

■ Billet du mois

30 ans de cardiologie, 30 ans de Réalités Cardiológicas (épisode 1)

“Prévoir l’avenir en parlant du passé, c’est entrer dans l’avenir à reculons.”

~ Pierre Dac ? Non, Paul Valéry



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Le premier numéro de *Réalités Cardiológicas* est paru en janvier 1990, c’est-à-dire que le numéro que vous avez entre les mains est celui du 30^e anniversaire de cette revue de formation et d’information médicale, maintenant largement déclinée sur son site internet.

Pour certains, un anniversaire, ou plutôt une date prétendument marquante n’a pas d’importance. Ainsi, dans la première leçon donnée en 2000 à l’Université de tous les savoirs, cette dernière étant constituée de la tenue d’une conférence quotidienne pendant toute l’année 2000 afin d’en célébrer une potentielle qualité marquante spécifique à l’année 2000, François Jacob commence sa conférence par cette phrase : *“Pour inaugurer dignement l’an 2000, qui ne signifie rien, sinon un salut à la gloire des zéros...”*

On peut adopter ce point de vue, mais aussi considérer qu’un anniversaire a plusieurs fonctions. Certaines peuvent être qualifiées de quantitatives en fournissant un repère chiffré, par exemple sur l’âge d’une personne permettant ainsi des comparaisons et des prédictions, l’âge étant un des principaux marqueurs du risque cardiovasculaire (CV). D’autres paraissent plus qualitatives, appréhendées alors par les sciences humaines. Parmi ces fonctions qualitatives, il y a des fonctions symboliques. Ainsi, on honore une personne lors de son anniversaire, symbolisant par-là l’estime que l’on a pour elle et lui permettant donc de se sentir estimée, rassurée. Une autre fonction symbolique est de se rappeler, *via* la date anniversaire, un parcours et en quoi il a influencé la psychologie et l’action actuelles, et en quoi la période écoulée sert de socle pour le futur proche. Une autre fonction symbolique est de marquer une fin ou un début de cycle au prisme duquel est envisagée une période caractérisée par un concept dominant, comme l’est par exemple la périodisation de l’histoire avec des bornes caractérisant l’Antiquité, le Moyen-Âge, la période moderne puis contemporaine.

Nous allons donc profiter de cet anniversaire pour, en quelques billets successifs, dresser un bilan, obligatoirement sommaire, partiel et partial, des évolutions de la cardiologie lors des 30 années écoulées, évolutions que *Réalités Cardiológicas* a

Billet du mois

contribué à porter à la connaissance des cardiologues. Ce bilan permet d'envisager quelques-uns des éléments qui marqueront probablement l'avenir de cette spécialité médicale.

Dans ce premier billet sera abordé un des pôles extrêmes de la cardiologie envisagée par le prisme des maladies qu'elle contribue à prendre en charge : l'insuffisance cardiaque. Pourquoi parler de pôle extrême ? Parce que ce domaine est non seulement considéré comme spécifique à cette spécialité mais, surtout, cette maladie pourrait être qualifiée de voie finale commune potentielle de toutes les maladies cardiaques. À l'autre pôle extrême se situe par exemple la prise en charge des lipides, domaine de la prévention qui, au départ, n'était pas celui des cardiologues. Cet autre pôle sera abordé dans le prochain numéro de *Réalités Cardiológicas*. Mais avant d'envisager exclusivement les 30 dernières années en matière de cardiologie et plus spécifiquement d'insuffisance cardiaque, un regard sera porté sur le temps long dans lequel s'inscrit la cardiologie au sein des disciplines médicales.

Le temps long...

En janvier 2007, le *British Medical Journal* a publié un numéro spécial rapportant et commentant ce qu'un panel d'experts considérait comme les 15 étapes majeures de la médecine depuis 1840 (**encadré 1**). Plusieurs de ces étapes ont eu des conséquences essentielles sur l'apparition puis l'évolution de la cardiologie, contribuant donc à la faire naître et se développer au sein de la science et plus particulièrement de la science médicale. L'évolution de la cardiologie peut ainsi être pour partie décrite en utilisant cette trame d'étapes.

