

L'insuffisance cardiaque: quoi de neuf ?

Sion, 21.2.2019



Pr. Dr. Jean-Michel GASPOZ

Spécialiste FMH
Médecine interne et
cardiologie

Clinique des Grangettes
Genève

Conflicts of interest statement

- Honoraries for conferences, advisory boards or congresses:

Bayer HealthCare, BMS, MSD, Menarini, Novartis, Takeda, Vifor Pharma.

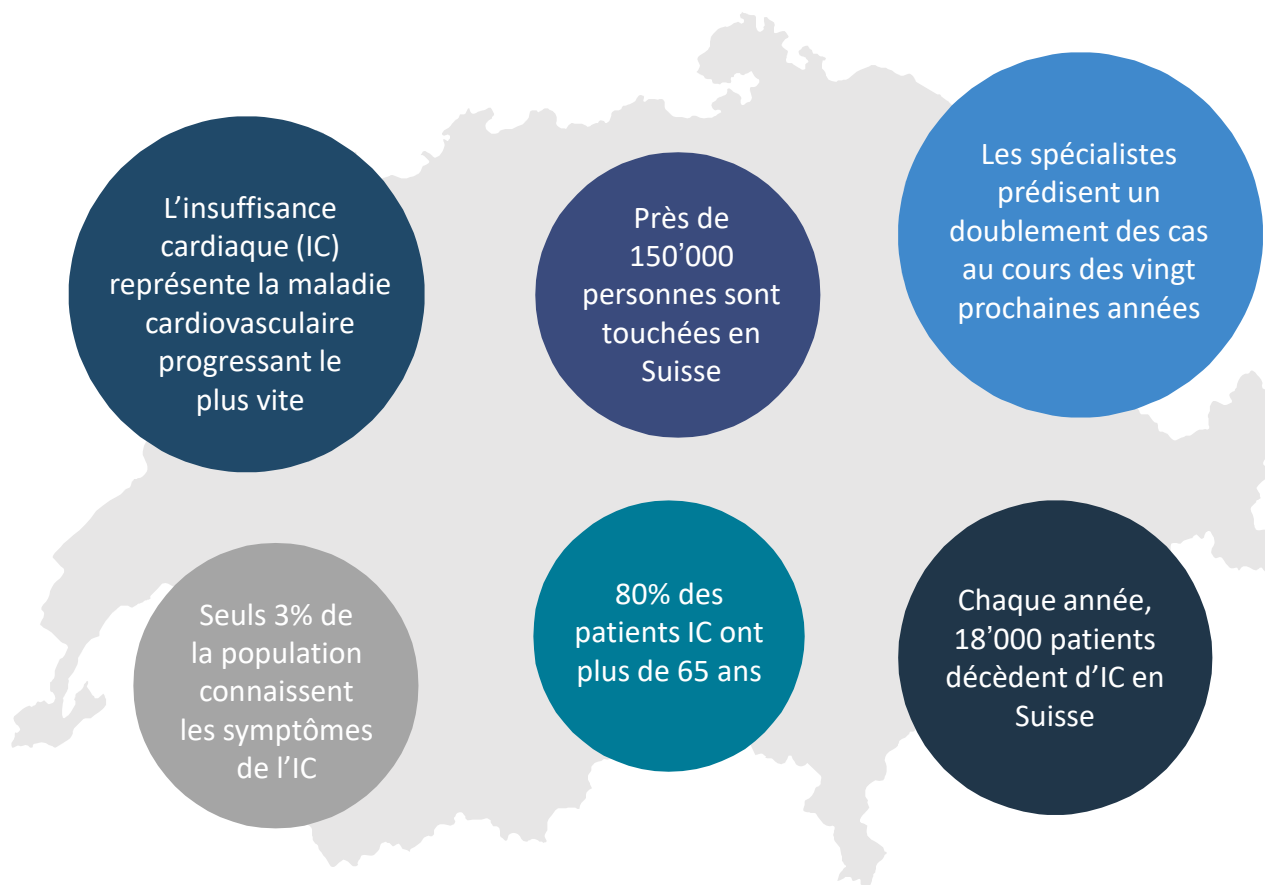
- Educational or research grants for SMPR/HUG :

AstraZeneca, Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, gsk, Lilly, Mundipharma, Novartis, Takeda, Unilabs, Vifor Pharma.



Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque (IC) en Suisse

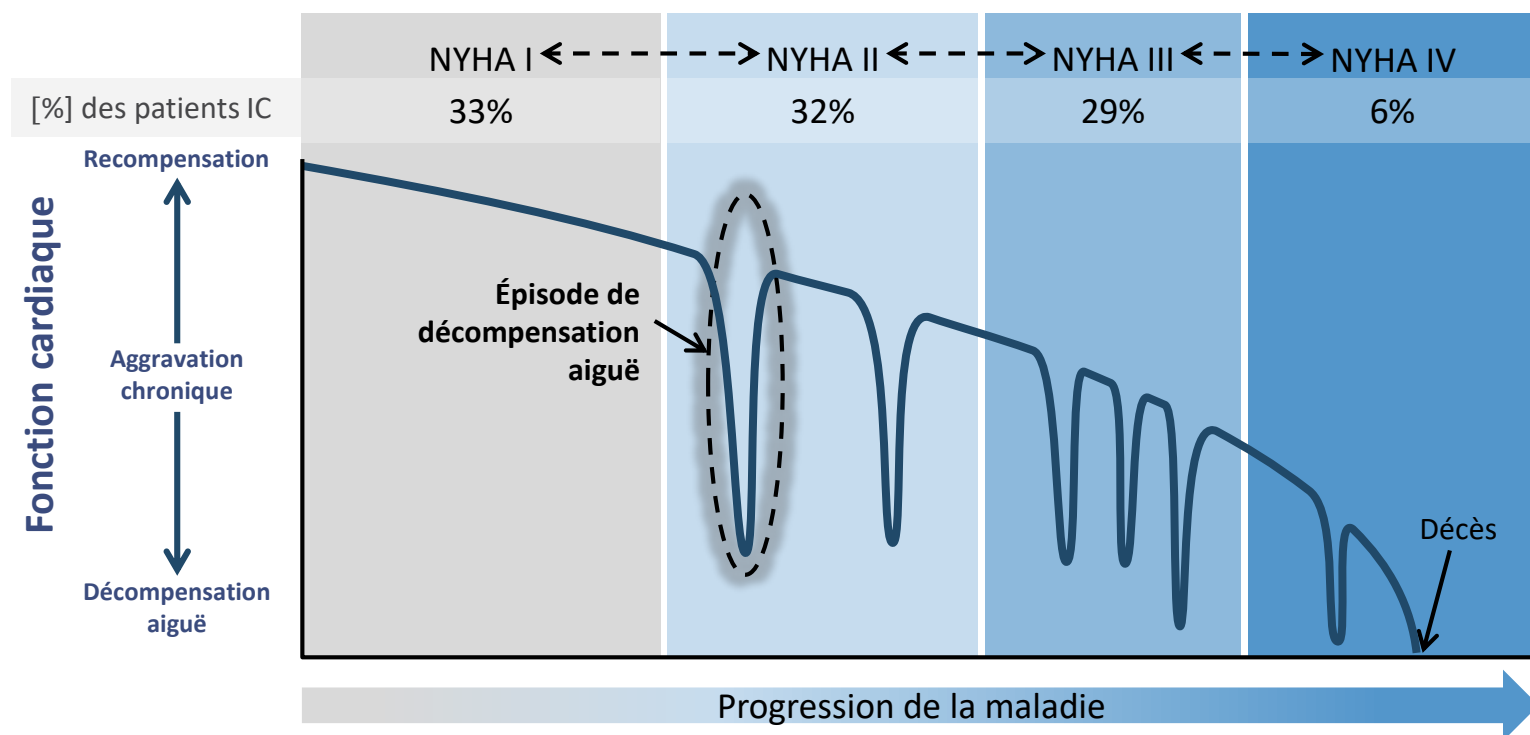
La réalité en Suisse





L'insuffisance cardiaque est une maladie progressive: tous les patients sont en danger

Haute mortalité et réhospitalisation

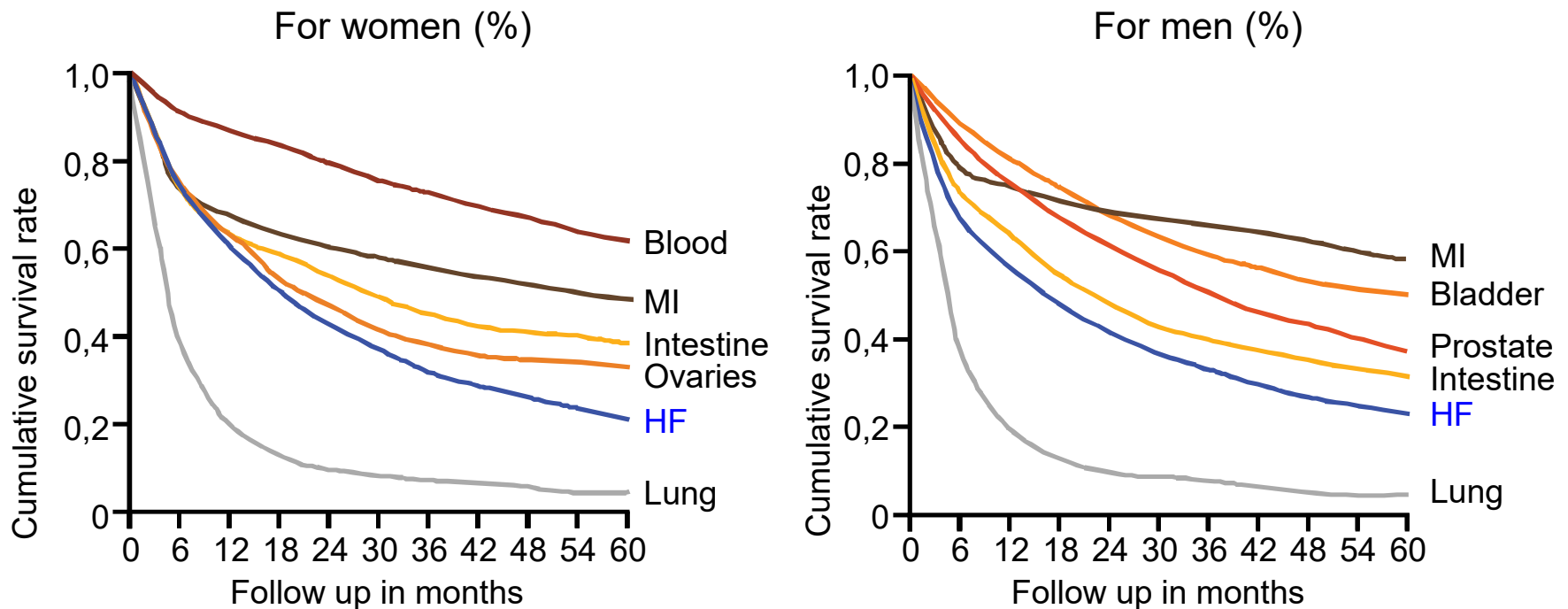


De Gheorghiade et al. 2009

Remarque: *mortalité à 1 an/ réadmission des patients avec une IC aiguë de 40% (Dickstein K et al., Eur Heart J. 2008;29:2388–442)

Mortality for HF is higher than for most types of cancer

Survival rate after HF hospitalisation (HF), myocardial infarct (MI) and different types of cancer



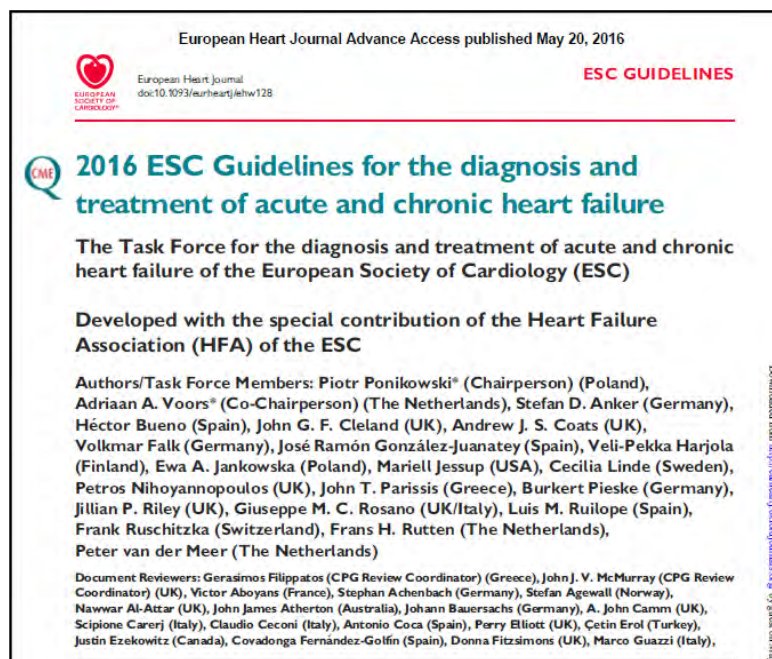
- Patients hospitalized due to HF or documented clinical consultation for MI or indicated type of cancer in 1991.

