cardiologie.

Les patients déjà implantés sont plus réfractaires et préfèrent avoir un suivi conventionnel tous les 6 mois. Les jeunes, plus actifs, sont souvent très demandeurs, mais tous s'inquiètent de pouvoir revenir si besoin. Ils veulent des dispositifs simples avec le moins de branchement à faire.

Ce qui est acquis, en termes de bénéfice, c'est que la télé-cardiologie est au moins aussi sûre qu'un suivi conventionnel.

Les bénéficiaires actuels de ce suivi sont les patients qui ont un boîtier en fin de course, proche de l'indice de remplacement électif du boîtier, les modèles de boîtiers ou de sondes soumis à une surveillance particulière (les recalls), les patients éloignés de leur hôpital de suivi, les patients jeunes actifs et les patients fragiles, présentant fréquemment des orages rythmiques ou des torsades de pointe, un syndrome du QTLong, des fibrillations ventriculaires idiopathiques, les insuffisants cardiaques sévères.

Pour illustration, un patient a présenté une complication mécanique de sonde car la sonde s'est fracturée 450 jours après son implantation. Ceci a pu être dépisté grâce au suivi à distance, en amont des complications, de fausses détections de fibrillations ventriculaires ou d'un choc électrique inapproprié.

Une prise en charge plus rapide des patients permet d'éviter des complications graves. Plusieurs études l'ont démontré s'agissant d'AVC sur fibrillation atriale. Elle permet également une diminution des risques de chocs inappropriés, lorsque l'on détecte de façon précoce des fractures de sonde par des anomalies d'impédances, des variations d'impédances de simulation ou des épisodes de surdéttection de faux événements.

La prise en charge plus rapide des patients permet de réduire la durée d'hospitalisation des patients : 4,6 jours contre 22 jours dans le cadre d'un suivi conventionnel.

Il ne semble pas y avoir d'augmentation du nombre de consultations imprévues ou en urgence, liée à l'utilisation de ce type de dispositif de transmission à distance.

La télé-cardiologie est légale en France depuis peu (octobre 2000), on parle :

- de télé-consultation pour les consultations à distance programmées,
- de télé-expertise lorsqu'un médecin sollicite à distance l'expertise d'un autre,
- de télé-surveillance pour la surveillance des prothèses,
- de télé-assistance médicale, pour la réponse médicale apportée dans la régulation des urgences.

Certaines recommandations intègrent déjà la télé-cardiologie, notamment des recommandations européennes et américaines en 2008 selon lesquelles le suivi est présentiel dans les premiers mois de l'implantation du pacemaker ou du défibrillateur pour la surveillance de la cicatrice et de l'état du patient. Ce dernier peut ensuite avoir un suivi à distance s'il a un cardiologue traitant.

Aujourd'hui, la télé-cardiologie fonctionne dans nos services, sur la bonne volonté des médecins, des infirmières, des attachés de recherche clinique qui sont payés par un budget de recherche, et non sur le budget de l'hôpital.

Il y a une grande hétérogénéité dans la gestion des boîtiers, selon les fabricants, puisqu'il existe des systèmes filaires, des systèmes sans fil, des systèmes fonctionnant via le réseau téléphonique français, via le réseau GSM.

Certains fabricants mettent à disposition une hotline avec des conseils pour le médecin et le patient, d'autres mettent simplement à disposition un site où les données sont sécurisées, et dont seul le médecin est responsable.

La technologie n'est valorisée, sur le plan de la rémunération, que pour Biotronik. Les autres marques n'ont pas de valorisation pour les prothèses capables de communiquer à distance.

Il faut, si possible avoir une télétransmission automatique. Il faut sûr respecter la confidentialité des données.

Qui est responsable de la gestion 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 des alertes ?

Dans un gros centre comme le nôtre, on peut imaginer que cela ne pose pas trop de problème, mais dans de plus petits centres, la responsabilité n'est pas si simple. La loi dit que le médecin n'est pas tenu d'être de garde 24 heures sur 24 pour ses patients, et notamment lorsqu'il part en vacances. De plus, il n'est pas tenu de tout transmettre à son collègue.

Quelle est la rentabilité économique de ces dispositifs ?

La rentabilité est probable mais il s'agit d'une donnée intuitive. Une analyse extrapolée du Pr FAUCHIER a décrit que la télé-cardiologie est rentabilisée en 17 mois si le patient habite à plus de 150 km, en dessous en 52 mois.

Actuellement, il n'y a pas d'étude très significative en termes de coût. L'étude OEDIPE dit que le coût est identique à celui des patients sortants tôt, c'est-à-dire à J+1 de l'implantation. C'est probablement rentable pour la caisse d'assurance-maladie tant que l'industrie fournit gratuitement le télétransmetteur et l'abonnement au réseau téléphonique et les ingénieurs, mais cela ne pourra durer éternellement.

Quelle est l'organisation idéale du télésuivi ?

Le télé-suivi rémunéré est un acte de télé-cardiologie qui existe maintenant, qui sera remboursé sous quelle forme de forfait ou d'acte.

Qui va assurer ce suivi ?

Il faut sans doute un technicien de télé-cardiologie à l'hôpital, pour gérer les alertes, et en référer au médecin local pour la prise en charge des patients les plus délicats. Faut-il faire comme aux USA et déléguer la gestion des alertes à un centre privé de télé-monitoring, ce qui aurait le mérite de simplifier les choses. Il faut une gestion centralisée des données, avec une intégration dans le dossier informatique des alertes et des données des interrogations à distance. Il faudrait aussi, dans l'idéal, un échange possible des données avec les médecins impliqués, les insuffisants cardiologues, pour que les données les plus pertinentes soient transmises aux bonnes personnes, puisque les défibrillateurs modernes sont capables de donner des paramètres physiologiques de variations de la fréquence sinusale, le nombre d'apnées par nuit, ...

Il faut uniformiser les modes de transmission pour pouvoir reprogrammer les appareils à distance, en toute sécurité.

Il faut que le patient soit motivé, éduqué pour que cela fonctionne et qu'il ne soit pas réfractaire.

La télé-cardiologie aspire à être généralisée dans les années à venir. C'est une technologie utile à condition d'impliquer une gestion protocolisée d'alertes automatisées. Elle est utile

chez des patients particuliers, dans l'insuffisance cardiaque avec orages rythmiques, pour la prescription d'anticoagulants chez des patients qui ne savent pas qu'ils font de la fibrillation atriale, enfin, pour des sondes ou des boîtiers posant des difficultés. Elle peut également être utile pour des patients éloignés de leur hôpital de suivi.

Pr Michel DESNOS

Tu as dit qu'à la Pitié, vous pouviez assurer une gestion des alertes 24 heures sur 24 ?

Dr Guillaume DUTHOIT

Ce n'est en aucun cas un moyen de gérer des patients en cas d'urgence. Au jour d'aujourd'hui, il s'agit d'un suivi des dispositifs implantés.

Il faut noter qu'il existe un problème de délai : l'appareil ne transmet pas en temps réel, le boîtier est dans la chambre du patient et transmet la nuit. Si un événement intervient à 14 h 00, il faudra attendre le lendemain pour que l'alerte soit transmise.

L'alerte est très intéressante pour des données qui ne sont pas cliniques, des données sur les anomalies de fonctionnement des sondes, la batterie ou sur des événements qui n'enclenchent pas de choc. C'est un suivi de la prothèse et non de l'état clinique du patient.