Ainsi, c'est parce qu'il y a eu une **politique sanitaire**, permettant notamment l'adduction d'eau potable dans les villes, que les maladies infectieuses ont commencé à reculer dans la deuxième

1. L'anesthésie : symbole d'humanité
2. Les antibiotiques : des molécules merveilleuses
3. La chlorpromazine : déverrouiller les psychoses
4. Les ordinateurs : dépasser nos limites
5. La découverte de la structure de l'ADN : le meilleur est à venir
6. La médecine fondée sur les preuves : en augmentation, sans diktat mais avec des choix
7. La théorie des germes : révéler les tueurs invisibles
8. L'imagerie : révéler le monde du dedans
9. L'immunologie : fabriquer des balles magiques
10. Le traitement de réhydratation orale : une solution simple pour sauver des vies
11. La pilule contraceptive : l'emblème d'une libération
12. Les risques du tabac : mort et enterré
13. La politique sanitaire : le pragmatisme fonctionne
14. La culture tissulaire : résoudre les mystères des virus
15. Les vaccins : conquérir les maladies intraitables

Encadré 1 : Les 15 étapes majeures de la médecine depuis 1840, d'après un panel d'experts, *British Medical Journal*, janvier 2007.

moitié du XIX^e siècle, et ce, avant que n'apparaissent les **antibiotiques**. Symboliquement, ces derniers ont eu plus de retentissement sur la psychologie que les politiques sanitaires alors que leur effet a été moindre sur la transition épidémiologique, terme caractérisant le recul des maladies infectieuses.

Le recul des maladies infectieuses a conduit à ce qui a été qualifié d'"épidémie de maladies dégénératives" : les maladies cardiovasculaires et les cancers, et ce, simplement parce que l'âge moyen des populations commença à augmenter, augmentant par là-même la prévalence de ces maladies dans les populations. Mais ces maladies posaient problème : leur déterminant n'était pas connu et, notamment, il n'était pas possible d'identifier un agent causal unique et simple comme une bacté-

rie ou un virus. Il fallait donc recourir à de nouvelles méthodes pour en comprendre le déterminisme. Et ce sont les études épidémiologiques prospectives qui ont progressivement conduit à reconnaître que ces maladies avaient des facteurs favorisants sinon causaux, sur lesquels il pouvait parfois être possible d'agir, conduisant aux stratégies de prévention. À ce titre, il est notable que la méthode des études épidémiologiques prospectives n'ait pas été retenue comme une des étapes majeures de la médecine par le BMJ en 2007, mais un choix est forcément arbitraire.

Le bien-fondé potentiel des stratégies de prévention envisagées à l'analyse des données des études d'observation n'a pu être affirmé que par le développement des **essais thérapeutiques contrôlés**, un des trois piliers de la **médecine basée sur des faits**. Ces essais ont permis de valider ou non les hypothèses générées et, le cas échéant, de quantifier le bénéfice obtenu conduisant au développement des notions différentes que sont l'efficacité et l'utilité. Quoi qu'il en soit, les premiers succès enregistrés démontrèrent qu'il était possible de diminuer le risque de développer une maladie CV, notamment en diminuant la pression artérielle.

En parallèle, l'**imagerie** et ses progrès ont permis de mieux comprendre les maladies cardiaques et d'envisager des traitements innovants, interventionnels pour certains, mais applicables une fois la maladie installée, quel qu'en soit le stade. Les progrès diagnostiques et thérapeutiques ne relèvent toutefois pas uniquement de l'imagerie, ils relèvent aussi et surtout de la recherche fondamentale fournissant des modèles physiopathologiques permettant d'envisager des cibles thérapeutiques et/ou des moyens de concevoir des médicaments potentiels. Ainsi, le développement de l'**immunologie** a permis d'envisager un nouveau mode de conception des traitements qui devrait être de plus en plus proposé en cardiologie : les anticorps monoclonaux. Ce progrès récent constituera

probablement un des éléments importants de la pratique cardiologique à venir.

Enfin, parmi les étapes prochaines, déjà en phase avancée de recherche et d'application, il y aura une meilleure compréhension des **déterminants génétiques** et épigénétiques des maladies CV et par extension de ce domaine de recherche, l'exploitation de la compréhension de la "fabrique des protéines" afin de créer des traitements ciblant l'ARN messager spécifique à ces protéines, faisant envisager des médicaments actifs pendant plusieurs mois après leur injection.

Surtout, les années à venir seront marquées par l'utilisation exponentielle des outils numériques avec, au premier rang, les ordinateurs et les objets connectés. Et l'on peut envisager qu'en la matière nos limites, considérées comme les possibilités cognitives de l'homme, seront dépassées et que le meilleur est à venir.