3 Phases

1. Décompensation aigüe – Hospitalisation
2. Phase post-hospitalisation (60-90 jours post sortie)
3. Insuffisance cardiaque chronique

2016 ESC-HF Guidelines

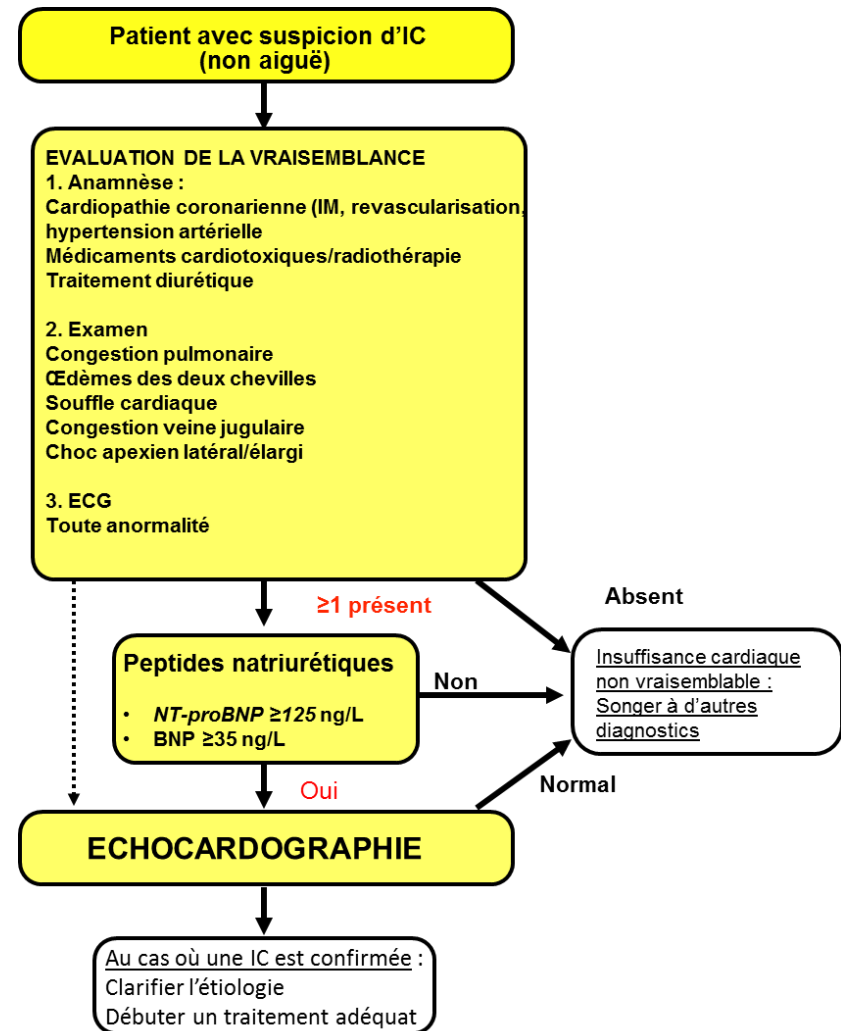
Ponikowski P et al., **ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 21 May 2016





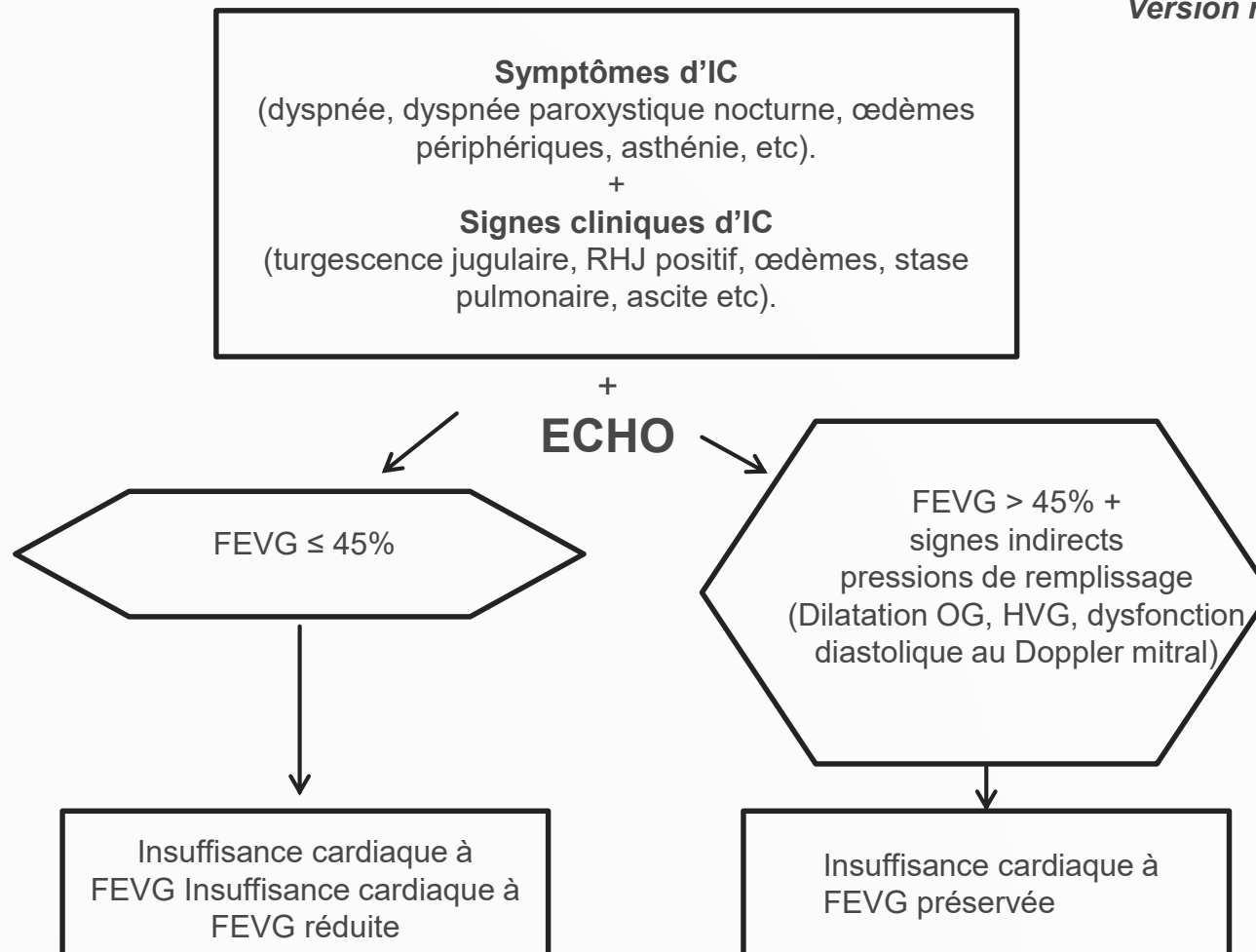
2016 Guidelines ESC: diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique

- Anamnèse/examen physique/ECG
- Mesure de BNP et NT-proBNP
 - ▶ ? EXCLURE IC
- Échocardiographie
 - ▶ ? Diagnostic de l'insuffisance cardiaque



Diagnostic de l'insuffisance cardiaque (IC)

Version révisée en 2013



Publié par le groupe de travail sur l'insuffisance cardiaque de la Société Suisse de Cardiologie (SSC)
(basé sur les recommandations de l'ESC en 2012)



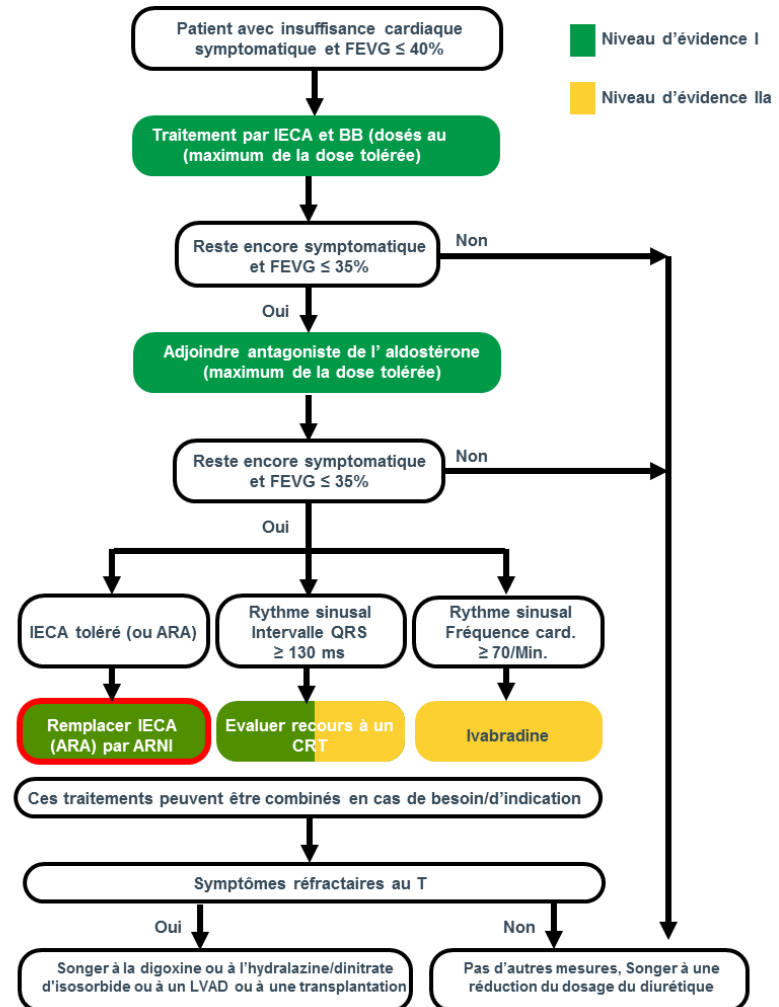


2016 Guidelines ESC: traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

- IECA, BB et ARA représentent le traitement de base
- Chez les patients qui continuent à être symptomatiques et lors de FEVG $\leq 35\%$
- L'ARNI remplace l'IECA ou l'ARA chez les patients qui tolèrent l'IECA

Diurétique pour le traitement des symptômes et des signes de congestion

Si malgré un traitement médicamenteux optimal ou lors de tachycardie ou de fibrillation ventriculaires la FEVG $\leq 35\%$, implantation d'un DAI



PARADIGM-HF

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H.,
Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D.,
Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D.,
Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

Pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque à FE réduite



Dans l'IC-FEr, l'hyperactivation du SRAA et du SNS est préjudiciable et l'activation du système des peptides natriurétiques est bénéfique

Système des peptides natriurétiques

- Vasodilatation:**
 - ↓ Résistance systémique
 - ↓ Tonus sympathique
- ↓ **Rétention hydrosodée:**
 - ↓ Aldostérone
 - ↓ Vasopressine
- Remodelage vasculaire:**
 - ↓ Hypertrophie
 - ↓ Fibrose

Symptômes et progression de l'IC

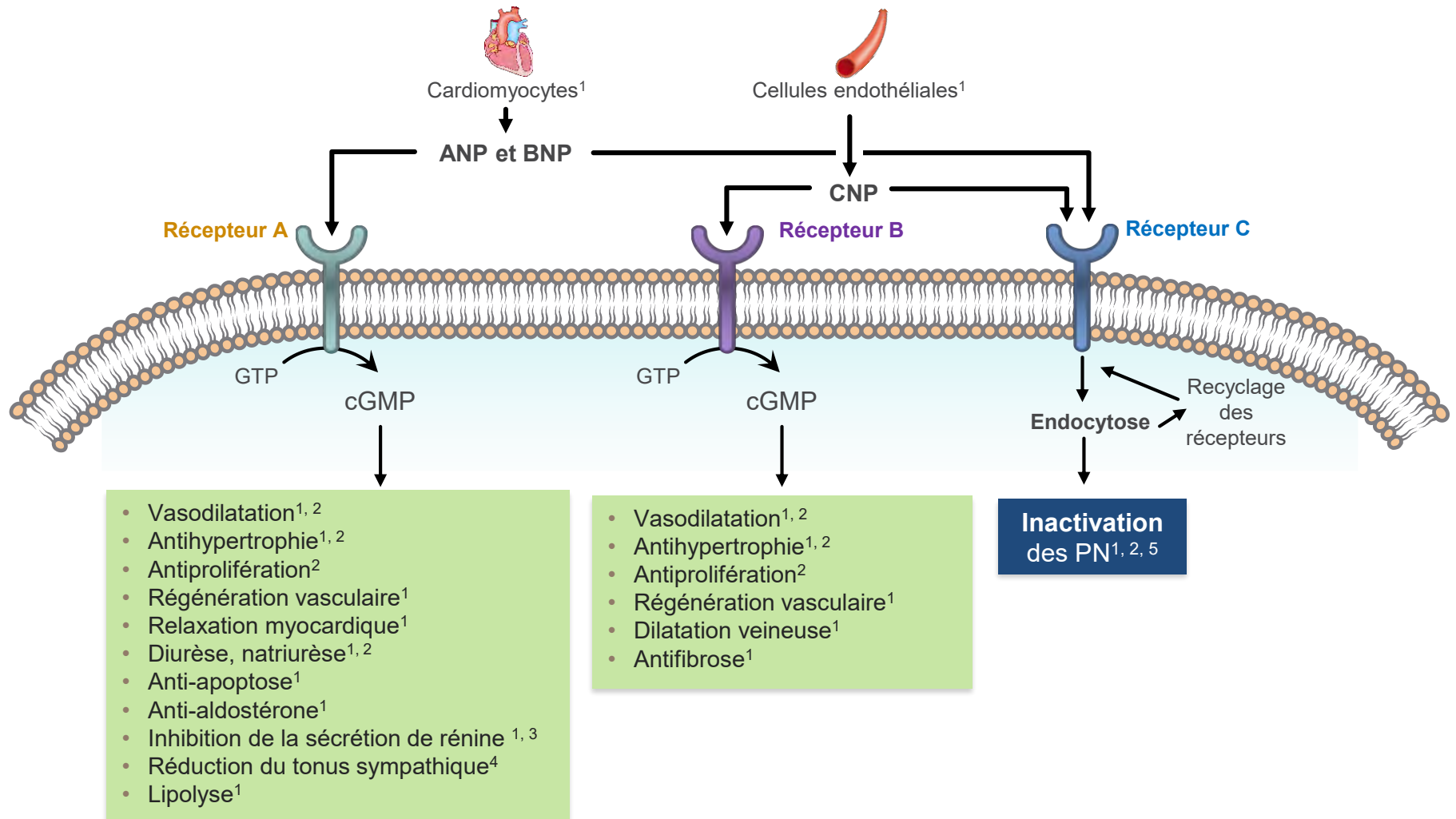
Système nerveux sympathique

- Vasoconstriction:**
 - ↑ Résistance systémique
 - ↑ Activité SRAA
- Effets cardiaques:**
 - ↑ Contractilité
 - ↑ Fréquence cardiaque