On parle de tachycardie lorsque le cœur bat trop vite. Il y a deux types de tachycardie :

- celles qui viennent des oreillettes, considérées comme bénignes, mais qui sont parfois dangereuses,
- celles qui viennent des ventricules, souvent graves, mais parfois bénignes, tout dépendant de l'état cardiaque sous-jacent : a-t-il ou non une maladie du cœur ?

Il y a deux mécanismes de tachycardies :

- certaines où toute l'électricité cardiaque, au lieu de partir du nœud sinusal, part d'un autre endroit, d'une zone unique et limitée,
- d'autres pour lesquelles le phénomène est passif, un grand circuit se met en place dans le cœur entre différentes structures, c'est un phénomène plus complexe.

Enfin, il faut pour qu'il y ait une tachycardie, un événement déclenchant que l'on nomme la gâchette. Des phénomènes vont moduler le substrat arythmogène ou la gâchette, c'est le système nerveux autonome : le système sympathique accélère le cœur, le système parasympathique ralentit le cœur mais qui peut favoriser l'apparition de gâchette et déclencher des tachycardies.

Les tachycardies se traitent par la pharmacologie, des médicaments moyennement efficaces. Il y a peu de molécules, que bien souvent on ne peut utiliser lorsque le cœur est malade, car ces médicaments vont aggraver l'insuffisance cardiaque.

On utilise également le défibrillateur cardiaque, en traitement palliatif, pour empêcher la mort subite en cas de fibrillation ventriculaire impliquée par la maladie.

Enfin, il y a l'ablation qui vise à guérir le patient par destruction du substrat arythmogène. Dans les années 1970, cette mission incombait au chirurgien cardiaque qui localisait par un électrocardiogramme un peu spécial le site précis de la tachycardie pour intervenir. Depuis les années 1980, on intervient avec des cathéters : on les introduit dans le cœur, et on brûle par le chaud (la radiofréquence), ou par le froid (la cryoablation), ou par laser, ultrasons ou micro-ondes, par tout ce qui peut détruire localement le substrat arythmogène.

L'intervention se déroule en salle de cathétérisme, sous sédation : on va introduire plusieurs cathéters endocavitaires, en présence d'une arythmie, parfois déclenchée. On va localiser par électrocardiogramme endocavitaire la zone d'origine ou le substrat arythmogène, en s'aidant de radioscopies et surtout de systèmes électro-anatomiques de localisation, sortes de petits GPS, pour savoir avec précision, où se trouve l'extrémité de la sonde. On va appliquer l'énergie, et si l'on est bien placé, on pourra vérifier que le trouble du rythme n'est plus déclenchable.

Il y a plusieurs façons de détruire un substrat arythmogène, parfois le foyer est très localisé, parfois c'est un circuit duquel on va brûler une zone de passage obligatoire de l'influx électrique, parfois on peut isoler la zone en l'entourant complètement, l'influx ne pouvant plus en sortir. Les résultats sont bons dans les tachycardies simples à cible localisée et permettent de considérer l'ablation comme une alternative au traitement pharmacologique.

L'ablation est moins efficace dans les arythmies complexes, avec altérations diffuses du myocarde, avec un substrat étendu et des récidives fréquentes de tachycardie, ces

situations nécessitent plusieurs séances d'ablation. Les indications sont les tachycardies symptomatiques rebelles aux traitements anti-arythmiques bien conduits.

Dans les maladies cardiaques héréditaires, il y a deux types de maladies :

- les maladies du myocarde : les cardiomyopathies hypertrophique, dilatée, DVDA,
- les maladies génétiques des canaux, les canalopathies : différents canaux sont malades dans les cellules, le syndrome du QT Long, le syndrome de Brugada, les TVcatécholergiques, la dépolarisation précoce arythmogène.

En général, les tachycardies sont ventriculaires, avec une désorganisation architecturale anatomique ou électrique des ventricules, ce qui donne des extrasystoles, de la tachycardie ventriculaire. Dans les canalopathies électriques, lorsque ce n'est pas structurel, cela donne des morts subites par fibrillation ventriculaire.

Au niveau auriculaire, en cas d'altération du myocarde atrial liée à une cardiomyopathie et à l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire va aggraver l'insuffisance cardiaque. Il s'agit de l'arythmie supra ventriculaire (arythmie la plus complexe), donnant des palpitations, des essoufflements, avec risque embolique. Elle fait disparaître les oreillettes dans l'hémodynamique¹².

Les extrasystoles ventriculaires sont des contractions en plus, venant du ventricule, et non des oreillettes. Souvent bénignes, elles peuvent être graves en fonction de la cardiopathie. Le patient peut ressentir des palpitations. Lorsqu'elles sont fréquentes, elles peuvent induire une cardiomyopathie dilatée et déclencher des fibrillations ventriculaires.

L'ablation traite les conséquences techniques des maladies cardiaques à l'origine des morts subites ou d'insuffisance cardiaque, mais ne guérit pas. Elle permet de diminuer le rôle de la fibrillation auriculaire dans l'évolution des cardiomyopathies vers l'insuffisance cardiaque. Elle permet de supprimer les extrasystoles déclenchant les fibrillations ventriculaires et elle permet de traiter en urgence les orages rythmiques.

Pr Vincent PROBST

L'ablation est une technique qui doit être réalisée par des centres spécialisés, par des médecins qui la pratiquent très régulièrement.

Dr Robert FRANK

Deux ans de préparation du chef de clinique sont requis pour pouvoir maîtriser les techniques d'ablation des fibrillations auriculaires, un an pour les tachycardies plus simples : il faut savoir faire l'ablation et bien connaître ses substrats arythmiques.

Question de la salle

Quels sont les risques de l'intervention ?

Dr Robert FRANK

Cela dépend du type d'arythmie auquel on s'attaque. Tous les patients sont mis sous anticoagulants pour éviter les embolies, ce qui peut faire saigner. En déplaçant les cathéters, on peut créer des tamponnages en traversant une paroi, on peut dans la majorité des cas enlever le sang passé dans le péricarde. Exceptionnellement, un chirurgien (dont la présence est obligatoire) doit intervenir pour ouvrir le thorax et arrêter l'hémorragie qui ne peut plus être enrayée par le cardiologue.

¹² étude des propriétés du flux sanguin

Un autre risque est que cela ne fonctionne pas, et que l'on doive réitérer l'intervention. Rappelons que depuis une quinzaine d'année, cette technique est devenue une technique de routine.

Comme toujours en médecine, même si l'on est prudent, il peut toujours se passer quelque chose, raison pour laquelle c'est l'échec des traitements qui permet l'indication d'ablation dans les arythmies complexes.

Dr Françoise POUSSET : éducation thérapeutique
CHU Pitié Salpêtrière

L'éducation thérapeutique part d'une démarche un peu particulière puisque l'on part du patient, au centre de la démarche de soins, le but étant de lui donner suffisamment d'éléments pour l'aider à mieux à vivre sa maladie. On n'impose pas la prise en charge comme on le fait habituellement en médecine. Il faut pour le patient adhère à cette démarche.

Cette thérapeutique n'est en réalité pas vraiment nouvelle, mais il est vrai qu'en France, nous sommes assez en retard par rapport au reste de l'Europe. Il existe depuis des années des réseaux animés par des infirmières qui prennent en charge un grand nombre de patients. On a recours à l'éducation thérapeutique dans de nombreuses pathologies, notamment chez les diabétiques.

Au niveau de la Pitié Salpêtrière il y a plusieurs groupes importants concernant le VIH, les AVC, les colites néphrétiques. Un groupe de transition se monte actuellement pour de jeunes adolescents, ayant été malades dans l'enfance, souvent de maladies héréditaires, et qui font passer à l'âge adulte avec un système de soins différent.