Les 30 dernières années en cardiologie

Il est difficile de ne retenir que certaines étapes majeures de l'évolution de la cardiologie en 30 ans et certains considéreront que des éléments qui leur paraissent importants ne seront pas cités dans les lignes qui suivent et dans les articles à venir de cette série, mais il est impossible de tout relater. Mon choix s'est ainsi porté vers quelques domaines qui m'ont paru particulièrement marquants de l'évolution de la cardiologie lors des 30 dernières années, au point que certaines de ces particularités peuvent avoir une fonction symbolique ou emblématique forte et surtout structurante pour la pensée cardiologique.

Plusieurs domaines justifient d'être cités, aussi nous proposerons plusieurs billets successifs lors des prochains numéros de *Réalités Cardiologiques* afin de tenter une synthèse de certains progrès accomplis dans divers domaines et d'en souligner la portée symbolique,

et en quoi ils ont modifié tant les esprits que les pratiques. De toute évidence, du fait de mes pôles d'intérêts, ces synthèses seront plus centrées sur la thérapeutique que sur le diagnostic, exclusivement sur la cardiologie et sur certaines fonctions symboliques particulières. Cette vision "cardio-thérapeutico-centrée", pour paraphraser l'expression "occidentalo-centrée", ne doit pas faire oublier que la cardiologie n'a pas l'exclusivité des représentations des progrès médicaux ni celle des évolutions des représentations symboliques afférentes à la médecine.

■ L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un domaine dont certains éléments caractérisant son évolution ont profondément marqué l'évolution de la cardiologie lors des 30 dernières années et sont hautement symboliques de cette matière vivante qu'est la médecine.

1. La décennie 1990 change tout dans l'insuffisance cardiaque et contribue à restructurer la pensée et la pratique cardiologique

En cardiologie, la décennie 1990 est celle d'un bouleversement complet dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

En prolongeant les résultats d'une étude parue en 1987, l'étude CONSENSUS évaluant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), alors surtout considéré comme vasodilatateur, plusieurs études vont confirmer que les IEC peuvent modifier de façon favorable le pronostic de cette maladie et notamment en diminuant la mortalité. Surtout, lors de la décennie 1990, il sera confirmé que la digoxine, les vasodilatateurs ou les inotropes positifs, au mieux, ne modifient pas la mortalité de l'insuffisance cardiaque, au pire l'augmentent. Or, ces derniers traitements étaient ceux promus comme potentiellement bénéfiques dans les décennies précédentes et ce, sur la

base d'arguments physiopathologiques, cliniques et hémodynamiques faisant augurer d'un effet bénéfique sur le pronostic. Par ailleurs, il y avait un paradoxe à constater que des vasodilatateurs purs, artériels et/ou veineux, n'améliorent pas l'espérance de vie alors que les IEC exercent un effet favorable sur ce critère.

Cette mise en perspective est notable pour plusieurs raisons symboliques.

● Une réversibilité du cours évolutif d'une maladie grave...

Le premier symbole associé à l'évolution de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque dans la décennie 1990 est pour les patients atteints de cette maladie et pour la médecine en général : la médecine progresse constamment vers le développement de traitements bénéfiques. Cela était d'autant plus important dans le domaine de l'insuffisance cardiaque qu'en 1993 était parue une étude issue du travail de Framingham montrant que la mortalité par insuffisance cardiaque n'avait pas varié entre 1948 et 1990. Et cela, pourrait-on ajouter, malgré l'utilisation des digitalo-diurétiques, des vasodilatateurs et des inotropes positifs. Les IEC constituaient donc le premier traitement enfin efficace de cette maladie. Une maladie jusqu'alors incurable connaissait enfin un traitement bénéfique.