Système rénine-angiotensine-aldostérone

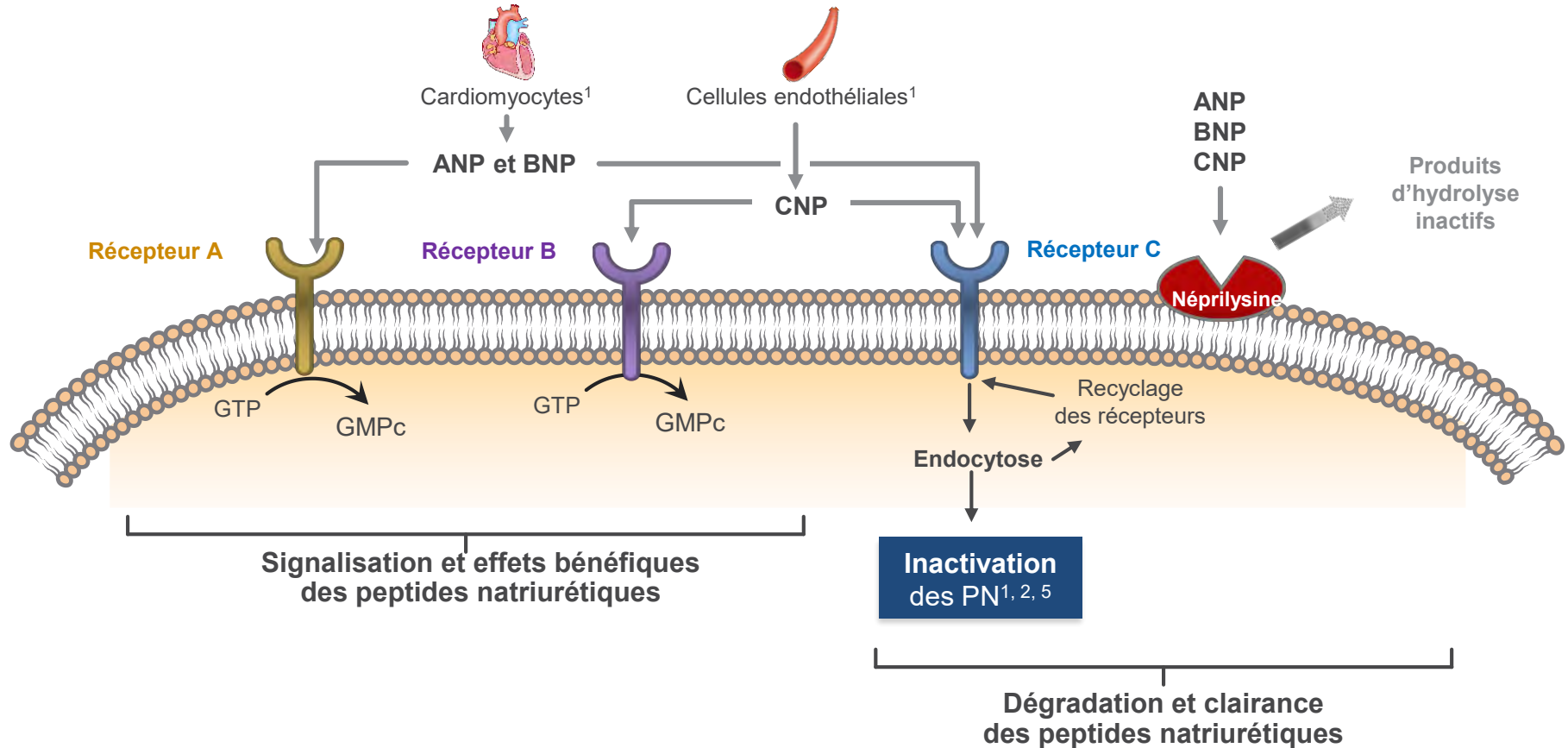
- Vasoconstriction:**
 - ↑ Résistance systémique
 - ↑ Tonus sympathique
- Rétention hydrosodée:**
 - ↑ Aldostérone
 - ↑ Vasopressine
- Remodelage vasculaire:**
 - ↑ Hypertrophie
 - ↑ Fibrose

Récepteurs des peptides natriurétiques



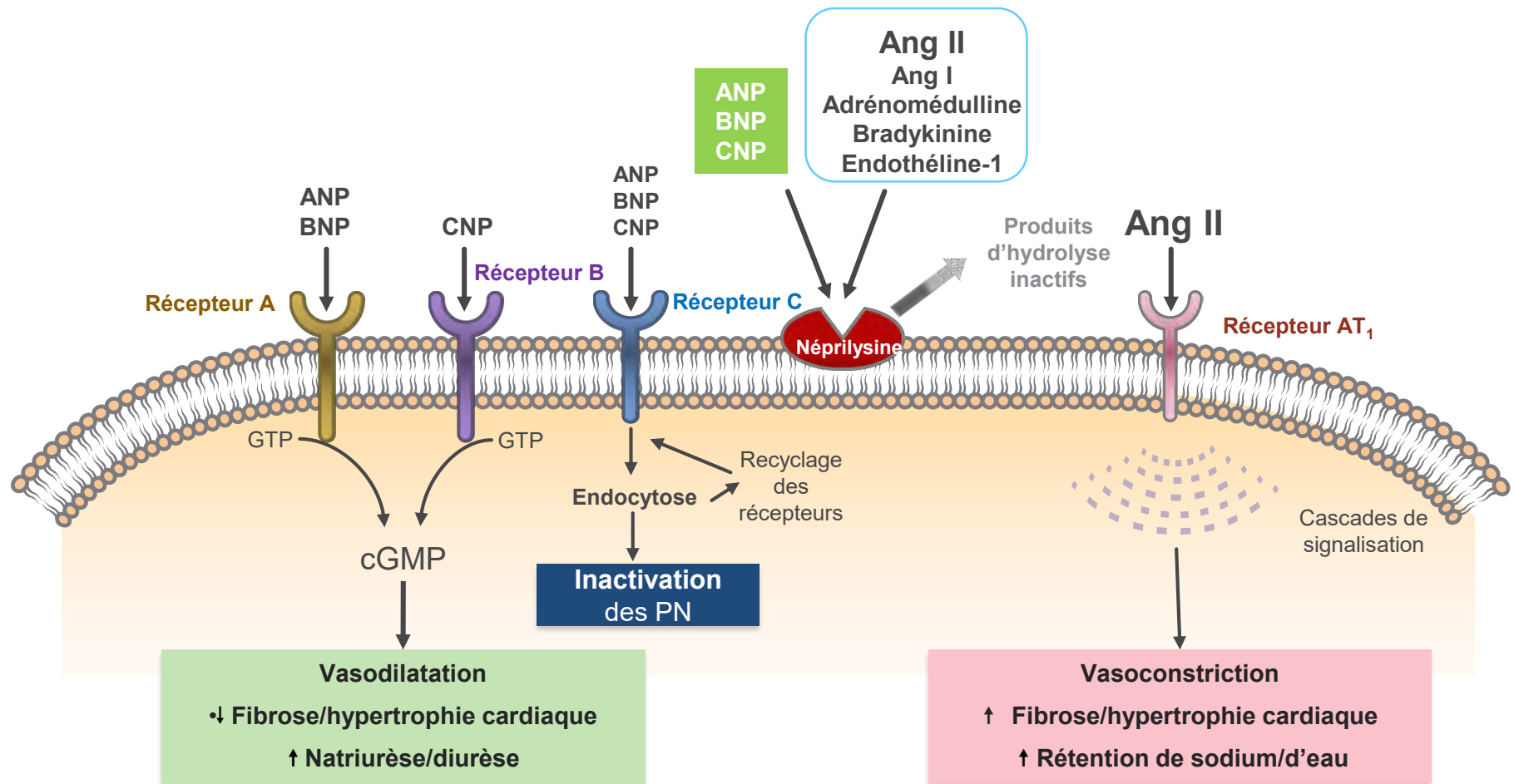
¹Mangiafico *et al.* Eur Heart J 2013; 34:886–93; ²Gardner *et al.* Hypertension 2007; 49:419–26; ³Pandey. J Am Soc Hypertens 2008; 2:210–26; ⁴Levin *et al.* N Engl J Med 1998; 339; 321–8; ⁵Von Lueder *et al.* Pharmacol Ther 2014 [Epub avant impression]

Les peptides natriurétiques sont éliminés via le RPN-C et décomposés par la néprilysine



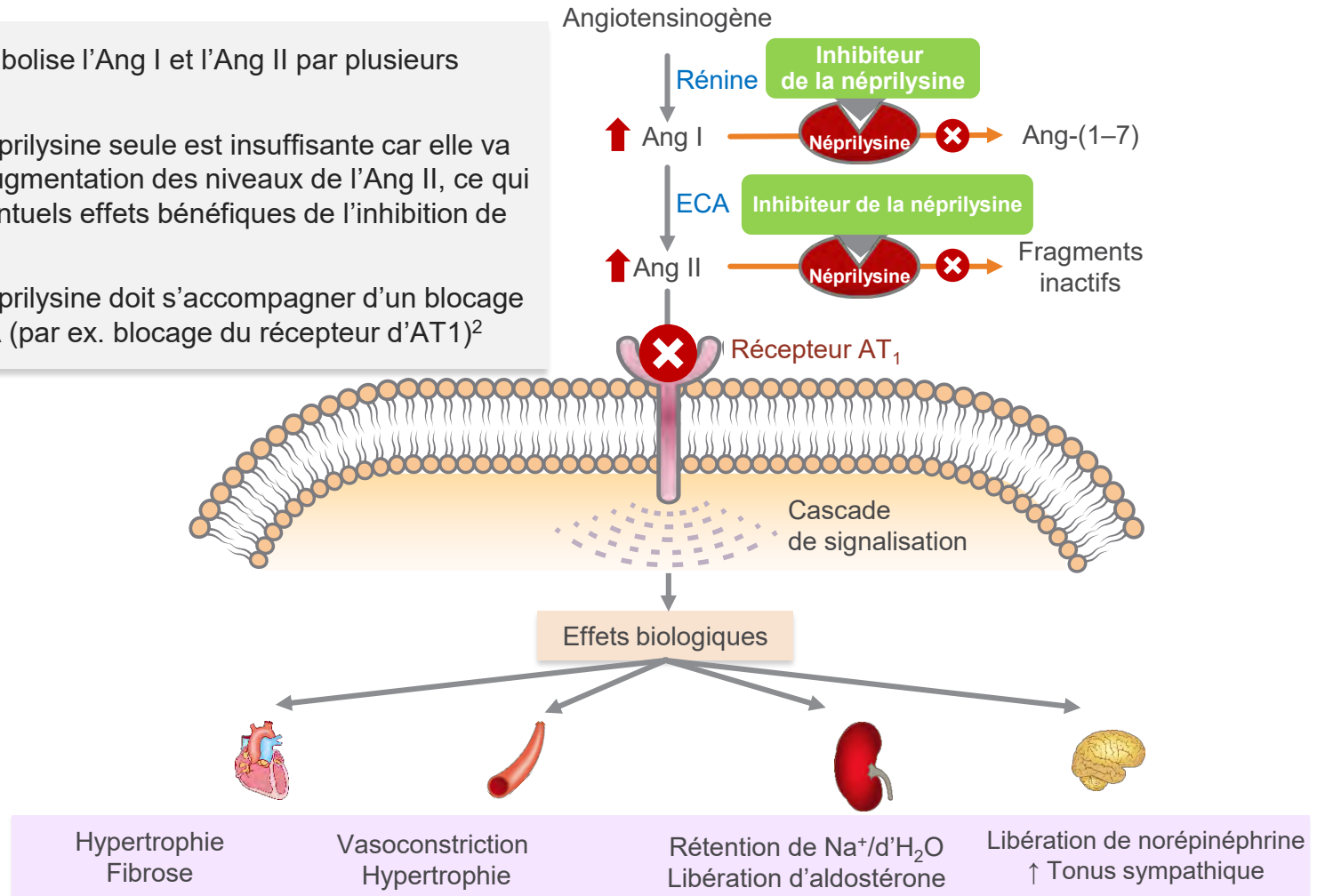
¹Mangiafico *et al.* Eur Heart J 2013; 34:886–93; ²Gardner *et al.* Hypertension 2007; 49:419–26; ³Pandey. J Am Soc Hypertens 2008; 2:210–26; ⁴Levin *et al.* N Engl J Med 1998; 339:321–8; ⁵Von Lueder *et al.* Pharmacol Ther 2014 [Epub avant impression]