Cette éducation thérapeutique est enfin reconnue par nos organismes de tutelle, dans la dernière loi HPST, il y a une reconnaissance effective de l'éducation thérapeutique, et dernièrement, les différentes ARS de France ont accrédité certains centres d'éducation thérapeutique.

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique doit permettre aux patients d'acquérir et de conserver de façon permanente, les capacités et compétences qui les aident à vivre de manière optimale leur vie avec leur maladie. Il s'agit d'un processus intégré dans les soins qui doit faire partie effective de tout système de soins hospitaliers ou externes, et qui doit être centré sur le patient.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique visent à aider le patient, mais également sa famille, afin de mieux comprendre la maladie et le traitement, afin d'améliorer la coopération avec les soignants, afin que le patient puisse vivre le plus sainement possible sa maladie et qu'il puisse maintenir ou améliorer sa qualité de vie. En aucun cas, on ne promet une guérison.

Cette éducation implique un certain nombre d'activités précisées dans cette définition de l'OMS : des activités de sensibilisation, des activités d'information, d'apprentissage, de l'autogestion et de soutien psychologique. Toutes ces activités doivent concerner la maladie, mais aussi expliquer les traitements, les soins, le cadre hospitalier et le cadre de soins qui sont souvent assez compliqués à comprendre pour les patients, et toutes les informations organisationnelles, légales (notamment sécurité sociale).

Notre expérience concerne l'insuffisance cardiaque, pathologie en constante augmentation car on traite beaucoup mieux l'hypertension et les cardiopathies ischémiques. C'est une maladie grave, avec un pronostic sévère. Les patients sont hospitalisés, parfois régulièrement, pour les décompensations cardiaques.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont évidemment d'améliorer la qualité de vie du patient, d'améliorer son pronostic, car on s'aperçoit qu'avec l'aide de l'éducation thérapeutique, on va diminuer de façon significative le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et même les hospitalisations toutes causes, car les patients sont plus attentifs à leur propre santé. L'effet sur la mortalité est controversé, il n'y a pas d'études se rapprochant de ce qui se passe dans les structures de soins.

Notre expérience a débuté en 2006 avec le programme Icare, soutenu par les sociétés savantes : la Société Française de Cardiologie, la Fédération Française de Cardiologie, en partenariat avec l'industrie pharmaceutique (AztraZeneca). Notre petite équipe est constituée de deux diététiciennes, un pharmacien et un médecin. Nous nous adressons pour le moment aux insuffisances cardiaques avec altération de la fonction systolique, avec une fraction d'éjection anormale du ventricule gauche. Le plus souvent, nos patients viennent après un premier épisode de décompensation, avec oedème aigu du poumon. Nous prenons aussi parfois des patients dont la maladie est plus ancienne et qui ne parviennent pas à gérer leur traitement et leur régime.

L'éducation thérapeutique débute par un diagnostic éducatif, afin de déterminer l'étendue du savoir du patient. Lors du premier contact, un questionnaire type est remis afin d'évaluer, sur plusieurs points, la maladie, le régime, le traitement. Les questions posées sont du type :

« Connaissez vous la cause de votre insuffisance cardiaque ?

- *une maladie des artères du cœur,*
- *un infarctus,*
- *une hypertension artérielle,*
- *une anomalie du muscle,*
- *une atteinte des valves,*
- *ne sait pas. »*

« Quel signe témoigne d'une aggravation de votre insuffisance cardiaque ? Parmi les situations suivantes, quelles sont celles qui sont susceptibles d'impliquer une aggravation de votre pathologie ?

Puis, il se voit proposer des ateliers, avec vie de groupe, puis une synthèse est faite pour voir ce que le programme lui a apporté, et savoir ce qui pourrait changer dans sa vie. »

Nous n'avons malheureusement pas de psychologue dans l'équipe, mais nous essayons, avec nos moyens, d'évaluer l'impact de la maladie, dans les quatre dernières semaines sur la vie courante.

Des ateliers de groupe ou une séance individuelle avec la diététicienne ou le médecin sont proposés.

L'intérêt du groupe permet les échanges entre patients : ils peuvent se rencontrer et se donner des conseils entre eux. Ces ateliers sont proposés en ambulatoire plutôt qu'en hospitalisation, car les patients sont plus réceptifs et moins stressés.

Sont abordés la description de l'insuffisance cardiaque, le fonctionnement du cœur, les symptômes liés à l'insuffisance cardiaque. Notre objectif est de les aider à reconnaître les signes d'alerte de la maladie, car dans un bon nombre d'œdème aigu du poumon, il existe des signes précurseurs les jours ou semaines qui précèdent. Reconnaître ces signes leur permet de consulter précocement, et éviter ainsi une hospitalisation.

Nous abordons ensuite la pratique de l'activité physique, la gestion des voyages, les vaccinations.

La famille ne comprend pas toujours le patient et toutes les contraintes qui lui sont imposées par la maladie : des petites fiches sont remises au patient, à lire avec leur entourage.

Un atelier diététique vise à guider le patient pour lui permettre d'évaluer les sels cachés de son alimentation, afin d'être en mesure de remplir son régime, et de continuer à manger ce qu'il aime sans dépasser 4 à 6 grammes de sel par jour.

15 jours plus tard, une deuxième séance aborde le traitement de l'insuffisance cardiaque, et permet d'expliquer pourquoi les traitements comme les bêtabloquants sont difficiles à tolérer, pourquoi il faut quand même les augmenter, pourquoi on les monte progressivement, les effets secondaires les plus fréquents : l'objectif est aussi d'améliorer l'observance du traitement.

Puis, un atelier plus ludique aborde la gestion du régime sans sel à l'extérieur de chez soi, le plus souvent au restaurant, pour choisir des plats sur un menu de fêtes¹³.

Les patients sont, en général, assez satisfaits de ces ateliers, parce qu'on prend du temps pour répondre à leurs questions. Il est vrai que dans le système hospitalier actuel, nous avons beaucoup d'activités, et ce n'est pas facile pour les patients de se poser et de pouvoir poser leurs questions.

Les patients sont très intéressés de devenir plus responsable de leur prise en charge, parce qu'ils ont compris pourquoi on leur demande des efforts importants. Nous avons une meilleure gestion des régimes contrôlés en sel et la plupart des patients ne revient pas pour des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Nous leur donnons la possibilité de faire des écarts de régime à gérer, plutôt que d'être restrictif sur tout. Nos projets sont d'ouvrir un atelier de ré-entraînement à l'effort et un atelier cuisine, pour faire un menu sans sel.

Il est fondamental que ce type de programme soit permanent, réellement intégré au programme de soins. Malheureusement, nous n'en avons pas encore les moyens. On ne peut pas revenir sur un même patient. Nous n'avons pas assez d'intervenants, d'ateliers différents.

¹³ Restosanssel.com, site d'un patient suivi par cet atelier, donnant le nom des restaurants acceptant de faire des plats sans sel

Il n'existe pas d'éducation thérapeutique dans les maladies héréditaires avant le stade de l'insuffisance cardiaque. Quelle serait la place de l'éducation thérapeutique au début de la maladie ou avant la maladie ? Au sein du Centre de Référence, lors de l'annonce de la maladie, il a y une phase de réflexion qui peut s'apparenter à de l'éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique est une façon différente d'aborder les patients. Les jeunes générations d'infirmières ont été formées avec ces nouvelles méthodes, et il me semble souhaitable pour les patients que ces méthodes se développent beaucoup plus.