● ...et une évolution irréversible de la pensée cardiologique

La deuxième avancée symbolique liée à l'insuffisance cardiaque est relative à la façon d'envisager l'évaluation des traitements en médecine. Dans l'insuffisance cardiaque, une des grandes leçons retenues des constatations faites dans les années 1990 a été que l'évaluation de l'utilité réelle d'un traitement doit être faite, non plus en prenant en compte des critères intermédiaires – comme les œdèmes ou le poids, voire diverses pressions vasculaires ou la fraction d'éjection par exemple – mais en prenant en compte des critères

I Billet du mois

cliniques pertinents : mortalité totale, mortalité par insuffisance cardiaque, hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ainsi, un nouveau modèle s'est installé : depuis la décennie 1990, tout traitement de l'insuffisance cardiaque ne peut obtenir une place dans la stratégie thérapeutique qu'en fonction des résultats qu'il a obtenus dans un essai thérapeutique contrôlé évaluant des critères cliniques pertinents. Et ce modèle de validation est devenu une référence car certains traitements, comme la vesnarinone par exemple, augmentent le risque de décès alors qu'ils peuvent tout à fait avoir en parallèle un effet favorable à court ou moyen terme sur des critères intermédiaires tels que la fraction d'éjection et la qualité de vie.

Le cas de l'insuffisance cardiaque fait partie des exemples emblématiques ayant conduit à penser que seuls des essais thérapeutiques contrôlés peuvent permettre de connaître l'efficacité clinique réelle des traitements. Certes, des essais thérapeutiques contrôlés avaient déjà eu lieu, notamment en cardiologie, plus spécifiquement dans l'infarctus du myocarde ou le post-infarctus du myocarde et dans l'hypertension artérielle, mais le cas de l'insuffisance cardiaque est emblématique en ce sens que certains essais ont clairement démontré la valeur relative des modèles physiopathologiques et des critères intermédiaires. En cela, le cas de l'insuffisance cardiaque a complété un autre exemple emblématique, spécifique à la cardiologie, celui des antiarythmiques et de l'étude CAST dont les premiers résultats ont été disponibles en 1989. Pour mémoire, il avait été envisagé que les antiarythmiques devaient diminuer le risque de mort subite chez les patients à haut risque de trouble du rythme ventriculaire grave. Ce modèle avait été contingent de deux grandes évolutions : la mise à disposition de l'enregistrement Holter et la commercialisation en 1983 de plusieurs nouveaux antiarythmiques. Les analyses Holter montrèrent alors que le risque de mort subite est corrélé au nombre d'extrasystoles ventriculaires (ESV),

notamment dans les cardiopathies ischémiques, et que les nouveaux antiarythmiques peuvent réduire ce nombre d'ESV : implicitement, ils devaient donc réduire le risque de mort subite. L'étude CAST a évalué cette hypothèse : ont été inclus dans cet essai conduit en double aveugle contre placebo des patients ayant non seulement des ESV nombreuses, mais chez lesquels il était démontré que les antiarythmiques évalués réduisaient effectivement le nombre d'ESV. Cette étude dut cependant être arrêtée avant son terme lorsqu'il fut démontré, malgré le modèle théorique, malgré l'efficacité des antiarythmiques sur le critère intermédiaire constitué par les ESV, que, par rapport au placebo, les antiarythmiques augmentent la mortalité totale et la mortalité subite.

Les années 1985 à 1995 ont donc été cruciales pour asseoir la primauté de l'essai thérapeutique contrôlé sur critères pertinents comme mode d'évaluation des traitements en cardiologie, et en médecine, les exemples des études CAST et de l'insuffisance cardiaque sont souvent cités comme référence historique. Pourquoi la cardiologie avait-elle pris une telle avance ? Parce que la prévalence de ses maladies est élevée, de même que l'est l'incidence de la mortalité parmi ses malades permettant d'enrôler rapidement d'importantes cohortes dans des essais thérapeutiques et d'évaluer des critères cliniques forts comme la mortalité totale.

Ainsi, à partir du début des années 1990, ce qui structurera de façon marquante la pensée cardiologique est devenu la connaissance de l'effet d'un traitement sur la mortalité totale.

● La nécessité de changer de modèle physiopathologique

Le troisième symbole associé à l'évaluation du traitement de l'insuffisance cardiaque dans la décennie 1990 est qu'il a fallu que la pensée dominante, ou paradigme, construite autour d'un modèle

physiopathologique, s'adapte aux remises en cause constituées par la démonstration des effets neutres voire nocifs de traitements promus selon ce modèle dénommé hémodynamique, afin d'en reconnaître les limites et d'élaborer un nouveau modèle permettant d'expliquer les paradoxes observés et d'avancer dans de nouvelles voies vers un nouveau paradigme.