La néprilysine métabolise d'autres substrats, dont l'angiotensine II, intervenant dans la physiologie cardiovasculaire

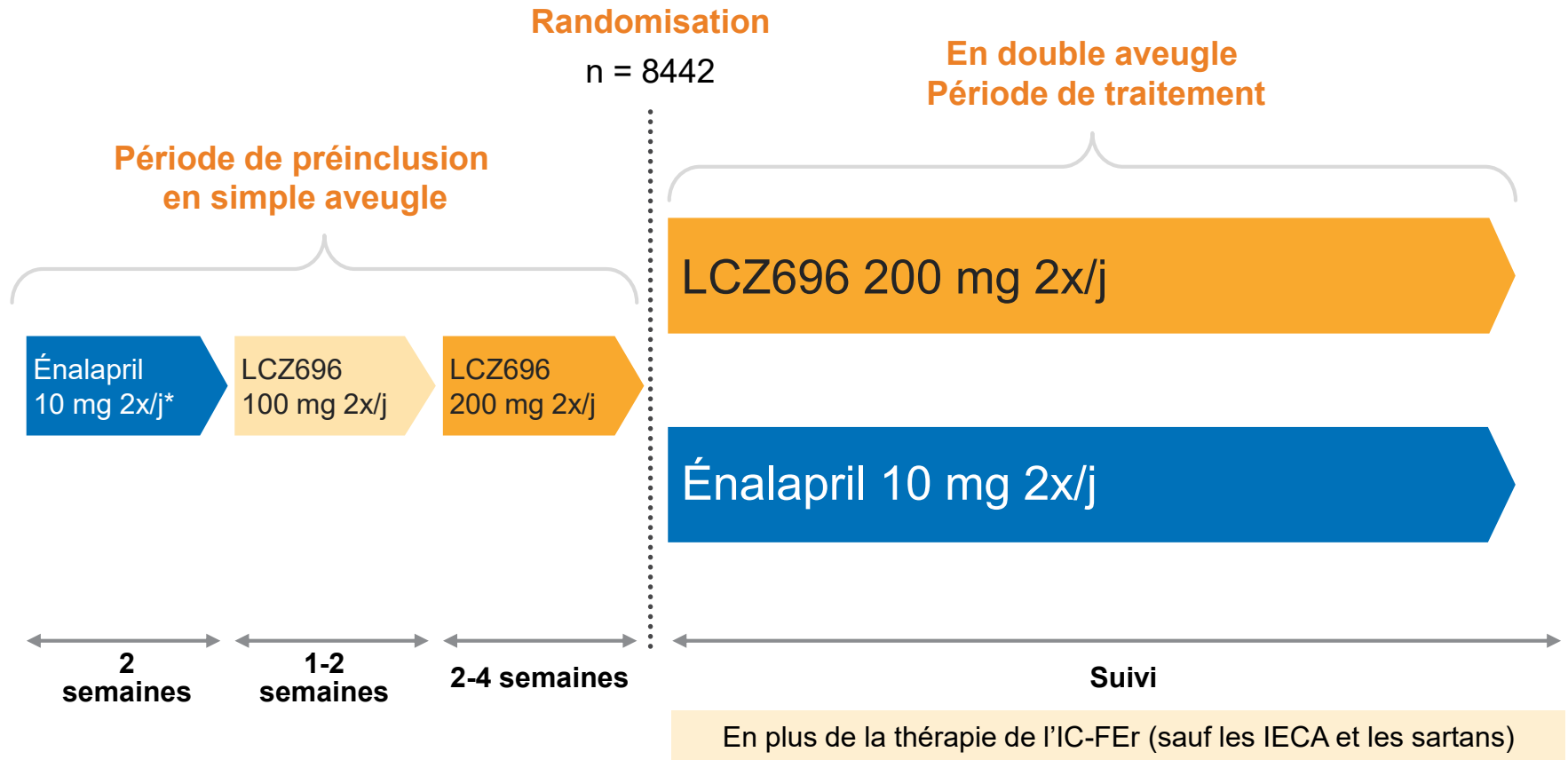


Pour un effet optimal, l'inhibition de la néprilysine doit être accompagnée d'un blocage simultané du SRAA

- La néprilysine métabolise l'Ang I et l'Ang II par plusieurs voies^{1, 2}
- L'inhibition de la néprilysine seule est insuffisante car elle va de pair avec une augmentation des niveaux de l'Ang II, ce qui contrecarre les éventuels effets bénéfiques de l'inhibition de la néprilysine²
- L'inhibition de la néprilysine doit s'accompagner d'un blocage simultané du SRAA (par ex. blocage du récepteur d'AT₁)²



PARADIGM-HF: Conception de l'étude



*Énalapril 5 mg 2x/j pendant 1–2 semaines suivies par énalapril 10 mg 2x/j comme dose initiale en préinclusion pour les patients traités avec des sartans ou des IECA à faible dose.

PARADIGM-HF: Critères prédéfinis

- **Principaux: Décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque**
 - Décès cardiovasculaire
 - Hospitalisation pour défaillance cardiaque
- **Secondaires:**
 - Décès toutes causes
 - KCCQ (score CSS - symptômes et limitations physiques)
 - Nouvel accès de fibrillation auriculaire
 - Déclin de la fonction rénale

PARADIGM-HF: Principaux critères d'inclusion

- IC chronique NYHA II–IV avec FEVG \leq 40%*
- Taux de BNP (ou NT-proBNP) suivants:
 - \geq 150 (ou \geq 600 pg/ml), ou
 - \geq 100 (ou \geq 400 pg/ml) en cas d'hospitalisation pour IC-FEr dans les 12 derniers mois
- \geq 4 semaines de traitement avec des doses stables d'IECA ou de sartan et de β -bloquant

*Les critères d'inclusion de fraction d'éjection ont été abaissés à \leq 35% suite à un amendement au protocole

#dosage équivalente à celle de l'énalapril \geq 10 mg/jour

PARADIGM-HF: Principaux critères d'exclusion

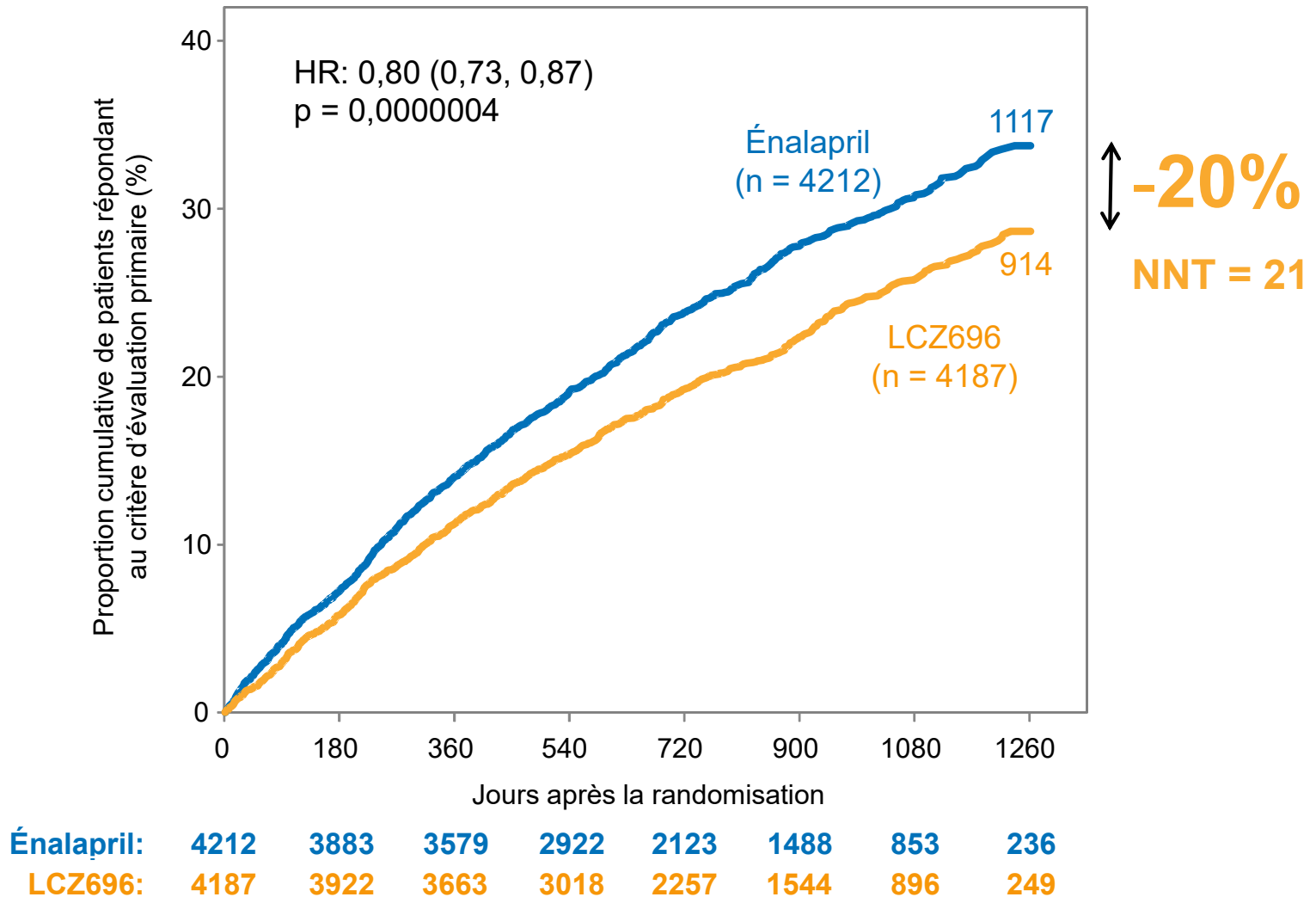
- Antécédents d'angioedème
- Taux de filtration glomérulaire $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou une baisse $> 35\%$ du TFG entre le screening et la fin de la préinclusion sous énalapril ou la randomisation
- Potassium $> 5,2 \text{ mmol/l}$ au screening ou $> 5,4 \text{ mmol/l}$ à la fin de la préinclusion sous énalapril ou la fin de la préinclusion sous LCZ696
- Nécessité de traitement avec des IECA et des sartans
- Hypotension symptomatique et/ou TAS $< 100 \text{ mmHg}$ lors du screening, ou TAS $< 95 \text{ mmHg}$ à la fin de la préinclusion sous énalapril ou à la randomisation
- IC aiguë décompensée
- Antécédents de maladie pulmonaire sévère
- Syndrome coronarien aigu, AVC, AIT, opération du cœur, de la carotide ou autre opération chirurgicale cardiovasculaire majeure, angioplastie coronarienne ou carotidienne dans les 3 mois précédant la sélection

PARADIGM-HF: Résumé des caractéristiques à l'entrée dans l'étude

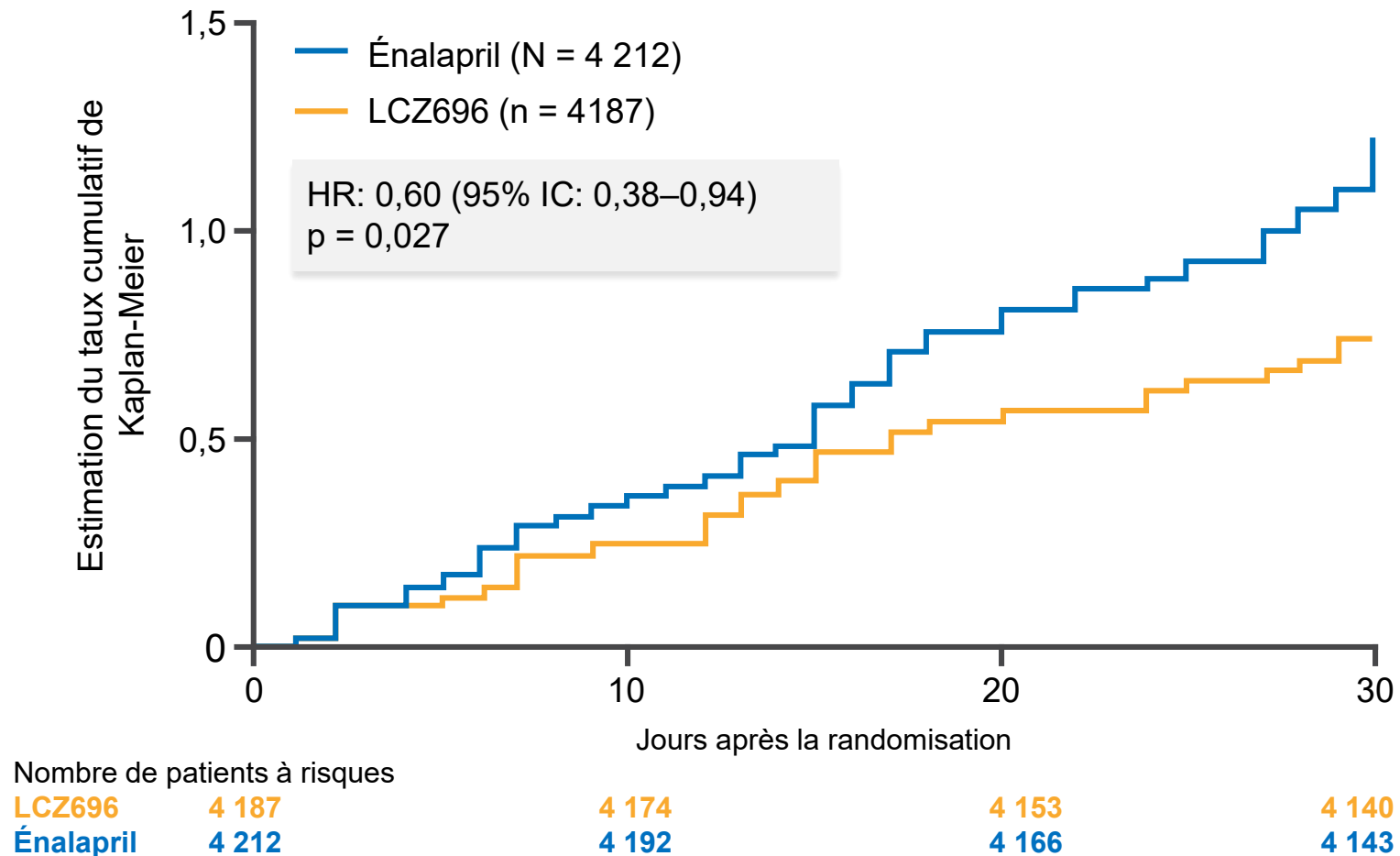
Caractéristique*	LCZ696 (n = 4187)	Énalapril (n = 4212)
Âge, en années	63,8 ± 11,5	63,8 ± 11,3
Femmes, n (%)	879 (21,0)	953 (22,6)
Cardiomyopathie ischémique, n (%)	2506 (59,9)	2530 (60,1)
VG fraction d'éjection, %	29,6 ± 6,1	29,4 ± 6,3
Classe fonctionnelle de la NYHA, n (%)		
II	2998 (71,6)	2921 (69,3)
III	969 (23,1)	1049 (24,9)
TAS, mm Hg	122 ± 15	121 ± 15
Fréquence cardiaque, battements/min	72 ± 12	73 ± 12
NT pro-BNP, pg/ml (écart interquartile)	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
BNP, pg/ml (écart interquartile)	255 (155–474)	251 (153–465)
Antécédents de diabète, n (%)	1451 (34,7)	1456 (34,6)
Traitement à la randomisation, n (%)		
Diurétiques	3363 (80,3)	3375 (80,1)
Digitaline	1223 (29,2)	1316 (31,2)
β-bloquants	3899 (93,1)	3912 (92,9)
Antagonistes des minéralocorticoïdes	2271 (54,2)	2400 (57,0)
Défibrillateur	623 (14,9)	620 (14,7)
Resynchronisation	292 (7,0)	282 (6,7)