Dr Isabelle DENJOY

Dans notre pratique quotidienne, nous aimerions bien intégrer ce type de démarche pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires. Ce qui me semble commun avec l'insuffisance cardiaque, c'est qu'il s'agit de maladies chroniques : le contexte familial et le fait que l'on entre parfois dans la maladie dès la petite enfance et pour toute la vie impliquent qu'il faille absolument trouver un moyen d'accompagner les patients, et de leur faire mieux connaître leur maladie. En consultation, nous n'avons pas le temps. Lorsque l'on comprend ce que l'on a, lorsque l'on comprend la logique de la maladie, on observe une meilleure adhérence à ce que l'on doit faire.

Dr Françoise POUSSET

Certains patients ne veulent rien savoir, d'autres vont aller chercher des informations sur Internet, mais qui ne vont pas être digérées. Chaque patient est particulier, avec une histoire particulière, un traitement particulier. L'absence d'information, la non d'explication est parfois plus angoissante que de savoir et de comprendre.

A ce jour, nous ne pouvons prendre que 5 patients par mois, car nous prenons sur notre temps de travail pour organiser ce programme. Cela reste relativement artisanal parce que nous n'avons pas de moyens.

L'éducation thérapeutique est non reconnue par la sécurité sociale, non rémunérée car il n'y a pas d'acte, ce qui empêche le développement de ces démarches.

Question de la salle

Peut-il y avoir un rapport entre insuffisance cardiaque et état dépressif ?

Dr Françoise POUSSET

Les patients vivent plus ou moins bien leur maladie, et cela peut être fonction de leur état psychologique.

Lorsque l'on est déprimé, on va moins bien vivre la maladie dont le diagnostic est parfois sévère et les contraintes souvent nombreuses. Les gens vont moins bien prendre leur traitement, faire plus d'écart. La dépression peut compliquer la piste en charge, mais n'est pas responsable de la maladie. L'état dépressif ne peut pas provoquer l'insuffisance cardiaque.

Le soutien psychologique devrait être fréquent, mais faute de budget, c'est un soutien qui n'est pas suffisamment proposé. Il est certain que l'impact de l'inquiétude des gens face à ces maladies est très largement sous-estimé.

J'aborderai en premier lieu, les médicaments qui ont comme effets indésirables de pouvoir aggraver une pathologie cardiaque héréditaire, et en second lieu, les effets indésirables des médicaments donnés aux patients atteints de maladies cardiaques héréditaires.

Certains médicaments peuvent donner des troubles du rythme ou des arythmies ventriculaires chez des patients ayant des canalopathies, une anomalie de la structure et de la fonction des canaux ioniques, responsable de la génération du courant électrique et de son fonctionnement. Le dysfonctionnement est parfois associé à des arythmies dans certaines circonstances. La plus répandue de ces troubles du rythme est la torsade de pointe.

Certains médicaments peuvent mimer une anomalie génétique, d'un point de vue physiopathologique, en modifiant le fonctionnement du canal et qui vont donner un **syndrome du QTLong** et entraîner une torsade de pointe chez des sujets sains : soit quand les doses de médicaments sont très importantes, soit quand d'autres facteurs de risque sont associés ou enfin, lorsqu'il existe des interactions médicamenteuses qui vont modifier la concentration du médicament, qui a été pris à bonne dose.

On peut aussi avoir, avec ces médicaments, des troubles du rythme du type syndrome de QTLong avec des formes frustrées de ce syndrome, c'est-à-dire des patients qui ont un QTLong congénital qui n'est pas diagnostiqué, avec un intervalle QT qui n'est pas très long, mais qui ont une génétique un peu particulière. Ces patients vont répondre mal ou moins bien que la normale à des médicaments qui vont jouer sur ces canaux.

Les torsades de pointe induites par les médicaments sont la première cause de retrait de médicaments du marché. C'est vraiment un problème économique important, associé à une réglementation stricte pour l'industrie pharmaceutique qui doit développer des médicaments en s'assurant qu'il n'y a pas de risque d'allonger l'intervalle de QTLong ou de torsades de pointes.

Sur le plan mécanistique, sur un canal normal ou un peu modifié, le médicament en question va entrer dans le canal, en se fixant à l'intérieur de celui-ci, il va en modifier les propriétés et occasionner un allongement du potentiel d'action qui va se voir sur l'électrocardiogramme, par un allongement de l'intervalle QT, parfois associé à des torsades, qui peut dans les plus mauvais cas, dégénérer en fibrillation ventriculaire et entraîner une mort subite.

Dans cette étude récente, il a été démontré que des patients atteints du syndrome du QTLong congénital de type 1 (la plus fréquente), ne prenant pas de médicaments qui allongent l'intervalle QT, avaient des taux d'événements de l'ordre de 8 à 9 %, alors que ce taux était beaucoup plus important, de l'ordre de 50% lorsque les patients avaient pris des médicaments qui allongeaient cet intervalle.

Ces médicaments sont donc des contre-indications absolues. Pour les connaître, il faut en chercher la liste sur le site internet www.qtdrugs.org ou sur le site du centre de référence www.cardiogen.aphp.fr, qui donne les noms des génériques, et les dominations internationales pour retrouver tous les médicaments contre-indiqués dans tous les pays¹⁴.

¹⁴ Voir annexe 1

Le syndrome de Brugada est une autre maladie héréditaire donnant des arythmies associées à des anomalies canalaire complexes, qui vont entraîner des modifications du potentiel d'action. Un certain nombre de médicaments va interférer avec les canaux ioniques qui sont responsables de la morphologie de ce potentiel d'action, et va majorer le risque rythmique chez ces patients. Il existe également des sites Internet (www.brugadadrugs.org, ou bien le site du centre de référence www.cardiogen.aphp.fr)¹⁵.

A noter que nous n'avons pas, sur ces sites, des indications pour les nouveaux médicaments : pour le syndrome du QTLong, les nouveaux médicaments sont testés pour ne pas allonger l'intervalle QT, par contre, pour le syndrome de Brugada, il n'y a pas d'essai spécifique.

Par ailleurs, certains médicaments prescrits dans le cadre du traitement de maladies cardiaques héréditaires ont des effets secondaires.

Les bêtabloquants sont les médicaments les plus efficaces pour certaines affections. Les patients qui prennent correctement leurs bêtabloquants ont peu d'évènements, et il est donc très difficile de s'en passer.

Le Corgard est une molécule ancienne qui a peu d'effets secondaires. Plus les molécules sont récentes, et plus la liste des effets secondaires s'allonge.

Les effets les plus fréquemment rapportés sont :

- l'asthénie : 10 % des patients sont fatigués, surtout à l'instauration du traitement, cette fatigue peut disparaître,
- la bradycardie, c'est l'effet thérapeutique du médicament et non un effet secondaire. Ce n'est une complication que pour les médecins,
- le refroidissement des extrémités est très fréquent, pour les cas les plus rares jusqu'au syndrome de Raynaud,
- les troubles digestifs : on ne connaît aucun médicament ne donnant pas de troubles digestifs, même avec les placebos. Il n'y a rien de plus compliqué que les troubles digestifs comme effets secondaires,
- l'impuissance : ce problème est plutôt rare. La discussion est différente, lorsque le traitement est prescrit après un infarctus, à un âge avancé, ou chez un sujet jeune, en début de vie sexuelle.

Les effets indésirables sont une gêne pour le patient, mais aussi pour le médecin lorsque le patient ne suit pas son traitement. Tous ces éléments doivent donc être discutés avec le médecin, afin d'obtenir la meilleure observance possible du traitement. Il faut que les patients apprennent à parler de ces effets secondaires, et ne pas penser que cela ne concerne pas le médecin, ou le traitement.