Le succès des IEC, mis en regard de l'échec des traitements adaptés au modèle hémodynamique reposant sur des inotropes positifs et/ou des vasodilatateurs, conduira ainsi à développer la théorie neurohormonale de l'insuffisance cardiaque, permettant de nouveaux progrès majeurs. Cette théorie a résolu le paradoxe du bénéfice des IEC par rapport aux échecs des autres vasodilatateurs en proposant l'hypothèse suivante : si les IEC sont des vasodilatateurs, ceci n'est qu'une des résultantes d'une action dirigée contre certaines hormones qui exercent des effets hémodynamiques mais aussi des effets cellulaires importants, et ce sont les effets cellulaires de ces hormones qui font le pronostic à moyen et long terme de la maladie. Le modèle mis en place postule que c'est en luttant contre les effets cellulaires délétères à moyen et long terme de diverses neurohormones qu'il est possible d'améliorer réellement le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Cela devait conduire à envisager que diverses molécules agissant contre des systèmes neurorégulateurs puissent aussi avoir un effet bénéfique, indépendamment de leur effet hémodynamique aigu ou précoce, et ce en ciblant une des étapes du métabolisme d'une hormone comme la production ou le récepteur de cette hormone par exemple. Plusieurs systèmes et/ou facteurs hormonaux ont alors été considérés comme des cibles thérapeutiques potentielles comme le système rénine-angiotensine aldostérone, le système sympathique, la voie des peptides natriurétiques, celle de l'oxyde nitrique, celle de l'endothéline... Et diverses molécules agissant sur ces systèmes ont ainsi été évaluées.

Et, dès la fin de la décennie 1990, l'exploitation du modèle neurohormonal a conduit à démontrer que tant les bêta-bloquants, jusqu'alors contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque, que les bloqueurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes diminuent aussi la mortalité dans l'insuffisance cardiaque.

A posteriori, en regardant l'évolution des recommandations et les taux de prescription des divers traitements de l'insuffisance cardiaque, il est heureux de voir que la remise en cause radicale d'un modèle ayant parfois suscité des polémiques aiguës n'a pris au mieux qu'une petite dizaine d'années, au pire qu'une vingtaine d'années. Surtout il est heureux de constater que cette remise en cause est restée circonscrite aux seuls professionnels de la médecine, en d'autres termes qu'elle n'a pas fait l'objet de campagnes médiatiques grand public dénonçant l'utilisation parfois encore forte pendant quelques années de traitements nocifs ou utilisant d'autres éléments irrationnels faisant le lit des polémiques médiatiques. Ainsi, alors que les résultats des études CONSENSUS, SAVE et SOLVD étaient connus depuis plus d'un an, les IEC n'étaient prescrits que chez 17 % des patients ayant une insuffisance cardiaque en 1993.

Au prisme de l'exemple de l'insuffisance cardiaque il est possible de constater qu'une théorie ayant servi de support aux stratégies thérapeutiques pendant près de 30 ans peut, à l'aune de son évaluation, s'avérer erronée et être remplacée par une autre mieux adaptée, en l'occurrence la théorie neurohormonale, même si celle-ci s'avérera imparfaite en matière de théorie prédictive de l'effet d'un traitement, comme l'ont montré les échecs de la moxonidine et des antiendothélins par exemple. La moxonidine a été évaluée dans un essai thérapeutique contrôlé, l'étude MOXCON, car elle diminue les taux circulants de noradrénaline tout en diminuant les paramètres de précharge ventriculaire et les résis-

tances vasculaires systémiques : cet essai a été rapidement arrêté du fait d'une augmentation précoce de la mortalité totale sous traitement.

Une autre fonction symbolique est corollaire de la précédente : le changement de modèle et l'évaluation des hypothèses ou théories sur lesquelles il repose peut aboutir à démontrer qu'un traitement contre-indiqué dans une maladie à l'aune d'un modèle peut en fait être très efficace et même être parmi les plus efficaces qui soient, conduisant à en faire un traitement prioritaire. Encore une fois, un modèle ne tient que par la validation effective des hypothèses et théories sur lesquelles il repose. Ce qui a renforcé la structuration d'une pensée cardiologique évaluant l'apport des traitements quasi exclusivement à l'aune des résultats des essais thérapeutiques contrôlés avec 3 maîtres-mots du langage cardiologique : double aveugle, placebo, mortalité.