*écart-type moyen ± , sauf indication contraire
McMurray JJ. *et al.* N Engl J Med. 2014; 371(11):993-1004.

PARADIGM-HF: Critère principal – Décès CV ou hospitalisation

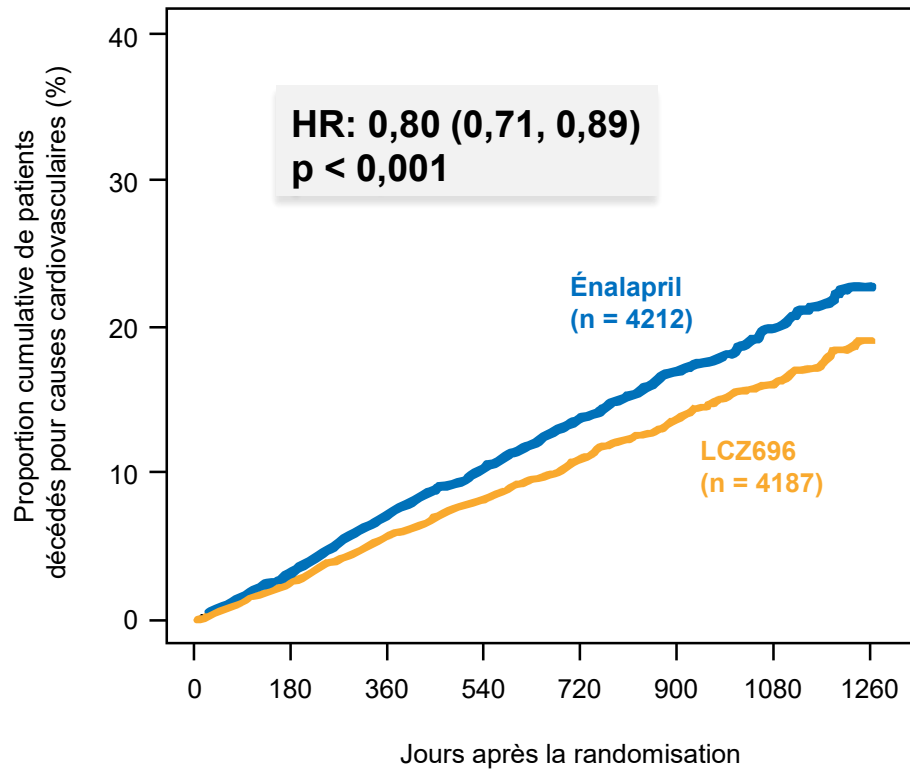


PARADIGM-HF: Temps jusqu'à la première hospitalisation pour IC

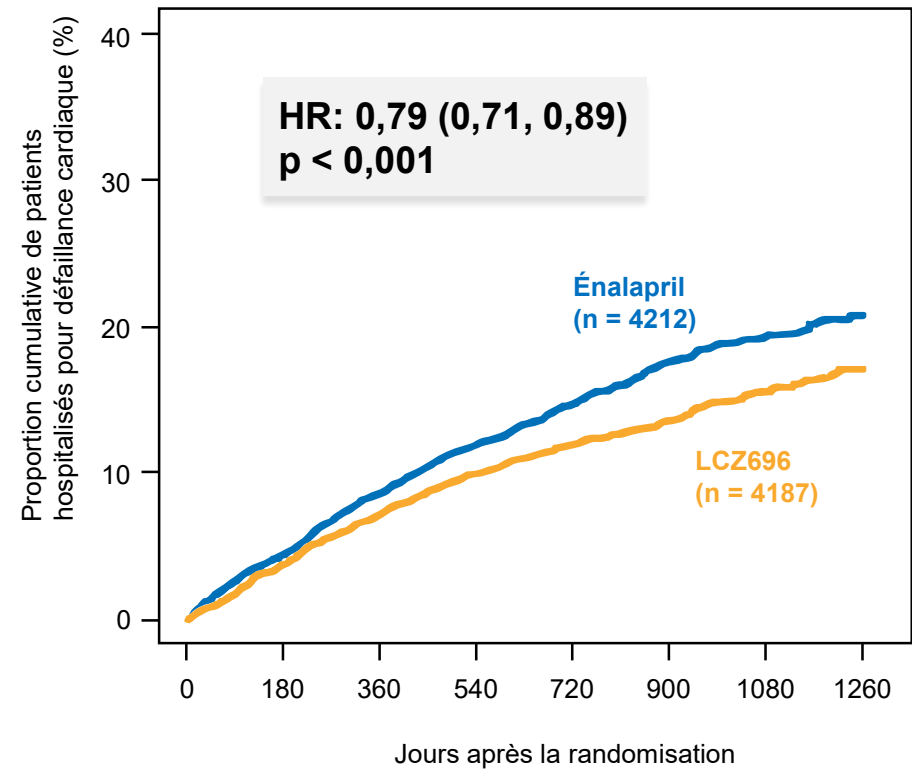


PARADIGM-HF

Mortalité cardiovasculaire: Diminution du risque de 20%



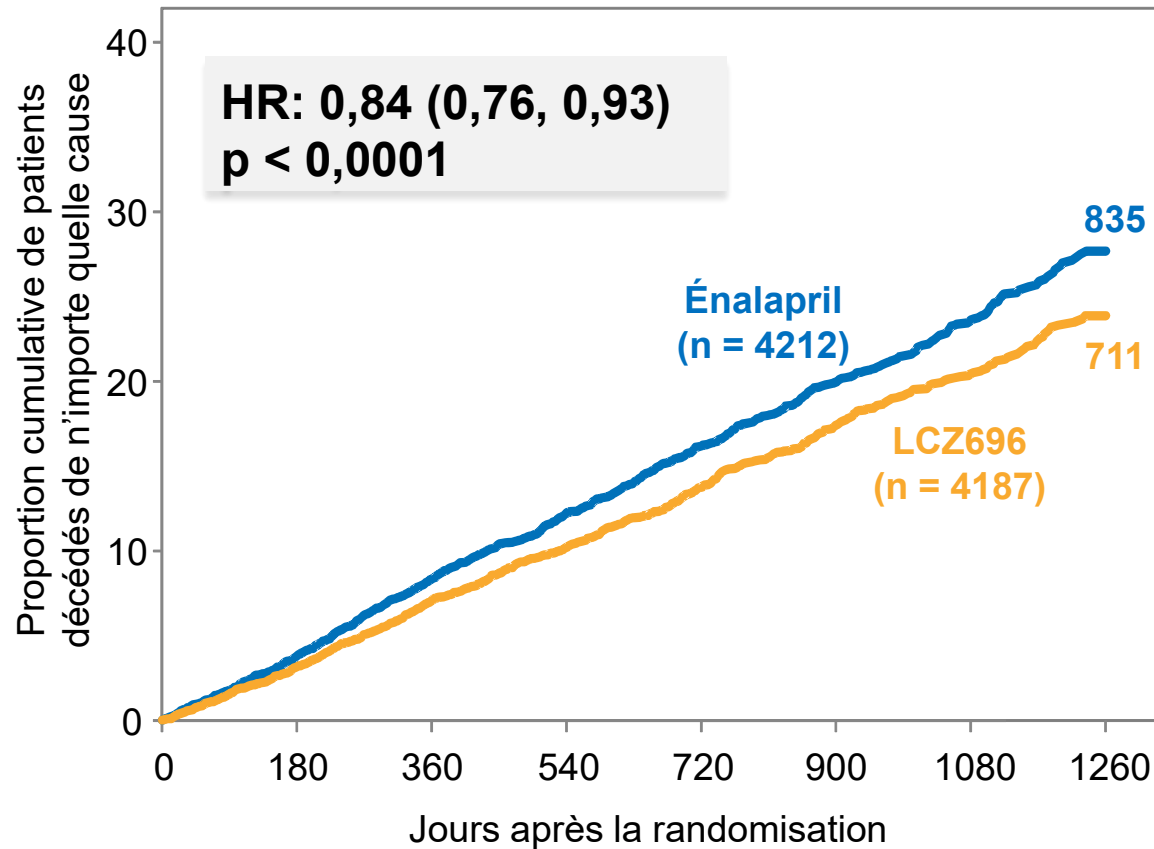
Hospitalisation pour IC: Diminution du risque de 21%



PARADIGM-HF

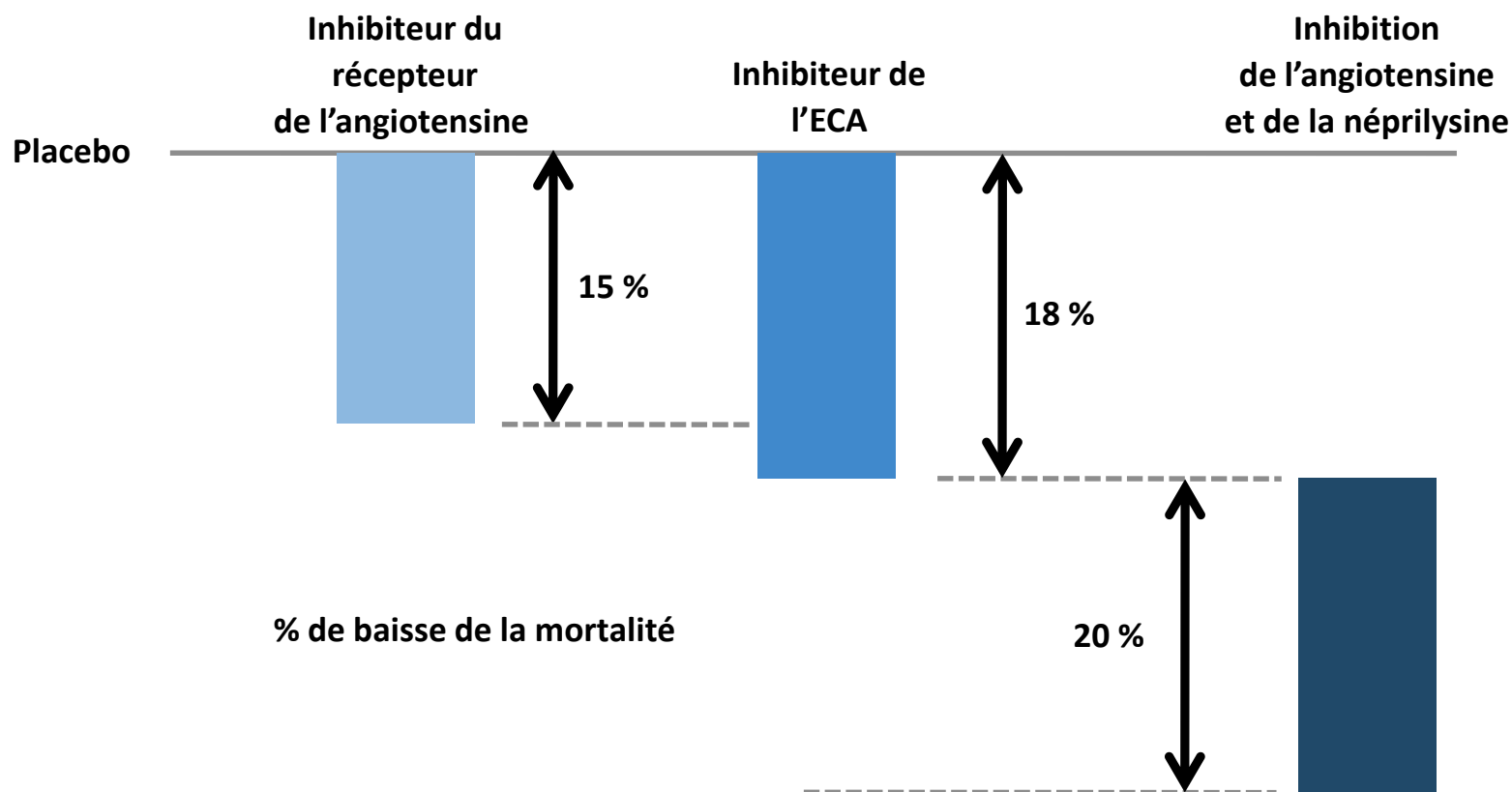
Décès de toutes causes

Diminution du risque de 16%





L'ARNI montre une efficacité deux fois plus élevée en regard de la mortalité CV comparé aux autres inhibiteurs du SRAA



