

réalités

n° 357

CARDIOLOGIQUES

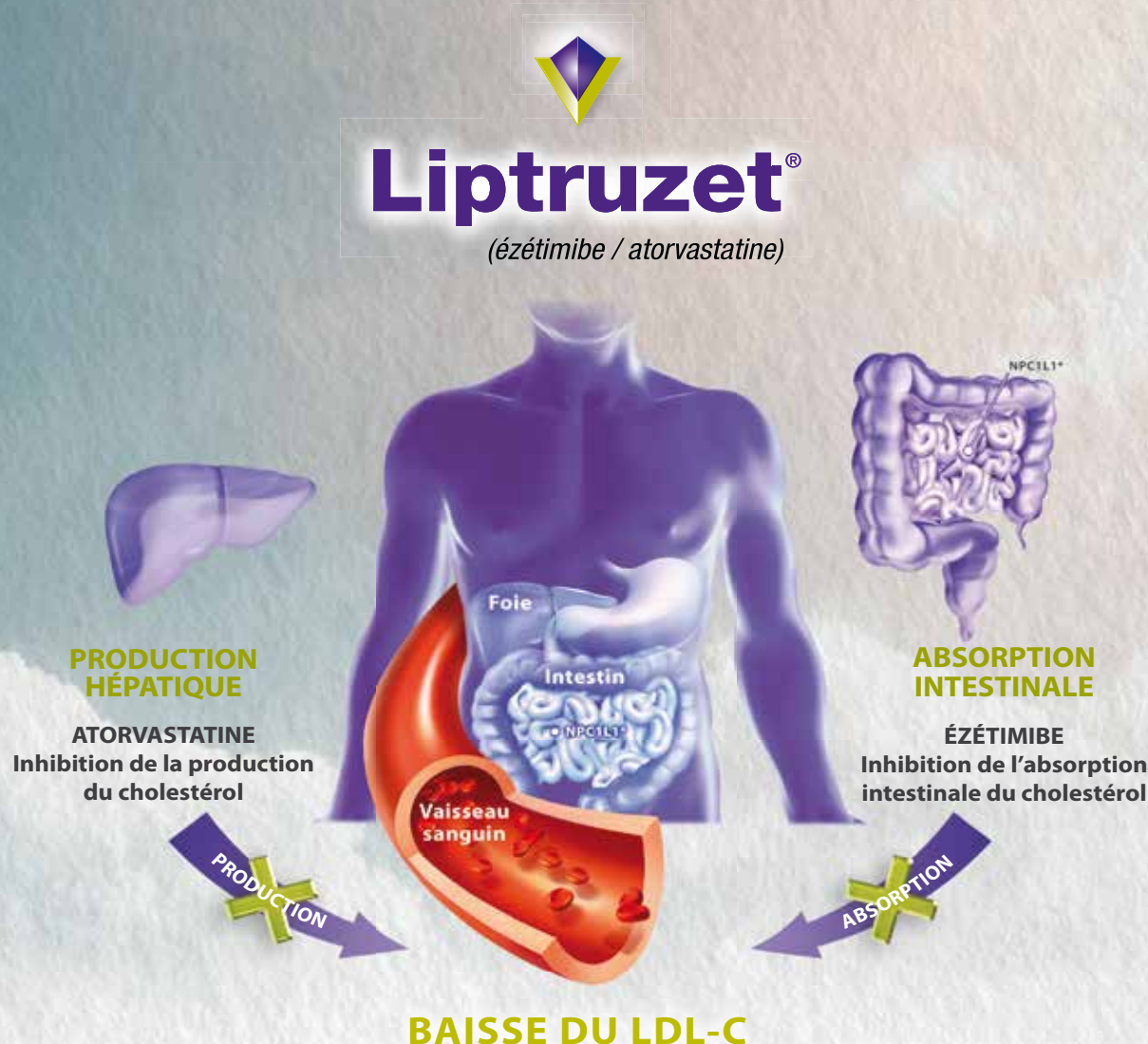
L'ANNÉE
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF
EN 2020 ?

Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe[#].^{1,2}

Chez les patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines [...], sont recommandées en première intention. En cas d'échec d'une statine, une intensification de la posologie ou un traitement par une autre statine peut être proposé. Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière de statines à une posologie maximale tolérée, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + cholestyramine.³



ATORVASTATINE & ÉZÉTIMIBE : 2 MÉCANISMES D' ACTIONS COMPLÉMENTAIRES^{4,5}

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en œuvre.²

Informez les patients du risque d'atteinte musculaire et les incitez à signaler sans délai tout symptôme. Doser la CPK avant traitement dans certains cas (cf. Mises en garde du RCP), et pendant, en cas de symptôme ou signe musculaire.

Faire un bilan hépatique avant le traitement et régulièrement par la suite.

Risque de survenue de diabète : une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients à risque de survenue d'un diabète.

Remb. Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect.



Avant de prescrire, pour des informations complètes, consultez le RCP disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> mais également en flashant sur le QR Code ci-contre.



* NPC1L1 : Niemann-Pick C1-like 1

1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) LIPTRUZET[®]. 2. Avis de la Transparence de LIPTRUZET[®] du 18 février 2015. 3. Avis de la Commission de la Transparence de CRESTOR[®] du 20 février 2019. 4. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Eur Heart J Supplements 2001; 3 (Suppl E): E2–E5. 5. Wang DQ. Regulation of Intestinal Cholesterol Absorption. Annu Rev Physiol 2007;69:221-248.

19/04/67931689PM/003 - FR-EZA-00202 - Octobre 2020

Billet du mois

Le pire de l'année ? L'avancée du populisme scientifique

“Il me semble qu'apparaît une sorte de populisme scientifique. C'est-à-dire qu'on utilise des arguments de bon sens pour contester le discours des scientifiques, or la science s'est construite contre le bon sens.”

~ Étienne Klein, philosophe et physicien, sur Radio France le 13 avril 2018.

“Avec l'essor de personnages saugrenus comme le professeur Didier Raoult, assénant des jugements scientifiques sans les étayer en rien, multipliant les contradictions, enfumant l'opinion, qui aurait pu croire un jour qu'un médecin se prévaudrait du soutien populaire pour justifier ses travaux et ses méthodes, comme un conseiller général en pleine campagne électorale ? Avec le coronavirus, le populisme scientifique qui contestait déjà l'intérêt des vaccins et des antibiotiques, a fait des progrès.”

~ François Lenglet, in *Quoi qu'il en coûte*, éditions Albin Michel, septembre 2020.



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Ce numéro de *Réalités Cardiológicas* constitue un rendez-vous annuel destiné à rendre compte des données publiées lors d'une année civile et qui peuvent modifier la pratique cardiologique, une sorte de “le meilleur de 2020”. Cependant, en médecine, cette année 2020 a aussi été marquée par des événements que l'on pourrait qualifier de “le pire de”, et tout cela à cause d'un virus de 100 nanomètres de diamètre et de quelques personnalités particulières.

Fin 2019, ce virus, une séquence d'ARN encapsidé et enveloppé, est devenu infectieux pour l'homme. Dès que nos cellules sont devenues sa maison, la santé publique, l'activité économique et sanitaire de presque tous les pays du monde en ont été profondément modifiées en quelques mois. Pire encore, fin novembre 2020, 1,4 million de personnes dans le monde étaient directement décédées à cause de ce virus et probablement plusieurs milliers d'autres du fait des conséquences indirectes de la pandémie.

Cette pandémie est un moment difficile et qui le reste. Dans de tels moments, une figure émerge parfois, qui, pour certains, peut apparaître comme un sauveur. En d'autres circonstances et d'autres périodes, ce fut le cas de personnalités comme Charles de Gaulle, Winston Churchill ou Franklin D. Roosevelt par exemple. Ils avaient tous trois des caractères très difficiles, anticonformistes, controversés, mais l'histoire leur a rapidement rendu justice. Mais on peut douter que l'histoire rende justice lorsque, toujours dans des moments difficiles, certaines personnalités particulières en profitent, non pas pour proposer une solution, mais pour tenter de montrer en quoi elles seraient supérieures, mettant en avant leurs intérêts spécifiques et opinions particulières. Pendant la pandémie, en France, nous avons eu droit à l'émergence d'une telle personnalité qui a utilisé plusieurs des principes de la communication chers aux populistes : tenues vestimentaire et capillaire identifiantes, court-circuit des filières consensuelles de communication pour s'adresser directement au public via des réseaux sociaux ou des chaînes vidéos dédiées, mise en avant plus ou moins subtile ou déguisée de ses supposées qualités et mérites avec un manque de modestie assumé, appel au bon sens populaire, dénigrement des opposants qui, au mieux,

I Billet du mois

n'auraient pas la compétence requise, au pire feraient partie d'un complot ou seraient corrompus...