Des solutions médicamenteuses pour traiter les effets secondaires sont parfois possibles, mais il faut s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indication.

En conclusion, les effets indésirables des médicaments prescrits dans le cadre de la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires compliquent cette prise en charge.

¹⁵ Voir annexe 2

Certaines pathologies, associées à des pathologies psychiatriques ou des dépressions, manquent d'alternatives thérapeutiques satisfaisantes.

Apprendre à gérer les médicaments fait partie du savoir-vivre avec la maladie.

Stéphanie PARET

Un de nos membres a déclenché des malaises à la suite de l'utilisation d'une pommade contre l'acné contenant de l'Erytromycin. Il faut mettre en garde les patients, il n'y a pas que les médicaments oraux qui peuvent poser des problèmes.

Dr Fabrice EXTRAMIANA

L'automédication (utilisation d'antifongique par exemple), les interactions médicamenteuses d'un médicament avec un autre, dont la concentration est faible, mais qui va décupler cette concentration, peuvent en effet poser des difficultés.

Par souci de sécurité, beaucoup de médicaments sont donc interdits. Actuellement, un médicament qui est susceptible d'augmenter l'intervalle QT de plus de 10 ms (ce qui est infime) ne sort pas, sauf pour les chimiothérapies pour des cancers graves.

Question de la salle

Y-a-t-il des études portant sur les effets de la contraception ou des traitements hormonaux sur ce type de pathologies, ou sur les traitements donnés ?

Dr Fabrice EXTRAMIANA

A ma connaissance il n'y a pas d'études portant sur ce sujet. On sait, par contre, que les hormones sexuelles ont un effet sur la repolarisation ventriculaire, et que les femmes ont un QTLong plus long que les hommes.

Question de la salle

Quels sont les risques connus de la prise de bêtabloquant à long terme ?

Dr Fabrice EXTRAMIANA

Il n'y a pas d'étude possible sur 70 ans. Quand on donne un médicament c'est que l'on a évalué qu'il était plus bénéfique de le donner que de ne pas le donner.

Mais il y a finalement peu de médicaments, qui ont autant montré, comme les bêtabloquants, qu'ils étaient rarement négatifs. Il n'y a pas de toxicité d'organes. Il y a des fonctions qui faut surveiller au long cours, la glycémie, le bilan lipidique qui peut se modifier, le poids, mais toutes les études à long terme montrent toujours un effet bénéfique sur la mortalité, quelle que soient la population ou la durée l'étude.

Question de la salle

Y a-t-il des aliments qui peuvent infléchir ou booster les effets des médicaments ?

Dr Fabrice EXTRAMIANA

Certains médicaments sont très sensibles, les bêtabloquants ne le sont pas. Mais pour le syndrome du QTLong par exemple, tous les aliments induisant des pertes de potassium doivent être évités : pamplemousse, anis, réglisse, ...

Question de la salle

La prise de Smecta semble déconseillée en même temps que le bêtabloquant ?

Dr Isabelle DENJOY

Oui, tout à fait, mais cela est vrai pour tous les médicaments, dont la prise doit être différée de celle du Smecta.

Pr Michel DESNOS : gérer l'activité physique
HEGP

Le Professeur DESNOS n'a pas pu présenter son exposé.

Avant le test génétique, après le résultat, tout au long de la maladie et en particulier de façon plus intensive avant et après la pause du défibrillateur, tous ces moments sont sources de stress. On me parle beaucoup de stress. Le stress peut altérer considérablement la qualité de vie, pour tout le monde. On n'en parle à l'heure actuelle comme de la maladie du siècle. Pour tout malade atteint de maladies cardiaques héréditaires, en plus du stress classique, il y a le stress inhérent à une maladie chronique, et encore plus parce qu'elle est cardiaque et que les manifestations du stress sont les palpitations.

La définition du stress : il s'agit d'une réponse réflexe à une pression de son environnement. C'est une tentative d'adaptation à un élément nouveau, que l'on ne maîtrise pas encore.

Deux notions sont importantes :

- la notion de nouveauté,
- la notion de non-maîtrise.

Le stress est une réaction normale et il est même plutôt bon signe de stresser : c'est la preuve que l'on a pris la mesure de l'arrivée, dans la réalité, d'un élément nouveau. Par exemple, si dans cette pièce arrivent des hommes armés et cagoulés, ne pas être stressé serait très inquiétant. Il est donc normal de stresser car on ne peut pas tout maîtriser tout de suite, ni tout le temps, contrairement aux valeurs véhiculées actuellement par notre société.

Il existe deux types de stress :

- un stress positif qui nous motive, nous permet de nous dépasser et améliore même nos performances
- un stress négatif qui nous perturbe, qui nous paralyse, nous désorganise la pensée, le comportement, etc.

Le stress se manifeste par des signes physiques : des sueurs plus ou moins froides, une accélération du rythme cardiaque ou respiratoire, une perte ou augmentation d'appétit et des troubles du sommeil (signe le plus inquiétant quand ils sont persistants et qu'il faut absolument prendre en charge car un manque de sommeil aggrave les manifestations de stress et un cercle vicieux est enclenché).

Le stress se manifeste par des émotions : peurs, colère, anxiété, résignation et pour certains, par des fous rires même lorsqu'il s'agit de mauvaises nouvelles. Sur le plan des pensées, il se traduit par : « je ne vais pas m'en sortir », « sauve-qui-peut », ou alors « je vais y arriver » « quelle chance pour moi ».

Il y a des comportements plutôt passifs, du type immobilisation ou fuite et des comportements plutôt actifs comme se défendre ou attaquer. Mais ce n'est pas parce que l'on est passif que cela est négatif(!). En réalité, je ne suis pas obligé de faire face, de m'agiter dans tous les coins, d'organiser des tas de choses, pour ne pas me laisser abattre. C'est la société qui véhicule cette image d'Homme ne devant pas fuir devant les événements.

Le stress est un agent à surveiller car il y a un stress aigu et un stress chronique. Dans le stress aigu, tout est décuplé. Puis la phase de résistance commence avec la pensée d'une

stratégie. Si le stress se chronicise, comme dans le cas des maladies qui nous concernent, on s'expose à l'épuisement, notamment si les stratégies d'adaptation ne sont pas efficaces.

Pourquoi parler de « son » stress alors qu'il s'agit d'une notion commune à tous ? Parce que nous ne réagissons pas tous de la même façon à une même contrainte.

Quels sont les facteurs influençant ce stress ? Les facteurs influents sont : l'âge, le sexe, la culture ou l'éducation, les expériences passées, les croyances, l'estime qu'on a de soi, sa situation professionnelle et familiale, la qualité du soutien social dont on dispose, et même la génétique.

Comment ces facteurs influencent-ils nos réactions ? Face à des événements nouveaux, un processus se met instantanément en place, tendant à l'auto-évaluation de l'agent stressant et de notre capacité à y faire sa face. Et cette auto-évaluation s'effectue en fonction des facteurs cités plus haut.

Exemple : Je suis atteint d'une cardiomyopathie hypertrophique : est-ce une petite ou une grande menace pour moi, ou est-ce un défi, une occasion de réorganiser ma vie et de me rapprocher de ce qui est essentiel pour moi ?

Je dois être équipé d'un défibrillateur : suis-je capable ou ne suis-je pas capable de faire face à cela ?