Effet de l'ARA par rapport au placebo déduit de l'étude CHARM-Alternative

Effet de l'inhibiteur de l'ECA par rapport au placebo déduit de l'étude thérapeutique SOLVD-T

Effet du sacubitril/valsartan comparé à l'inhibiteur de l'ECA déduit de l'étude PARADIGM-HF

Résumé des résultats – efficacité du LCZ comparé à l'énalapril

■ Critère principal

- Diminution de 20% des décès CV ou hospitalisation pour IC
- Diminution de 20% de la mortalité CV
- Diminution de 21% des hospitalisations pour IC

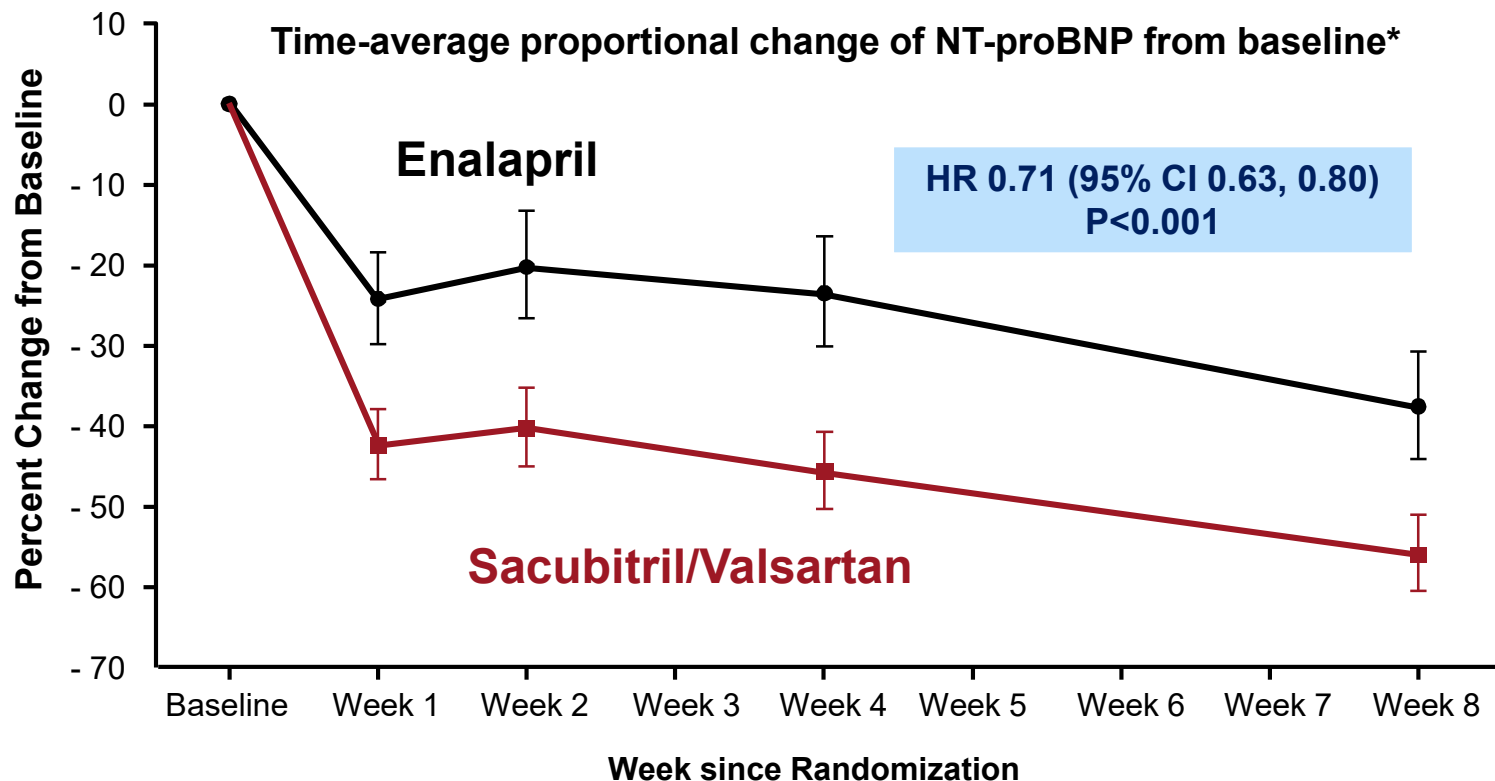
■ Résultat pour les critères secondaires

- Diminution de 16% de la mortalité toutes causes
- Diminution des symptômes de l'IC (selon le score KCCQ)
- Pas de différence significative concernant l'incidence de nouvel accès de fibrillation auriculaire
- Pas de différence significative concernant le déclin de la fonction rénale



PIONEER-HF

Primary Endpoint



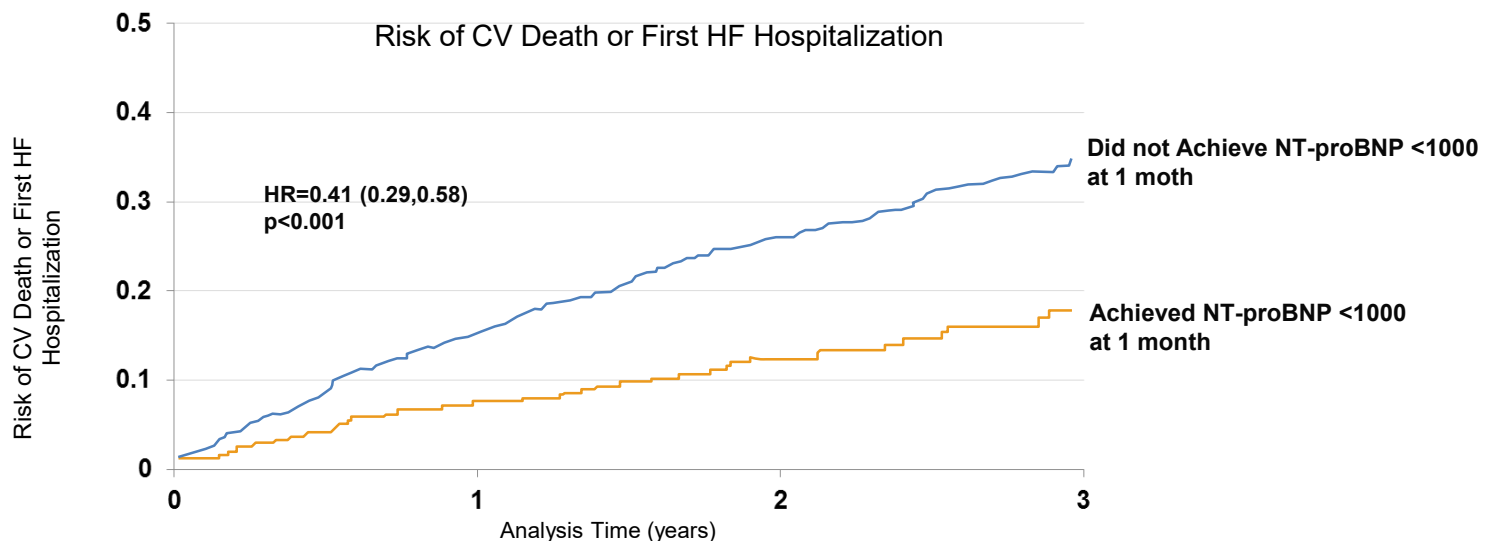
*Percentage (%) change from baseline to mean of weeks 4 and 8

Velazquez EJ et al. Late Breaker AHA 2018. Chicago, IL, USA November 10-12, 2018



Relationship of NT-proBNP and Cardiovascular Events

Reduction in NT-proBNP Following HF Treatment is Associated with Reduction in CV Death and HF Hospitalization



Achieving levels of NT-proBNP <1000 as early as 1 month after randomization to HF therapy was associated with a significant reduction in risk of CV death or first HF hospitalization

This was a post hoc analysis of PARADIGM-HF Study. Analytic variability (imprecision of the test) and biological variability (expected variability within the subject over time) may influence the accuracy of a predictive value of a change in biomarkers. The change from baseline data should therefore be interpreted in light of the influence of the biological variability known to be present in HFrEF patients.

NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide. HF, Heart Failure. CV, Cardiovascular

Zile MR, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2425–2436.



PARADIGM-HF: analyses *post-hoc*



Liens
cliquables

■ Stabilité clinique:

- **LVEF:** [“Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan \(Sac/Val\) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction”, Solomon et al. 2016](#)
- **Décompensation:** [“Efficacy and Safety relative to a prior Decompensation”, Solomon et al. 2016](#)
- **Mort subite:** [“Effect of ARNI \(Sac/Val\) compared with enalapril on the mode of death in heart failure patients”, Desai et al. 2015](#)

■ Dose cible: [“Efficacy of Sacubitril/Valsartan vs. enalapril at lower than target dose”, Vardeny et al. 2016](#)

■ Âge: [“Efficacy and safety of Sac/Val \(sacubitril/valsartan\) according to age: Insights from PARADIGM-HF, Jhund et al. 2015](#)

■ Qualité de vie: [“Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF”, Lewis et al. 2017](#)

■ Thérapie de base: [“Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial \(Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure\) According to Background Therapy.”, Okumura et al. 2016](#)

■ Comorbidités:

- **Hyperkaliémie:** [“Reduced risk of hyperkalemia during treatment of hyperkalemia with Mineralocorticoid Receptor Antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with Enalapril”, Desai et al. 2016](#)
- **Diabète sucré:** [“Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial.”, Seferovic et al. 2017](#)

■ Méta-analyse: [“Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis.”, Burnett et al. 2017](#)



Messages clés – analyses *post-hoc*

- **FEVG:** le sacubitril/valsartan réduit de manière significative le risque de survenue du critère principal par rapport à l'énalapril, **indépendamment de la fraction d'éjection**.
- **Patients âgés:** dans PARADIGM-HF, le traitement par sacubitril/valsartan était supérieur par rapport à l'énalapril sur **tous les groupes d'âge** – avec un profil avantage-risque favorable.
- **Décompensation:** les patients sans décompensation préalable ou hospitalisation profitent tout autant du sacubitril/valsartan que ceux qui ont subi auparavant une décompensation.
- **Traitement de base:** l'efficacité du sacubitril/valsartan pour réduire la mortalité et la morbidité cardiovasculaires **est indépendante du type de thérapie de base**.
- **Thérapie concomitante avec un ARM:** la sous-analyse suggère que l'ARM peut être utilisée de façon plus sûre chez les patients traités par sacubitril/valsartan que chez les patients recevant l'énalapril, **car le risque d'une hyperkaliémie sévère est réduit**.
- **Coût-efficacité:** du point de vue du système de santé suisse, le sacubitril/valsartan représente **une option thérapeutique rentable** chez les patients avec une ICFer versus l'énalapril, lorsqu'un montant volontaire de 50'000 CHF par QALY gagnée est accepté.

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

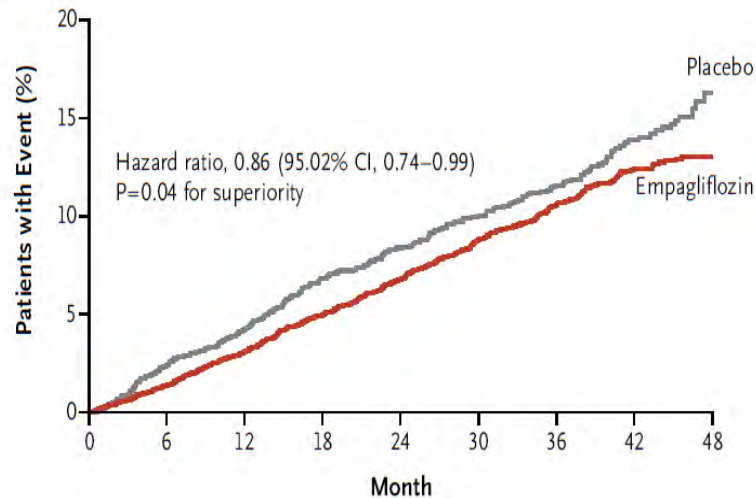
Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

The effects of empagliflozin, an inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2, in addition to standard care, on cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk are not known.