On pourrait croire qu'il s'agit d'une description de Donald Trump, mais de fait il s'agit aussi d'une description qui correspond à celle de Didier Raoult. Face à une situation que certains redoutaient, il a lancé son appel du 25 février *"Coronavirus : fin de partie"* en annonçant *"un scoop de dernière minute, une nouvelle très importante" : les Chinois ont découvert que la chloroquine a une action spectaculaire sur le Sars-CoV-2, ce qui en fait "probablement l'infection respiratoire la plus facile à traiter de toutes"*. Dès lors, pour beaucoup, il a représenté et représente encore le sauveur et, comme pour beaucoup de sauveurs, ses défenseurs ne peuvent comprendre pourquoi il n'est pas reconnu en tant que tel.

Persuadé que la chloroquine ou son dérivé, l'hydroxychloroquine (HCQ), sont efficaces, il va alors la proposer à tous ceux qui le souhaitent, voire plus, proposer de dépister la présence du virus chez tous ceux qui le souhaitent pour leur fournir le traitement et constituer rapidement une importante série de patients ayant reçu la molécule, cohorte qu'il pourra alors décrire en 4 publications de 36, puis 80 puis 1 061 et enfin 3 737 patients.

À partir de ces études et d'études similaires, c'est-à-dire d'études sans randomisation aléatoire et sans groupe contrôle digne de ce nom, il va prétendre qu'il est démontré que l'HCQ est efficace. Plus encore et de façon inexplicable, il va prétendre à plusieurs reprises que la molécule réduit la mortalité des patients contaminés.

Lorsque ses affirmations et ses études seront critiquées comme manquant de fiabilité, le clivage apparaîtra entre les pour et les contre. Raoult prétendra alors que 1) en période de pandémie ou d'urgence, les essais thérapeutiques contrô-

lés ne sont pas éthiques et que 2) lui il soigne les malades puisqu'il leur donne le traitement efficace. Le verbe "soigner" étant celui qu'une partie de la population en désarroi voulait entendre, elle en a fait un sauveur, un médecin qui, lui, "soigne vraiment les malades".

Rares seront ceux qui adopteront une attitude neutre ou justifieront une telle attitude par le fait que Didier Raoult aurait commis *"une erreur de bonne foi"*. Pour lui, le traitement serait efficace et l'essai thérapeutique contrôlé est inutile. Mais l'histoire n'est pas si simple car Raoult va aller au-delà de cette argumentation en utilisant l'argument populiste visant à attaquer ses contempteurs en faisant tout, notamment par une étude prétendument scientifique, pour démontrer qu'ils sont corrompus, en d'autres termes qu'ils sont financés par un laboratoire pharmaceutique promouvant un traitement concurrent de l'HCQ qui serait particulièrement coûteux.

L'histoire s'est donc écrite sur un mode narratif : les bons et purs d'un côté et des méchants et corrompus de l'autre. Et la narration en a convaincu beaucoup comme peuvent en témoigner quelques écrits parmi tant d'autres trouvés sur des forums Internet sur le sujet. Ainsi, sur un forum du journal *Le Midi libre*, un internaute écrit à propos d'un médecin critiquant Didier Raoult : *"Encore un médecin Mercedes qui reçoit de l'argent très propre de Gilead et Abbvie"*, un autre à propos des essais thérapeutiques contrôlés : *"Essai randomisé ? Donc le Pr Raoult aurait dû décider de façon aléatoire quel groupe de patient recevrait le traitement HCQ + azithromycine et l'autre n'aurait rien reçu... Donc évolution pour un grand nombre vers la forme grave de la COVID-19 et la mort !!!!!"*, et un autre encore écrit à propos du sauveur : *"Didier Raoult a l'essentiel de ce que beaucoup de sa profession n'ont pas mis à part les diplômes ! à savoir l'intelligence UNIVERSELLE. Eh ! oui ! brave gens ça n'est pas un diplôme qui la donne et surtout l'HUMANITE qui*

manque à beaucoup... et il n'est pas ACHETABLE !".