Que signifie « gérer » le stress ? Si le stress est une rupture dans la ligne de vie, le « gérer » c'est mettre en place des stratégies d'adaptation permettant de retrouver un sentiment d'équilibre. C'est un processus dynamique car on ne gère pas tous nos stress de la même manière et la gestion d'un même stress peut évoluer. Par exemple, pour le gérer on peut commencer par le déni, puis par une période d'hyperactivité consistant en la recherche d'information, pour arriver à des exercices de relaxation, etc.

Il existe deux principaux modes de gestion du stress : un mode actif et un mode passif. Le mode actif de gestion du stress implique des efforts et des prises d'initiative, le mode passif équivaut à se laisser porter. Parfois, on ne peut pas « agir » sur le problème. Par exemple, dans le cas de la maladie incurable, c'est impossible puisque je ne peux rien faire. Mais même lorsqu'on ne peut pas agir sur le problème, on peut agir sur son impact émotionnel. Par exemple : la marche, le yoga, les entretiens psychologiques, faire des choses que l'on aime (sans se retrouver tout de même dans une stratégie d'évitement méthodique).

Etre trop actif peut conduire à l'épuisement. Etre passif peut être utile... Prenons l'exemple de Christine, qui m'a fait l'honneur d'appeler pour me demander de rapporter son témoignage :

Elle a identifié trois sources de stress :

- l'annonce de la maladie à sa vie de famille,
- sa vie de famille nombreuse,
- sa vie professionnelle surchargée.

Quelles ont été ses manifestations de stress ? La sidération au départ, puis beaucoup d'insomnies, des palpitations à répétition. C'était très difficile pour elle de « gérer ».

Puis, deux issues lui ont semblé probables : soit elle mourrait d'angoisse, soit elle prenait les choses en main.

Au début, elle est passée par une phase de déni partiel, ce qui lui a été très utile : elle a eu besoin de cette phase de déni partiel durant laquelle elle se disait faire « comme si »

elle n'était pas malade (elle n'en a parlé à personne). Sortie de cette phase, elle est ensuite partie rechercher activement des informations sur sa maladie, puis a mis en place des activités physiques (1 heure de marche par jour) et a récupéré un chien pour s'assurer de s'astreindre à marcher. Elle a également fait du vélo d'appartement. Cela a l'air simple, et c'est pourtant très efficace. Cela lui a permis d'évacuer des tensions, d'avoir une préoccupation centrée sur elle-même autour de sensations physiques, elle a ainsi évité de « ruminer » des idées noires.

Christine était professeur dans un lycée et mère de quatre enfants. Huit ans après le diagnostic, Christine, qui s'est sentie de plus en plus fatiguée, a décidé de changer de travail, ce qui a été un épisode triste pour elle. Elle s'est mise à la relaxation, technique respiratoire rapidement très efficace, au yoga et la méditation.

Pour conclure, le stress signe une rupture dans la ligne de vie, mais c'est un réflexe à visée adaptative et il est propre à chacun. On ne peut pas préjuger du ressenti de l'autre. Sa gestion vise à retrouver un équilibre. C'est un processus dynamique, dont le mode est plutôt actif ou passif, mais surtout, pour être enduring face à la maladie chronique, il faut pouvoir alterner les modes passif ou actif, ce qui permet de laisser du temps pour passer en mode actif et préparer la suite.

Si vous ne deviez retenir qu'une chose : gérer son stress est possible.

Question de la salle

Quand demander de l'aide ?

Marie-Lise BABONNEAU

Pour demander de l'aide, il faut avoir identifié qu'on est stressé. Si le sujet ne réalise pas qu'il est très stressé, il peut rester dans un schéma inadapté et s'épuiser. En effet, la non reconnaissance du stress peut aller très loin... Parfois, c'est donc l'entourage qui fait (qui doit faire ?) la démarche de demande d'aide. Les signaux viennent par l'extérieur. Mais si les signaux ne viennent pas, on ne peut pas faire grand-chose...

Les troubles du sommeil sont très inquiétants car quand on ne dort pas, on rentre dans une spirale infernale : moins on dort, moins on a la capacité de prioriser c'est à dire gérer les informations inutiles. Au bout d'une semaine, il devient capital de recalculer le sommeil. Il faut alors consulter.

Question de la salle

Le diagnostic de ma maladie ne m'a pas stressé, puis un jour, le service médical de mon entreprise m'a demandé de m'arrêter de travailler, estimant que j'avais atteint un âge qui permettait de m'arrêter, je suis donc passé en invalidité à 54 ans. J'ai trouvé cela bien. Pensez-vous que je vive ma situation avec un stress enfoui que j'ai complètement voulu effacer, ou que je puisse vivre sans stress ?

Marie-Lise BABONNEAU

Etes-vous en train de me dire que vous vous trouvez un peu « miraculeux » de vivre les événements auxquels vous avez été confrontés d'une telle façon ?

Réponse :

Oui, mais j'en ai presque honte.

Marie-Lise BABONNEAU

A vous entendre, je ne pense pas que vous soyez un faux détendu. Vous êtes sûrement tendu à vos heures mais vous avez très certainement une capacité à recevoir les

événements et à les analyser pour en tirer partie. Il s'agit d'un tempérament, certainement favorisé par l'entourage, les croyances que vous avez depuis tout petit et l'estime que vous avez de vous-même. Ce sont ces éléments qui permettent de mettre en place une stratégie presque cognitive : « Je vais avoir une vie un peu plus courte que les autres, alors qu'est-il important que j'accomplisse durant cette vie ? »

Question de la salle

Quels sont les indicateurs permettant de dire qu'un enfant est stressé ou pas ?

Marie-Lise BABONNEAU

La question du stress chez l'enfant implique une interrogation : qui est en réalité stressé ? Les parents sont stressés parce que l'enfant est malade, ou parfois, parce qu'il ne voit pas de signes de stress chez leur enfant. Les parents doivent avoir un espace pour en parler. L'enfant, quant à lui, est rarement stressé pour les mêmes raisons que l'adulte. Le stress de l'enfant est de savoir plutôt si ses parents vont bien, si les copains vont bien, mais la préoccupation de l'enfant n'est pas forcément la maladie...

Dans la plupart des cas, les signes de stress vont être : un enfant toujours ailleurs, au sens du trouble de l'attention, un enfant tendu, qui a du mal à s'endormir ou qui se réveille plusieurs fois par nuit... ou encore un enfant dont les résultats scolaires connaissent un brusque changement. Tout changement brusque signe quelque chose chez l'enfant : que s'est-il passé pour qu'il y ait, par exemple, un investissement aussi important dans la scolarité, l'enfant a-t-il désinvesti autre chose ?

Stéphanie PARET

Nous remercions tous les participants de cette journée et que nous souhaitons pouvoir réitérer.

Philippe CHARRON

Nous vous donnons rendez-vous l'année prochaine, et vous proposons dès à présent de nous soumettre les sujets que vous aimeriez voir aborder au cours de notre prochaine édition.