METHODS

We randomly assigned patients to receive 10 mg or 25 mg of empagliflozin or placebo once daily. The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, as analyzed in the pooled empagliflozin group versus the placebo group. The key secondary composite outcome was the primary outcome plus hospitalization for unstable angina.

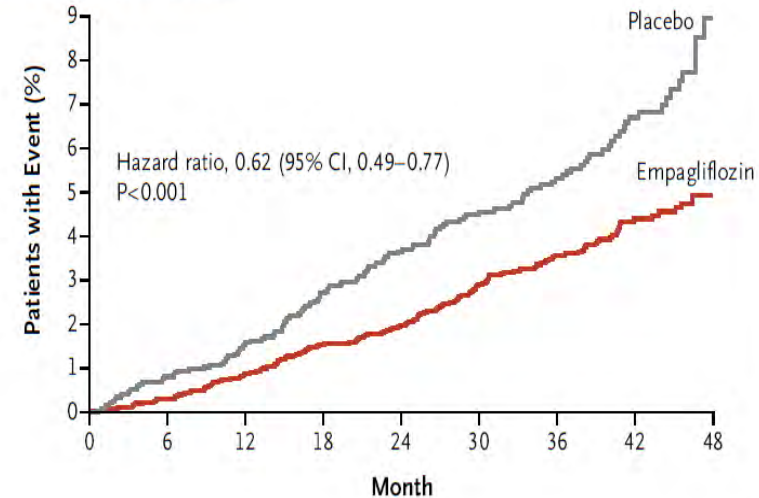
A Primary Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

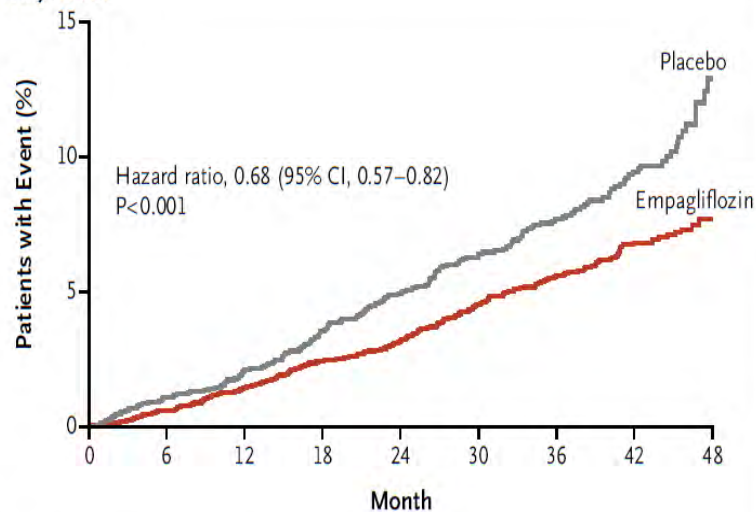
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

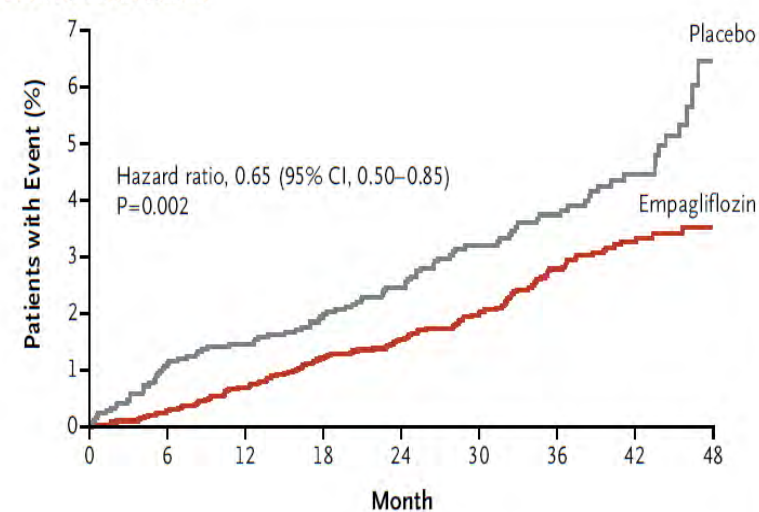
C Death from Any Cause



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure



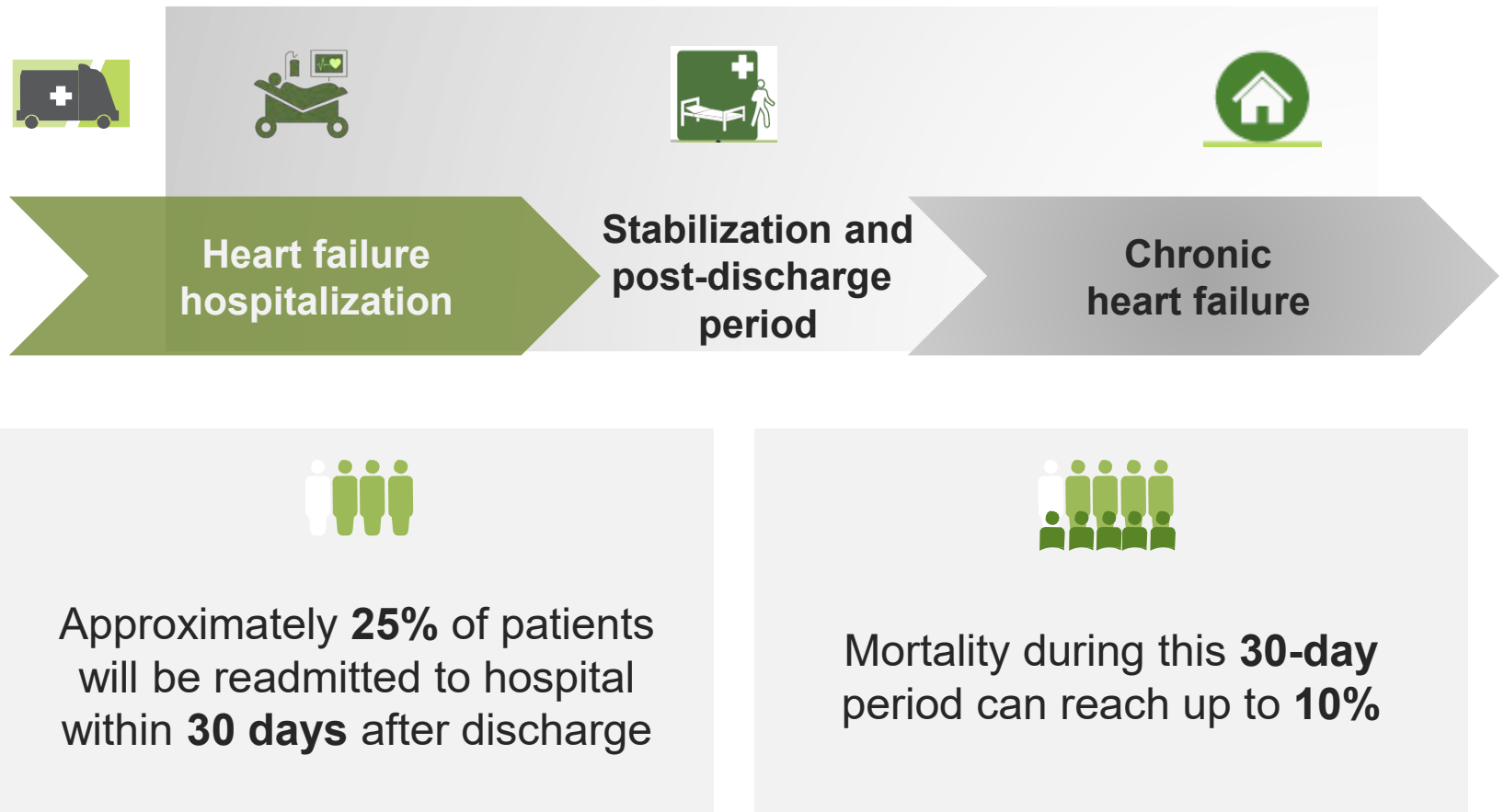
No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

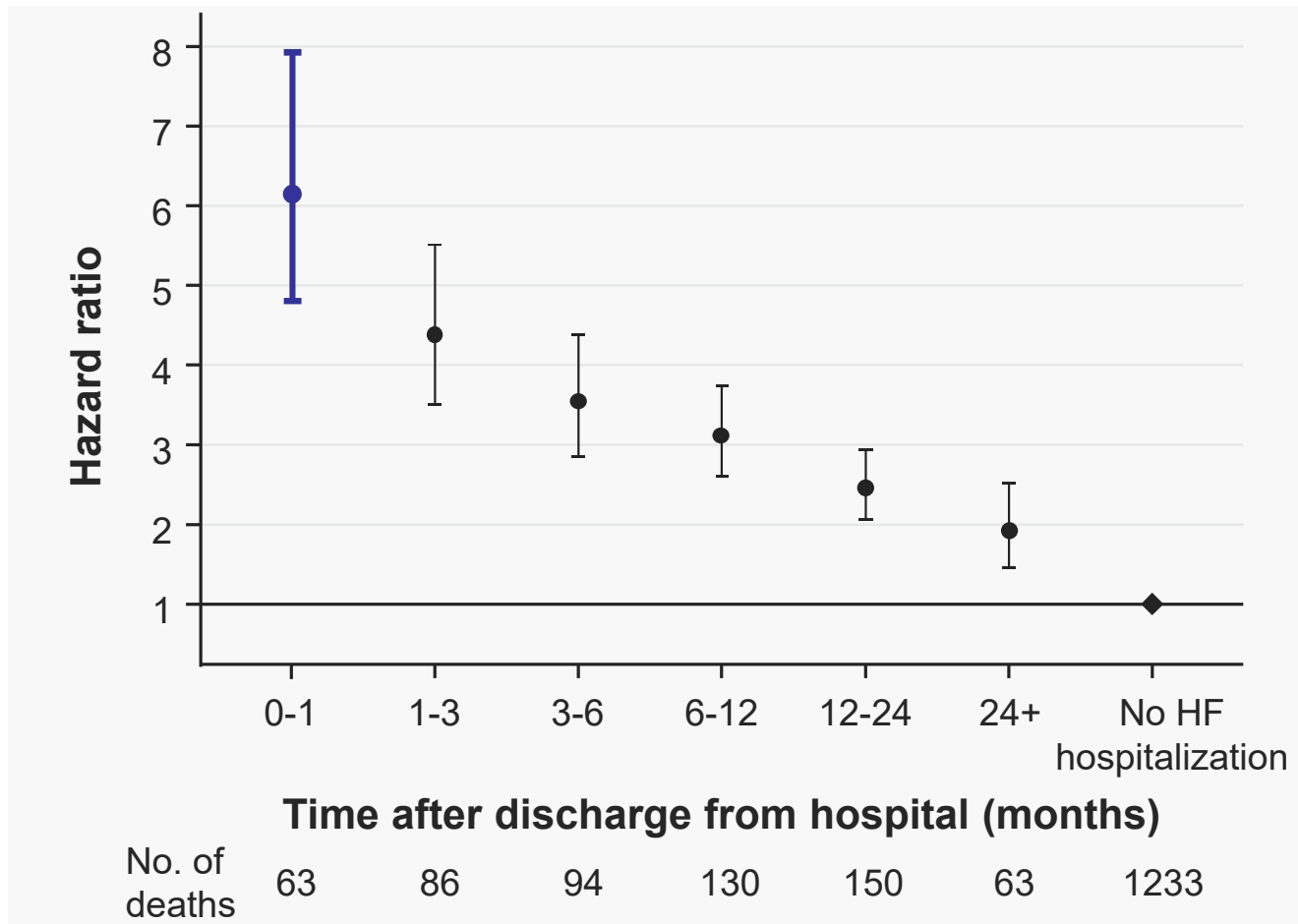
Empaglofozine = médicament de choix chez les diabétiques avec risque cardiovasculaire élevé.

Chez les non-diabétiques ?

Vulnerable phase after hospitalization for ADHF



Mortality risk is twice as high during first 30 days compared to 6 months after discharge



HF, heart failure

Solomon et al. Circulation 2007;116:1482-87

Phase post-hospitalisation (60-90 jours)
= phase «vulnérable»

Spécificité de l'IC : patients pas «guéris»

Exige un partenariat étroit entre les hôpitaux et les médecins de premier recours.