Mais il n'y a pas que les internautes qui ont adhéré au message. Ainsi, sur le site FranceSoir, on pouvait lire dans un article en date du 30 octobre 2020, signé uniquement FranceSoir *"Depuis le début de la pandémie, le professeur Raoult a soigné plus de 4 000 patients avec la bithérapie hydroxychloroquine + azithromycine complétée de zinc"*. Or, l'utilisation du mot "soigner" est plus qu'ambiguë. Ce terme laisse à penser que des soins ont été apportés à des personnes malades si l'on prend la définition du verbe soigner du dictionnaire Larousse, signifiant *"Procurer les soins nécessaires à la guérison, à l'amélioration de la santé de quelqu'un"*. Or il n'existe aucune preuve tangible que *"la bithérapie hydroxychloroquine + azithromycine complétée de zinc"* concoure à ces objectifs, c'est-à-dire à la guérison ou à l'amélioration de la santé. De plus, ce traitement est prescrit dans ce cas hors autorisation des agences sanitaires, aucun essai thérapeutique fiable ne l'ayant validé comme bénéfique.

Au terme d'une émergence médiatique en ayant fait une figure emblématique de la pandémie, quelles sont les conséquences de l'aventure personnelle de Didier Raoult ?

>>> La première est un retard à l'évaluation d'un traitement qui aurait pu être bénéfique. En effet, en déclarant, sans preuve aucune toutefois, que l'hydroxychloroquine (HCQ) est bénéfique, Didier Raoult a contribué à faire que de nombreux patients ont souhaité recevoir ce candidat traitement et donc à ne pas être inclus dans un essai thérapeutique contrôlé qui aurait pu réellement évaluer cette molécule dans la COVID-19.

>>> La deuxième est un discrédit de la parole scientifique, non pas au nom de controverses légitimes dans la recherche scientifique, mais au nom d'une polémique devenue surnaturelle tant les

arguments utilisés pour défendre l'HCQ n'ont finalement reposé que sur une histoire non scientifique, un *storytelling*, comme disent certains, avec les bons, les soignants d'un côté et les méchants, les corrompus de l'autre. Une histoire pour les romans, mais de la science, aucune. Une manipulation du discours par un membre de l'élite pour justement lutter contre une autre prétendue élite. Et, comme il est cité dans l'épigraphe de cet article, un professeur des universités qualifié par un journaliste économique de "personnage saugrenu" et la méthode qu'il emploie qualifiée de "populisme scientifique". Beau bilan.

Dans ce billet, je souhaite montrer à quel point la méthode scientifique a été dévoyée pour soutenir une thèse, celle selon laquelle les "ennemis de la chloroquine" seraient corrompus. Et pour ce faire, j'utiliserai une publication de Didier Raoult.

■ Une publication qui se voudrait édifiante

Cet article a été publié en ligne le 6 juin 2020 dans la revue *New Microbes and New Infections*, son titre est explicite "*Influence des conflits d'intérêts sur les prises de position publique dans l'ère de la COVID-19, le cas de Gilead Sciences*", ses deux auteurs sont Y. Roussel et D. Raoult, tous deux de Marseille.

La méthode sur laquelle repose l'article est simple. Les auteurs ont répertorié les noms des 98 membres du Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales en France. Ensuite, ils ont cherché sur le site transparence.sante.gouv.fr les sommes qu'avaient reçu ces enseignants de la part de divers laboratoires pharmaceutiques dont les laboratoires Gilead entre 2013 et 2019. Puis ils ont cherché sur Google News les prises de position publiques de ces enseignants vis-à-vis de l'HCQ. Ils ont alors établi un classement de ces prises de position par rapport à l'HCQ en 5 catégories : très favo-

rable, favorable, neutre, défavorable ou très défavorable. Le principe de l'étude a été d'évaluer le niveau moyen de rémunération des enseignants une fois chacun classé dans une des 5 catégories d'opinion vis-à-vis de l'HCQ et de mesurer s'il y a une corrélation entre le niveau moyen de rémunération reçu dans chaque groupe et la nature de la prise de position de ce groupe.