● *La physiopathologie réduite à une portion congrue dans la communication aux cardiologues*

Les plus anciens se rappelleront peut-être les grands symposiums médicaux des années 1980 et du début des années 1990 : ils étaient marqués par une prédominance d'exposés de chercheurs fondamentaux dont l'objectif était d'essayer de comprendre en quoi un traitement pouvait et devait être efficace dans l'insuffisance cardiaque. L'école française y brillait particulièrement avec notamment de nombreux chercheurs de l'Inserm comme, par exemple, Ketty Schwartz ou Bernard Swynghedauw. Que ceux qui ne sont pas cités, et ils sont nombreux, ne m'en veuillent pas.

Puis, progressivement, au fur et à mesure de la validation du bénéfice des traitements et de la place devenue prépondérante des essais thérapeutiques contrôlés, la part de la physiopathologie dans la communication vers les cardiologues s'est réduite au point d'avoir par-

fois complètement disparu ou, au mieux, d'être reléguée à des sessions essentiellement composées de chercheurs. La majeure partie de la communication est maintenant celle associée aux essais thérapeutiques : quel est l'effet global du traitement ? Quel est l'effet du traitement sur certains événements cliniques ? Quel est l'effet du traitement dans certains sous-groupes ? ... Avec un corollaire, le développement de recommandations pouvant classer l'utilité d'un traitement selon son niveau de preuve.

Cette évolution de la communication structurant la pensée et la pratique s'est accomplie en cardiologie durant les 30 dernières années dans les suites des essais thérapeutiques contrôlés, effectués dans le cadre de la recherche pharmacologique d'une industrie devant passer par le filtre de l'essai thérapeutique pour évaluer l'apport des traitements qu'elle développe, ou effectués par une administration de santé (tel le NIH aux États-Unis) et/ou par la recherche académique prise en charge sur fonds publics pour évaluer un traitement lorsqu'il n'a pas de soutien financier de l'industrie, comme ce fut le cas de la digoxine dans l'étude DIG.

2. Puis les dispositifs médicaux implantables

Revenons à l'aspect plus quantitatif en quelque sorte de l'insuffisance cardiaque et donc à l'étape chronologique couvrant la décennie 2000-2010. Celle-ci a été principalement marquée par la démonstration, chez certains patients, du bénéfice du défibrillateur automatique implantable et de la resynchronisation. À cette étape, il paraît utile de souligner que les progrès ici enregistrés avec les dispositifs médicaux sont complémentaires de ceux obtenus par la voie pharmacologique. Cette dernière voie marquera par ailleurs le pas pendant cette petite décennie en matière d'évolution conceptuelle puisque les études alors parues concerneront la poursuite de l'évaluation d'antagonistes des récepteurs à l'aldostérone, des bêtablo-

I Billet du mois

quants et la recherche sur la place des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 par rapport aux IEC. Cette époque sera aussi marquée par l'échec d'une autre façon d'agir sur le système sympathique avec l'étude MOXCON évaluant la moxonidine comme indiqué plus avant et par l'échec du développement des antiendothélines, du fait d'une absence de bénéfice clinique démontré dans les essais thérapeutiques contrôlés.

La validation de l'utilisation de dispositifs implantables a aussi une fonction symbolique faisant schématiquement penser que, lorsque la pharmacologie semble confrontée à des limites, une part de celles-ci peut parfois être comblée par le recours à des voies non pharmacologiques. Mais ici, l'exemple de l'insuffisance cardiaque est moins symbolique puisque plusieurs dispositifs avaient déjà été appliqués aux maladies cardiaques tels les prothèses valvulaires, les stimulateurs cardiaques ou les endoprothèses coronaires par exemple. On notera toutefois que si les dispositifs médicaux sont complémentaires de la voie pharmacologique, cette dernière peut aussi parfois leur être indispensable, l'exemple en étant la nécessité d'avoir recours à des antithrombotiques après pose de stents ou de prothèses valvulaires. Le dispositif médical et la pharmacologie doivent ainsi marcher de concert.

Le domaine des dispositifs médicaux implantables fait entrevoir deux évolutions probables de la cardiologie :

>>> La première est celle de la diminution constante de la taille de certains matériels utilisés. Ceci devant permettre de réduire la taille des incisions cutanées pour les implanter : ainsi, le sens de l'histoire de certains dispositifs médicaux semble ne devoir être conçu que comme devant un jour être miniaturisés et implantables par voie percutanée.