Mission du MPR : Up-titration

Le mythe de la stabilité clinique

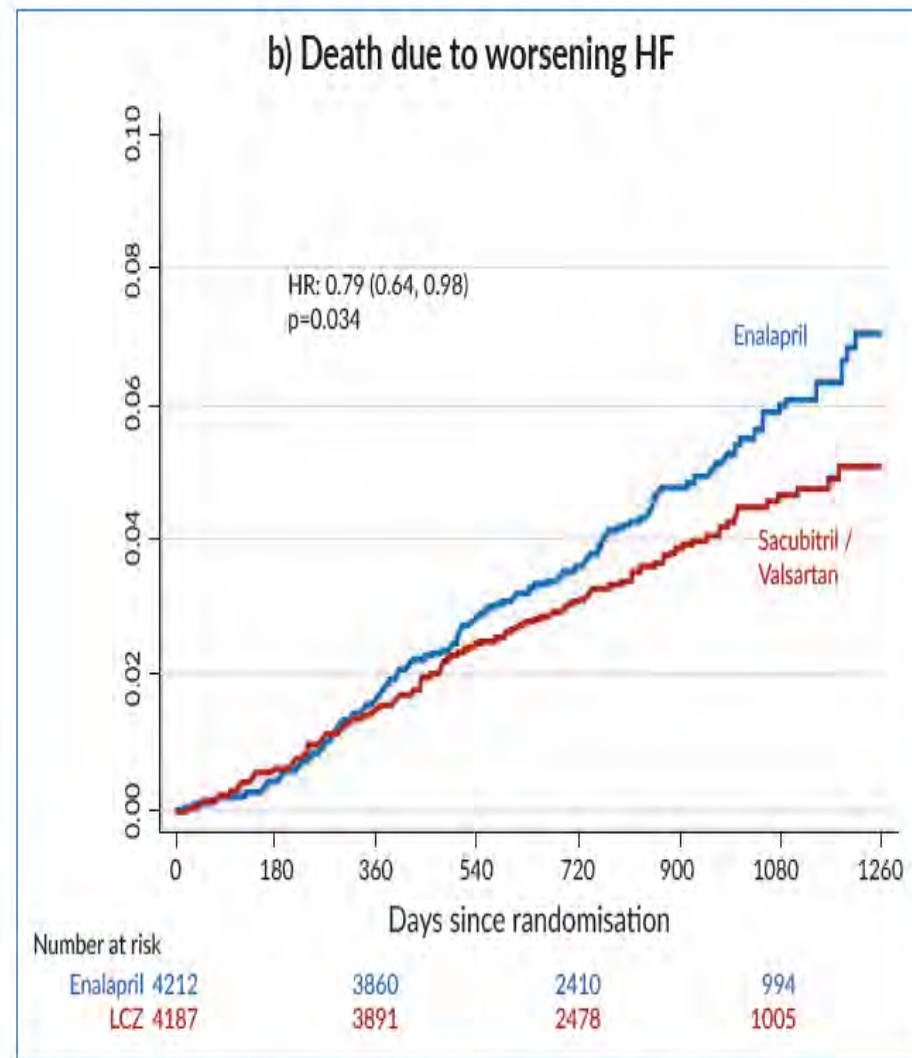
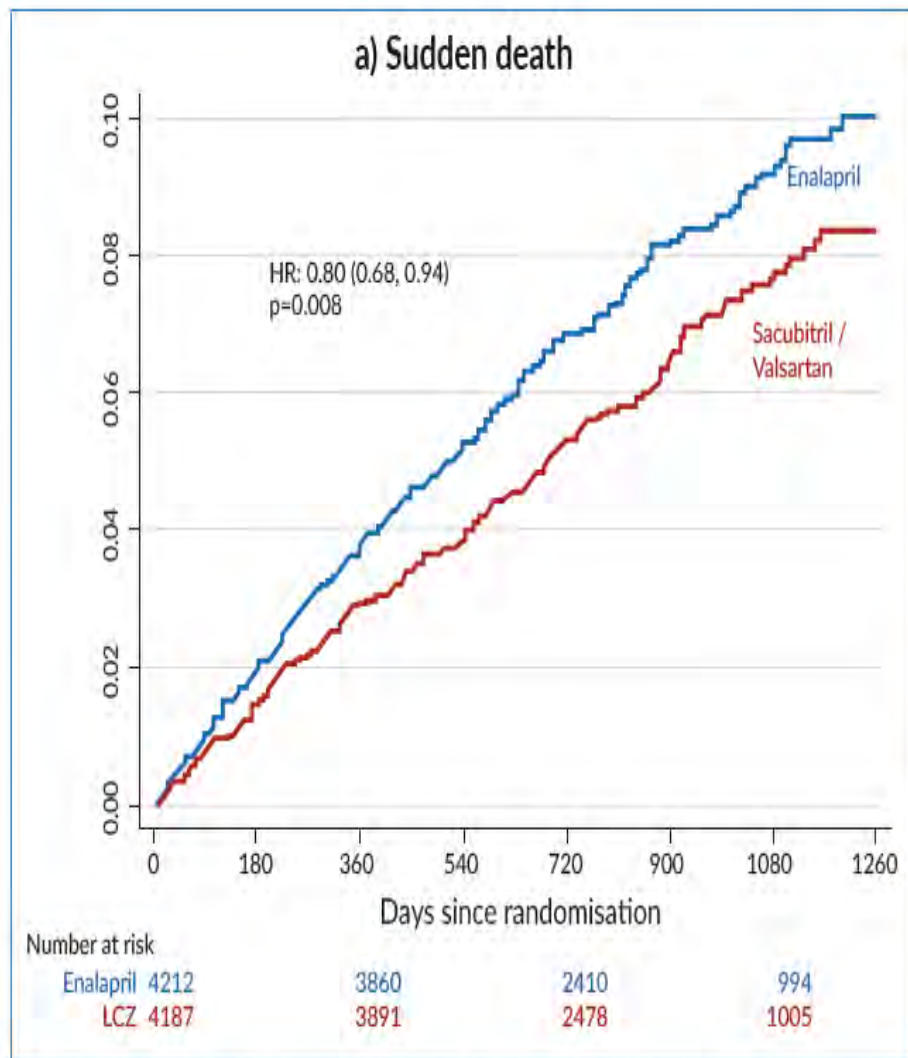


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve for (a) sudden death and (b) death due to worsening HF, by treatment. HR: hazard ratio. Adapted from Desai et al. 2015.¹⁷



PARADIGM-HF: analyse *post-hoc*

L'efficacité à dose réduite comparé à la dose cible



European Journal of Heart Failure (2016)

doi:10.1002/ejhf.580

Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial

Orly Vardeny¹, Brian Claggett², Milton Packer³, Michael R. Zile⁴, Jean Rouleau⁵, Karl Swedberg⁶, John R. Teerlink⁷, Akshay S. Desai², Martin Lefkowitz⁸, Victor Shi⁸, John J.V. McMurray⁹, Scott D. Solomon^{2*}, for the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Investigators

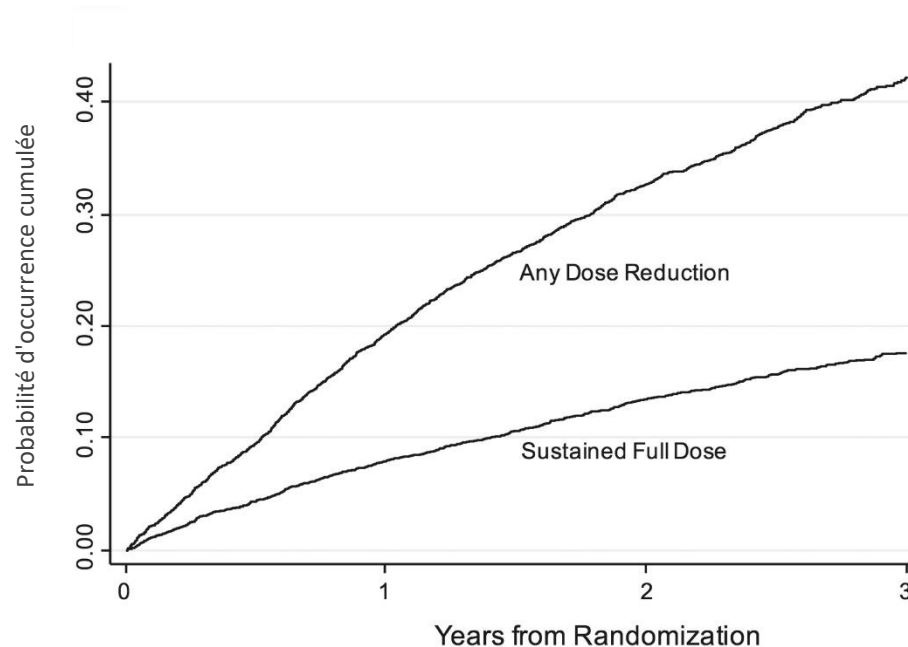
¹Pharmacy Practice Division, University of Wisconsin School of Pharmacy, Madison, WI, USA; ²Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA;

³Division of Cardiology; Baylor Heart and Vascular Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, USA; ⁴Medical University of South Carolina and Ralph H. Johnston Veterans Administration Medical Center, Charleston, NC, USA; ⁵Institut de Cardiologie de Montreal, Université de Montréal, Montreal, Canada; ⁶University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK; ⁷University of California-San Francisco and San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, CA, USA; ⁸Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; and ⁹British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK



PARADIGM-HF: une réduction de la dose est corrélée à un risque cardiovasculaire accru

Décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC



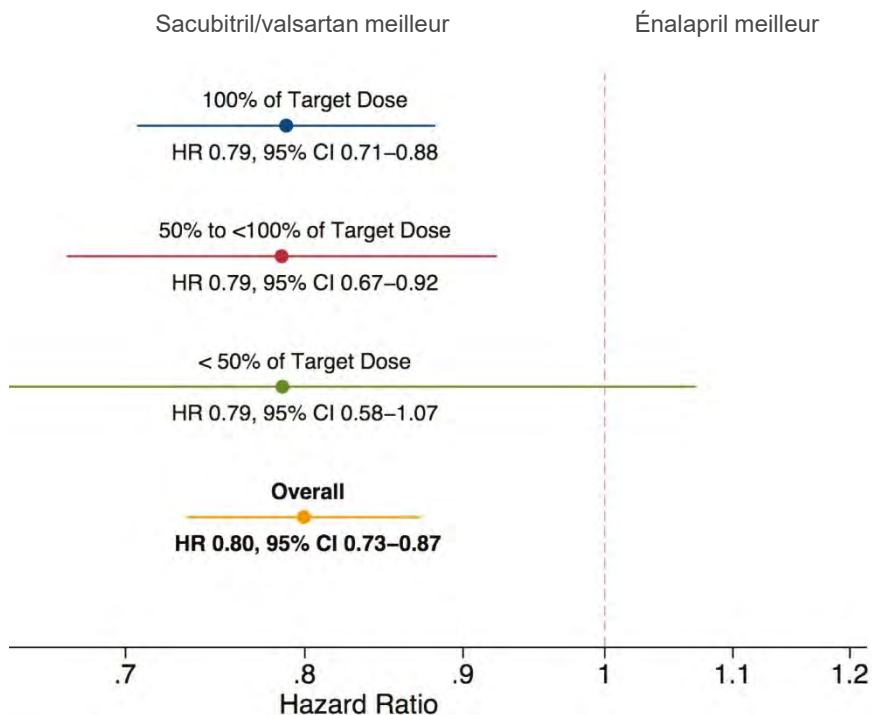
Kaplan-Meier curves showing primary outcome events by dose reduction status.

- Les patients ne reçoivent pas toujours les dosages recommandés de la médication de base ou ne les tolèrent pas, y compris les inhibiteurs de l'ECA ou les bêta-bloquants.
- Chez les patients de l'étude PARADIGM-HF n'ayant pas atteint le dosage ciblé ou avec une réduction du dosage, un risque augmenté relatif au critère primaire existe, ceci indépendamment du traitement par sacubitril/valsartan ou par l'énalapril (HR 2,5, 95% CI: 2,2-2,7).



PARADIGM-HF: le sacubitril/valsartan réduit le risque CV également à dose plus faible que la dose cible

Décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC



p for interaction = 0.99

- Dose ciblée:
 - sacubitril/valsartan: 200 mg, 2× par jour
 - énalapril: 10 mg, 2× par jour
- Les patients sous une posologie inférieure à la dose cible présentent un risque augmenté de mort CV ou d'hospitalisations induites par l'IC.
- Lors d'une réduction du dosage, sacubitril/valsartan réduit également significativement ce risque en comparaison de l'énalapril.

Table 20 Dosages of commonly used drugs in heart failure

	Starting dose (mg)		Target dose (mg)	
ACEI				
Captopril	6.25	t.i.d.	50–100	t.i.d.
Enalapril	2.5	b.i.d.	10–20	b.i.d.
Lisinopril	2.5–5.0	o.d.	20–35	o.d.
Ramipril	2.5	o.d.	5	b.i.d.
Trandolapril	0.5	o.d.	4	o.d.
ARB				
Candesartan	4 or 8	o.d.	32	o.d.
Valsartan	40	b.i.d.	160	b.i.d.
Aldosterone antagonist				
Eplerenone	25	o.d.	50	o.d.
Spironolactone	25	o.d.	25–50	o.d.
β-Blocker				
Bisoprolol	1.25	o.d.	10	o.d.
Carvedilol	3.125	b.i.d.	25–50	b.i.d.
Metoprolol succinate	12.5/25	o.d.	200	o.d.
Nebivolol	1.25	o.d.	10	o.d.

Aspects pratiques basés sur le Compendium suisse des médicaments

- LCZ696 peut être utilisé **au minimum 36 heures après l'arrêt d'un traitement par inhibiteurs de l'ECA.**

Thérapie actuelle	Conseils
Inhibiteur de l'ECA	<ul style="list-style-type: none">• Dose initiale recommandée LCZ696 100 mg 2× par jour• Dose initiale recommandée LCZ696 partant d'un inhibiteur de l'ECA faiblement dosé 50 mg 2× par jour
Sartan	<ul style="list-style-type: none">• Dose initiale recommandée LCZ696 100 mg 2× par jour• Dose initiale recommandée LCZ696 partant d'un sartan faiblement dosé 50 mg 2× par jour
Pas d'inhibiteur de l'ECA ni de sartan	<ul style="list-style-type: none">• Dose initiale recommandée LCZ696 50 mg 2× par jour

- Doses doublées toutes les 2 – 4 semaines jusqu'à 2 x 200 mg / jour.

www.escardio.org

www.swisscardio.ch

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Pr. Dr. Jean-Michel GASPOZ

jean-michel.gaspoz@grangettes.ch

Clinique des Grangettes
Genève