Annexe 1 Liste des Médicaments contre indiqué dans le syndrome du QT Long

Albuterol	Ventolin®	β2-receptor agonist / Asthma
Albuterol	Proventil®	β2-receptor agonist / Asthma
Alfuzosin	Uroxatral®	Alpha1-blocker / Benign prostatic hyperplasia
Amantadine	Symmetrel®	Dopaminergic/Anti-viral / Anti-infective/ Parkinson's Disease
Amiodarone	Pacerone®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Amiodarone	Cordarone®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Amitriptyline	Elavil®	Tricyclic Antidepressant / depression
Amphetamine	Dexedrine®	CNS stimulant / ADHD
Amphetamine	Adderall®	CNS stimulant / ADHD
Arsenic trioxide	Trisenox®	Anti-cancer / Leukemia
Astemizole	Hismanal®	Antihistamine / Allergic rhinitis
Atazanavir	Reyataz®	Protease inhibitor / HIV

Clozapine	Clozaril®	schizophrenia
Cocaine	Cocaine	Local anesthetic /
Desipramine	Pertofrane®	Tricyclic Antidepressant / depression
Dexmethylphenidate	Focalin®	CNS stimulant / ADHD
Diphenhydramine	Benadryl®	Antihistamine / Allergic rhinitis, insomnia
Diphenhydramine	Nytol®	Antihistamine / Allergic rhinitis, insomnia
Disopyramide	Norpace®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Dobutamine	Dobutrex®	Catecholamine / heart failure and shock
Dofetilide	Tikosyn®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Dolasetron	Anzemet®	Anti-nausea / nausea, vomiting
Domperidone	Motilium®	Anti-nausea / nausea
Dopamine	Intropine®	Inotropic agent / heart failure; hypotension; shock
Doxepin	Sinequan®	Tricyclic Antidepressant / depression
Dronedarone	Multaq®	Anti-arrhythmic / Atrial Fibrillation
Droperidol	Inapsine®	Sedative; Anti-nausea / anesthesia adjunct, nausea
Ephedrine	Broncholate®	Bronchodilator, decongestant / Allergies, sinusitis, asthma
Ephedrine	Rynatuss®	Bronchodilator, decongestant / Allergies, sinusitis, asthma

Atomoxetine	Strattera®	norepinephrine reuptake inhibitor / ADHD
Azithromycin	Zithromax®	Antibiotic / bacterial infection
Bepidil	Vasacor®	Anti-anginal / heart pain
Chloral hydrate	Noctec®	Sedative / sedation/ insomnia
Chloroquine	Aralen®	Anti-malarial / malaria infection
Chlorpromazine	Thorazine®	Anti-psychotic/ Anti-emetic / schizophrenia/ nausea
Ciprofloxacin	Cipro®	Antibiotic / bacterial infection
Cisapride	Propulsid®	GI stimulant / heartburn
Citalopram	Celexa®	Anti-depressant / depression
Clarithromycin	Biaxin®	Antibiotic / bacterial infection
Clomipramine	Anafranil®	Tricyclic Antidepressant / depression
		Anti-psychotic /

Epinephrine	Bronkaid®	catecholamine, vasoconstrictor / anaphylaxis, allergic reactions
Epinephrine	Primatene®	catecholamine, vasoconstrictor / anaphylaxis, allergic reactions
Erythromycin	Erythrocin®	Antibiotic; GI stimulant / bacterial infection; increase GI motility
Erythromycin	E.E.S.®	Antibiotic; GI stimulant / bacterial infection; increase GI motility
Escitalopram	Lexapro®	Anti-depressant / Major depression/ Anxiety disorders
Escitalopram	Cipralext®	Anti-depressant / Major depression/ Anxiety disorders
Famotidine	Pepcid®	H2-receptor antagonist / Peptic ulcer/ GERD
Felbamate	Felbatrol®	Anti-convulsant / seizure
Fenfluramine	Pondimin®	Appetite suppressant / dieting, weight loss
Fingolimod	Gilenya®	Immunosuppressant / Multiple Sclerosis
Flecainide	Tambacor®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Fluconazole	Diflucan®	Anti-fungal / fungal infection
Fluoxetine	Prozac®	Anti-depressant /

Fluoxetine	Sarafem®	Anti-depressant / depression
Foscarnet	Foscavir®	Anti-viral / HIV infection
Fosphenytoin	Cerebyx®	Anti-convulsant / seizure
Galantamine	Reminyl®	Cholinesterase inhibitor / Dementia, Alzheimer's
Gatifloxacin	Tequin®	Antibiotic / bacterial infection
Gemifloxacin	Factive®	Antibiotic / bacterial infection
Granisetron	Kytril®	Anti-nausea / nausea and vomiting
Halofantrine	Halfan®	Anti-malarial / malaria infection
Haloperidol	Haldol®	Anti-psychotic / schizophrenia, agitation
Ibutilide	Corvert®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Imipramine	Norfranil®	Tricyclic Antidepressant / depression
Indapamide	Lozol®	Diuretic / stimulate urine & salt loss
Isoproterenol	Medihaler-Iso®	Catecholamine / allergic reaction
Isoproterenol	Isupres®	Catecholamine / allergic reaction
Isradipine	Dynacirc®	Anti-hypertensive / high blood pressure
Itraconazole	Sporanox®	Anti-fungal / fungal infection
Ketoconazole	Nizoral®	Anti-fungal / fungal infection
Lapatinib	Tykerb®	Anti-cancer / breast cancer, metastatic
Lapatinib	Tyverb®	Anti-cancer / breast cancer, metastatic
Levalbuterol	Xopenex®	Bronchodilator / asthma
Levofloxacin	Levaquin®	Antibiotic / bacterial infection
Levomethadyl	Orlaam®	Opiate agonist / pain control, narcotic dependence
Lisdexamfetamine	Vyvanse®	CNS stimulant / ADHD
Lithium	Lithobid®	Anti-mania / bipolar disorder
Lithium	Eskalith®	Anti-mania / bipolar disorder
Mesoridazine	Serentil®	Anti-psychotic / schizophrenia
Metaproterenol	Alupent®	Bronchodilator / asthma
Metaproterenol	Metaprel®	Bronchodilator / asthma
Methadone	Dolophine®	Opiate agonist / pain control, narcotic dependence
Methadone	Methadose®	Opiate agonist / pain control, narcotic dependence
Methylphenidate	Ritalin®	CNS stimulant / ADHD
Methylphenidate	Concerta®	CNS stimulant / ADHD
		Vasoconstrictor / low

Midodrine	ProAmatine®	blood pressure, fainting
Moexipril/HCTZ	Uniretic®	Anti-hypertensive / high blood pressure
Moxifloxacin	Avelox®	Antibiotic / bacterial infection
Nicardipine	Cardene®	Anti-hypertensive / high blood pressure
Nilotinib	Tasigna®	Anti-cancer / Leukemia
Norepinephrine	Levophed®	Vasconstrictor, Inotrope / shock, low blood pressure
Nortriptyline	Pamelor®	Tricyclic Antidepressant / depression
Octreotide	Sandostatin®	Endocrine / acromegaly, carcinoid diarrhea
Ofloxacin	Floxin®	Antibiotic / bacterial infection
Ondansetron	Zofran®	Anti-emetic / nausea and vomiting
Oxytocin	Pitocin®	Oxytocic / Labor stimulation
Paliperidone	Invega®	Antipsychotic, atypical / Schizophrenia
Paroxetine	Paxil®	Anti-depressant / depression
Pentamidine	NebuPent®	Anti-infective / pneumocystis pneumonia
Pentamidine	Pentam®	Anti-infective / pneumocystis pneumonia
Perflutren lipid microspheres	Definity®	Imaging contrast agent / Echocardiography
Phentermine	Fastin®	Appetite suppressant / dieting, weight loss
Phentermine	Adipex®	Appetite suppressant / dieting, weight loss
Phenylephrine	Neosynephrine®	Vasoconstrictor, decongestant / low blood pressure, allergies, sinusitis, asthma
Phenylpropanolamine	Acutrim®	Decongestant / allergies, sinusitis, asthma
Phenylpropanolamine	Dexatrim®	Decongestant / allergies, sinusitis, asthma
Pimozide	Orap®	Anti-psychotic / Tourette's tics
Probuco	Lorelco®	Antilipemic / Hypercholesterolemia
Procainamide	Procan®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Procainamide	Pronestyl®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Protriptyline	Vivactil®	Tricyclic Antidepressant / depression
Pseudoephedrine	PediaCare®	Decongestant / allergies, sinusitis, asthma
Pseudoephedrine	Sudafed®	Decongestant / allergies, sinusitis, asthma
Quetiapine	Seroquel®	Anti-psychotic / schizophrenia
Quinidine	Quinaglute®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm

Quinidine	Cardioquin®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Ranolazine	Ranexa®	Anti-anginal / chronic angina
Risperidone	Risperdal®	Anti-psychotic / schizophrenia
Ritodrine	Yutopar®	Uterine relaxant / prevent premature labor
Ritonavir	Norvir®	Protease inhibitor / HIV
Roxithromycin*	Rulide®	Antibiotic / bacterial infection
Salmeterol	Serevent®	Sympathomimetic / asthma, COPD
Sertindole	Serlect®	Antipsychotic, atypical / Anxiety, Schizophrenia
Sertindole	Serdolect®	Antipsychotic, atypical / Anxiety, Schizophrenia
Sertraline	Zoloft®	Anti-depressant / depression
Sibutramine	Meridia®	Appetite suppressant / dieting, weight loss
Solifenacin	VESIcare®	muscarinic receptor antagonist / treatment of overactive bladder
Sotalol	Betapace®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm
Sparfloxacin	Zagam®	Antibiotic / bacterial infection
Sunitinib	Sutent®	Anti-cancer / RCC, GIST
Tacrolimus	Prograf®	Immunosuppressant / Immune suppression
Tamoxifen	Nolvadex®	Anti-cancer / breast cancer
Telithromycin	Ketek®	Antibiotic / bacterial infection
Terbutaline	Brethine®	Bronchodilator / asthma
Terfenadine	Seldane®	Antihistamine / Allergic rhinitis
Thioridazine	Mellaril®	Anti-psychotic / schizophrenia
Tizanidine	Zanaflex®	Muscle relaxant /
Tolterodine	Detrol®	Bladder Antispasmodic /
Tolterodine	Detrol LA®	Bladder Antispasmodic /
Trazodone	Desyrel®	Anti-depressant / Depression, insomnia
Trimethoprim-Sulfa	Bactrim®	Antibiotic / bacterial infection
Trimethoprim-Sulfa	Sulfa®	Antibiotic / bacterial infection
Trimipramine	Surmontil®	Tricyclic Antidepressant / depression
Vandetanib	Caprelsa®	Anti-cancer / Thyroid cancer
Vardenafil	Levitra®	phosphodiesterase inhibitor / vasodilator
Venlafaxine	Effexor®	Anti-depressant / depression
Voriconazole	VFend®	Anti-fungal / anti-fungal
Ziprasidone	Geodon®	Anti-psychotic / schizophrenia

Annexe 2 Liste des Médicaments contre indiqué dans le syndrome de Brugada

Psychotropic drugs

(Alphabetical order generic name)

Generic name	Brand name®	Class / Clinical use	References	Recommendation
Amitriptyline	e.g. Elavil® Sartex® Tryptizol®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Bolognesi et al. 1997 Rouleau et al. 2001 Bebarta et al. 2007 Nau et al. 2000	Class IIa
Clomipramine	e.g. Anafranil® Anafril®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Goldgran et al. 2002 Pacher et al. 2000	Class IIa
Desipramine	e.g. Norpramin® Pentofran®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Babalarios et al. 2002 Chow et al. 2005 Akhtar et al. 2006 Sudoh et al. 2003	Class IIa
Lithium	e.g. Eskalith®	Antidepressive Agent	Babalarios et al. 2002 Darbar et al. 2005	Class IIb
Loxapine	e.g. Cloxazepine® Loxitane®	Antipsychotic Agent	Rouleau et al. 2001 Kinugawa et al. 1988	Class IIa
Nortriptyline	e.g. Nortrilen® Pamelor®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Tada et al. 2001 Muir et al. 1982 Sudoh et al. 2003	Class IIa
Oxcarbazepine*	e.g. Trileptal®	Anti-epileptic Agent	El-Menyar et al. 2011 Huang et al. 2008	Class IIa
Trifluoperazine	e.g. Fluoperazine® Stelazine®	Antipsychotic Agent, Phenothiazine	Rouleau et al. 2001 Klöckner et al. 1987	Class IIa

Psychotropic drugs

(Alphabetical order generic name)

Generic name	Brand name®	Class / Clinical use	References	Recommendation
Amitriptyline	e.g. Elavil® Sartex® Tryptizol®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Bolognesi et al. 1997 Rouleau et al. 2001 Bebarta et al. 2007 Nau et al. 2000	Class IIa
Clomipramine	e.g. Anafranil® Anafril®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Goldgran et al. 2002 Pacher et al. 2000	Class IIa
Desipramine	e.g. Norpramin® Pentofran®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Babalarios et al. 2002 Chow et al. 2005 Akhtar et al. 2006 Sudoh et al. 2003	Class IIa
Lithium	e.g. Eskalith®	Antidepressive Agent	Babalarios et al. 2002 Darbar et al. 2005	Class IIb
Loxapine	e.g. Cloxazepine® Loxitane®	Antipsychotic Agent	Rouleau et al. 2001 Kinugawa et al. 1988	Class IIa
Nortriptyline	e.g. Nortrilen® Pamelor®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Tada et al. 2001 Muir et al. 1982 Sudoh et al. 2003	Class IIa
Oxcarbazepine*	e.g. Trileptal®	Anti-epileptic Agent	El-Menyar et al. 2011 Huang et al. 2008	Class IIa
Trifluoperazine	e.g. Fluoperazine® Stelazine®	Antipsychotic Agent, Phenothiazine	Rouleau et al. 2001 Klöckner et al. 1987	Class IIa

Anesthetics / analgesics

(Alphabetical order generic name)

Generic name	Brand name®	Class / Clinical use	References	Recommendation
Bupivacaine	e.g. Marcaine® Sensorcaine®	Anesthetic / analgesic agent	Phillips et al. 2003 Vernooy et al. 2006 Bramall et al. 2011 De la Coussaye et al. 1992 Berman et al. 1994	Class IIa
Propofol	e.g. Diprivan®	Anesthetic Agent	Inamura et al. 2006 Vernooy et al. 2006 Robinson et al. 2008 Saint 1998	Class IIb

Recommendation: Class I: convincing evidence/opinion; Class IIa: evidence/opinion less clear; Class IIb: conflicting evidence/opinion; Class III: very little evidence.

Other substances

(Alphabetical order generic name)

Generic name	Brand name®	Class / Clinical use	References	Recommendation
Acetylcholine	-	Cholinergic Agent / Vasospastic intracoronary	Miyazaki et al. 1996 Noda et al. 2002 Montgomery et al. 1974	Class IIa
Alcohol (toxicity)	-Not applicable-	Other substances / Anesthetic Agent	Shimada et al. 1996 Rouleau et al. 2001 Habuchi et al. 1995	Class IIb
Cocaine	-Not applicable-	Other substances / Anesthetic Agent	Littmann et al. 2000 Ortega et al. 2001 Bebarta et al. 2007 Xu et al. 1994	Class IIa
Ergonovine	e.g. Ergotrate®	Vasospastic intracoronary	Noda et al. 2002 Müller et al. 1980	Class IIb