>>> La seconde évolution est que tous les dispositifs, y compris les prothèses val-

vulaires, pourraient ou peuvent contenir des capteurs, que ceux-ci peuvent recueillir des données, plus ou moins en continu, que ces données peuvent être numérisées, recueillies à distance, stockées et analysées en continu et direct ou différé. Ces données alimentent ainsi deux nouveaux domaines qui prendront une part de plus en plus importante dans la cardiologie, tant académique que pratique. Sur le plan académique, ce sera l'exploitation de ces données devenues massives (Big Data) à différentes fins. Sur le plan pratique, outre les retombées de l'exploitation des données massives, c'est déjà – et ce sera probablement de plus en plus – la surveillance à distance de l'évolution des patients, de leur maladie et de l'état de leur dispositif implanté.

3. Puis une nouvelle décennie... radieuse sur le plan pharmacologique

Dans le domaine pharmacologique, il aura fallu attendre la décennie 2010 pour que de nouveaux succès valident le bénéfice clinique de nouvelles voies thérapeutiques.

Le premier succès date de 2010 avec une étude validant l'apport de l'ivabradine. Ce succès doit cependant être qualifié de partiel pour plusieurs raisons : il repose sur une seule étude, celle-ci a inclus des patients sélectionnés comme étant en rythme sinusal et ayant une fréquence cardiaque allant au-delà d'un certain seuil et plus encore, dans cette étude, il n'y a pas eu de démonstration d'une réduction de la mortalité totale.

Viendront ensuite deux succès majeurs si l'on prend comme instrument de mesure l'effet du traitement sur la mortalité totale :

>>> Le premier est qu'il a été démontré en 2014 qu'il est encore possible de diminuer la mortalité dans cette maladie en utilisant un traitement reposant sur le modèle neurohormonal. Ainsi, dans l'étude PARADIGM-HF, il a été possible de réduire encore plus la mortalité

totale, en utilisant en place d'un IEC, une association fixe de deux traitements répondant au modèle neurohormonal, c'est-à-dire un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, le valsartan, associé à un inhibiteur de la neuropeptidase, permettant d'augmenter les taux plasmatiques de peptides natriurétiques, le sacubitril.

>>> Le second est un succès inattendu, échappant complètement, en l'état actuel des connaissances, au modèle neurohormonal et qui est le fruit de la sérendipité : il s'agit de la démonstration en 2019 qu'un traitement développé pour traiter le diabète peut, en sus du traitement conventionnel optimal de l'insuffisance cardiaque, réduire la mortalité totale. La molécule évaluée est la dapagliflozine. Cet élément constitue maintenant une évolution majeure en cardiologie pour plusieurs raisons :

– la première est qu'il est encore possible d'améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque et ce, avec un traitement simple ;

– la seconde est que, si le bénéfice de ce traitement ne passe pas par une action neurohormonale, c'est qu'il passe par une autre action : il y a donc un enjeu majeur à comprendre le mécanisme du bénéfice de ce traitement afin, espérons-le, de découvrir un autre grand modèle physiopathologique de la maladie permettant d'obtenir de nouveaux progrès thérapeutiques. Les chercheurs en physiopathologie devraient ainsi peut-être retrouver une petite fenêtre de communication dans les années à venir. Mais avec un paradoxe ironique : il y a 30 ans, l'esprit de la communication était "voici comment ça marche et voici les traitements qui devraient donc être bénéfiques", et actuellement cet esprit pourrait être l'inverse "voici un traitement bénéfique et voici pourquoi il devrait marcher".

Enfin, autre surprise et autre objet de réflexion : comment s'intégrera dans le modèle neurohormonal le bénéfice annoncé d'un traitement vasodilata-

teur, le véricigat, molécule agissant sur la voie de l'oxyde nitrique et de la guanylate cyclase soluble en générant de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc)? Les résultats de l'étude pivot évaluant ce traitement contre placebo devraient être dévoilés en mars 2020 mais un communiqué de presse paru en novembre 2019 annonçait que l'objectif primaire était atteint, c'est-à-dire qu'avec ce traitement il y a une réduction significative des décès CV et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

■ Trois décennies prodigieuses...