Le résultat est simple : plus un enseignant a reçu d'émoluments ou de défraiement des laboratoires Gilead entre 2013 et 2019, plus il a de probabilité d'appartenir à un groupe ayant exprimé une opinion défavorable vis-à-vis de l'HCQ. CQFD, les anti-chloroquine sont corrompus. Et, implicitement, l'hydroxychloroquine est efficace puisque ceux qui la dénigrent ont des intérêts tels qu'ils sont en conflit d'intérêts. De ce fait, leur opinion ne peut pas être recevable.

Cet article a eu un important retentissement car, en consultant le site de la revue *New Microbes and New Infections*, on tombe dès la première page sur le classement des articles publiés dans cette revue et ayant eu, entre 2019 et 2020, la plus forte médiatisation sur les réseaux sociaux. Cet article est deuxième après une méta-analyse sur l'hydroxychloroquine publiée elle aussi par l'équipe de Didier Raoult qui en est le dernier signataire et dont l'objectif est de montrer que l'HCQ divise par 3 le risque de décès chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Et ce, à partir des études de registre rebaptisées études faites par des soignants. Les études défavorables à l'HCQ étant dénommées études de *Big Data*, donc des études faites par des manipulateurs d'ordinateurs et sujettes à des biais induits par des conflits d'intérêts.

Le message est clair : quand "on fait du soin" et qu'on utilise de l'hydroxychloroquine, on s'aperçoit qu'elle est efficace et même très efficace, quand on fait de la science, on ne peut pas constater que le traitement est efficace, notamment lorsque l'on est corrompu, comme tend

à le démontrer l'étude de corrélation entre les rémunérations provenant d'un laboratoire pharmaceutique et l'opinion exprimée sur la place publique concernant l'hydroxychloroquine.

■ Décryptage

Si l'étude citée peut paraître indicative d'un conflit d'intérêts sous-jacent aux prises de position publiques vis-à-vis de l'hydroxychloroquine, il est utile de bien la lire ainsi que les caractéristiques de la revue dans laquelle elle est publiée pour en comprendre certains aspects et notamment le fait que cet article n'a rien de scientifique et qu'il utilise l'apparence de la science pour finalement ne défendre qu'une opinion, une histoire.

En premier lieu, sur les 98 enseignants pris en compte dans l'article, il n'a pas été découvert de prise de position publique sur le problème de l'HCQ chez 54 d'entre eux, c'est-à-dire chez plus de la moitié d'entre eux. Or, ces 55 % d'enseignants ont aussi eu des émoluments de divers laboratoires pharmaceutiques qui ont été très variables, allant pour les extrêmes de 0 à 241 267 euros, ce qui, en valeur moyenne, les classerait dans une catégorie intermédiaire entre "favorable" et "neutre", si l'on prend en compte les valeurs moyennes des émoluments et défraiements des médecins classés dans ces catégories. Exclure plus de la moitié d'une cohorte d'une étude ne pose-t-il pas un problème de validité ?

Par ailleurs, parmi les 8 enseignants classés comme ayant eu une opinion très favorable à l'HCQ et dont le niveau moyen de rémunération ou de défraiement par le laboratoire Gilead a été le plus faible entre 2013 et 2019 (moyenne : 52 euros), combien font partie de l'équipe de Didier Raoult ?

En deuxième lieu, comment ont été estimés les avis des enseignants dont l'expression publique a pu être identifiée ? C'est assez simple et particulier. Un avis

■ Billet du mois

“très favorable” a été défini comme “avoir exprimé un appel pour une généralisation de l’usage de l’hydroxychloroquine ou avoir rapporté une utilisation avec succès de l’hydroxychloroquine dans sa pratique professionnelle”. À l’autre extrême, un avis “très défavorable” a été défini comme s’être “exprimé avec colère contre la médiatisation de l’hydroxychloroquine ou ayant eu une stricte opposition à la généralisation de l’utilisation de l’hydroxychloroquine”.