Ainsi, en 30 ans, et même s'il reste encore péjoratif, le pronostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée aura été radicalement modifié, ce qui n'avait pas été le cas lors des 40 années précédant 1990. Le traitement de cette maladie repose désormais sur des bases validées et non théoriques. La pratique médicale ne peut méconnaître ces progrès et la prise en charge doit s'y conformer. Ces trois décennies, à travers entre autres l'insuffisance cardiaque, ont ainsi contribué à modifier radicalement non seulement la pratique mais la pensée cardiologique comme le montre la portée symbolique des divers progrès et méthodes sous-jacentes à leur obtention telles que développées plus avant.

Ainsi, à cette étape, deux éléments apparaissent dans ce qui structure ou devrait structurer la pensée cardiologique comme toute pensée scientifique. Il y d'une part nécessité d'une certaine plasticité intellectuelle (autre façon de parler d'un doute constant) permettant d'envisager qu'un modèle est faillible et de progresser vers un autre modèle, dont les limites et failles seront elles aussi progressivement découvertes. L'autre élément structurant est qu'il y a une nécessité impérative en thérapeutique à évaluer un modèle et ses hypothèses par le moins mauvais moyen d'évaluation actuellement disponible, l'essai thérapeutique contrôlé.

Avec l'insuffisance cardiaque on comprend que deux grands concepts épistémologiques développés à partir de sciences exactes, comme la physique notamment, sont parfaitement applicables à la médecine. Le premier concept est celui de paradigme, décrivant la façon dont évolue la connaissance: cette évolution n'est pas linéaire mais faite d'à-coups caractérisés par des paradigmes (selon Thomas Kuhn) ou par une pensée dominante (selon Gaston Bachelard). Le deuxième concept est celui qui définit une science par rapport à ce qui n'est pas de la science (comme la métaphysique): la falsification ou réfutabilité, c'est-à-dire la possibilité de démontrer par une expérimentation qu'une hypothèse est fautive et non pas qu'elle est vraie. Lorsqu'une expérimentation tend à confirmer l'hypothèse qu'elle évalue, elle ne la prouve pas, elle renforce son degré de plausibilité selon la pensée bayésienne. Ainsi, il ne suffit pas d'accumuler des arguments tendant à montrer qu'une hypothèse est valide pour qu'elle soit valide et constitue une base scientifique irréfutable, il convient d'utiliser un mode expérimental qui permet d'invalider potentiellement une hypothèse pour en faire une hypothèse de nature scientifique, c'est la notion développée par Karl Popper. En d'autres termes, une pensée reposant sur des hypothèses non testables et donc non falsifiables n'est pas une pensée scientifique.

■ ... et après

En parallèle de ces progrès, et potentiellement du fait du vieillissement de la population, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est devenue une forme de ce syndrome qui en représente la moitié des cas et qui, surtout, ne connaît actuellement aucun traitement réellement bénéfique. La découverte de traitements bénéfiques pour cette forme d'insuffisance cardiaque est un des grands enjeux des prochaines années.

Dans ce domaine, le seul succès enregistré est celui du tafamidis, en 2018,

dans une forme étiologique particulière de ce syndrome: l'amylose à transthyrétine. Ce succès annonce-t-il une évolution spécifique de la prise en charge de ce syndrome, voire des maladies cardiaques en général, la segmentation en formes particulières de chaque maladie justifiant d'un traitement qui lui soit spécifiquement adapté, et donc la fin de l'utilisation large et sans discernement d'une classe thérapeutique dans toutes les formes d'une maladie?

À cet égard, plusieurs éléments indiquent qu'au-delà d'une pratique reposant sur un phénotype basé sur la fraction d'éjection (FE), altérée ou préservée, les années à venir seront caractérisées par un démembrement des étiologies et stades morphologiques précis du syndrome insuffisance cardiaque. Cela est entre autres permis par le recours à l'IRM et par les évaluations génétiques des diverses formes d'insuffisance cardiaque et il est possible que ces examens deviennent à brève échéance une étape indispensable à la prise en charge de ce syndrome. Si elle est soutenue par des progrès thérapeutiques parallèles, cette approche pourrait alors ouvrir la voie à des traitements plus ciblés que ceux s'adressant uniquement à deux grands phénotypes, la FE altérée et la FE préservée, et à des catégories classifiées selon l'ampleur des symptômes. Nous pourrions donc franchir une nouvelle étape symbolique dans les années à venir: celle du traitement personnalisé de l'insuffisance cardiaque reposant sur d'autres éléments que les paramètres cliniques et la fonction cardiaque systolique.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.