Il me semble pourtant que s’exprimer contre la médiatisation et la généralisation d’un traitement dont on ne connaît pas l’effet réel à l’encontre d’une maladie n’est pas exprimer un avis très défavorable, mais consiste à rester prudent, à être neutre et à souhaiter une évaluation scientifique de ce traitement avant qu’il ne soit promu sur la place publique.

Par ailleurs, c’est faire du populisme de très bas étage que d’écrire que l’on peut juger de l’effet réel d’un traitement au prisme de sa pratique professionnelle. Si tel était le cas, les essais thérapeutiques contrôlés n’auraient pas dû être développés. La méthode scientifique n’aurait pas lieu d’être puisque l’impression constituerait une preuve, un peu comme de regarder l’horizon et de conclure avec certitude que la terre ne peut être que plate, que le soleil ne peut que tourner autour et que ceux qui disent le contraire sont corrompus et cherchent à vendre des satellites, des fusées, des avions et des systèmes GPS qui coûtent beaucoup plus cher que cette bonne vieille charrette tirée par un âne.

En troisième lieu, la discussion qui termine l’article comporte des remarques pour le moins étonnantes : “*De façon non surprenante, nous avons montré une corrélation, mais nous avons été surpris par le niveau de cette corrélation, qui est peut-être une part de l’explication de la violence du débat qui a pris place concernant l’utilisation de l’hydroxychloroquine.*” Qu’est-ce qui peut être étonnant dans cette phrase ? Tout simplement que,

dans un article à prétention scientifique, les auteurs expriment des opinions “*nous avons été surpris par*”, “*la violence du débat*”... Il ne s’agit pas de faits, mais de l’expression d’opinions, d’émotions, éléments qui n’ont rien à faire dans un article scientifique. Par ailleurs, commenter un résultat en commençant par “*De façon non surprenante*” est à tout le moins... surprenant.

Poursuivons dans le même paragraphe pour comprendre pourquoi les auteurs ont été surpris par la violence du débat : “*Aucune des études évaluant le remdesivir ou le lopinavir/ritonavir n’a pu montrer une efficacité quelconque de ces molécules dans la diminution de la mortalité ou de la réduction de la charge virale de SARS-CoV-2, alors que quatre études ont maintenant montré des différences significatives en matière d’évolution clinique, radiologique et de charge virale avec l’hydroxychloroquine.*” Effectivement, à l’époque de la publication de cet article, le remdesivir et le lopinavir/ritonavir avaient été évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés (publiés dans le *New England Journal of Medicine* et dans le *Lancet*) qui n’avaient pas montré de bénéfice de ces molécules.

En revanche, les 4 études prétendument favorables à l’hydroxychloroquine n’étaient pas des essais thérapeutiques contrôlés mais des données issues de registres, sans groupe contrôle, sans randomisation et 3 de ces études n’étaient pas encore publiées à l’époque. Comment peut-on prétendre qu’un traitement exerce un bénéfice quelconque à partir des données d’un registre ? Et plus encore dans une maladie dont les particularités épidémiologiques ne sont pas encore parfaitement cernées ? Et toujours, plus encore, la perversité de l’argumentation est de mettre sur un même plan des essais thérapeutiques contrôlés et des études de registre, sous-entendant qu’il y a égalité de niveau de preuve... Ce qui justifie à tout le moins l’expression utilisée dans l’épigraphe “*enfumant l’opinion*”.

En quatrième lieu, il est utile de regarder qui sont les membres du comité de rédaction de la revue dans laquelle est paru l’article analysé : le rédacteur en chef est un membre de l’IHU de Marseille, le rédacteur en chef adjoint est aussi membre de l’équipe de Didier Raoult et, parmi les 14 membres du comité de rédaction, 5 sont aussi marseillais. Une revue maison, donc... ou une situation de conflit d’intérêts ?

Enfin et surtout, ne tombons pas dans le piège tendu. Il n’y pas d’un côté un preux chevalier qui défend un traitement pas cher, pas nocif et prétendument efficace face à une horde de méchants corrompus qui dénigrent ce traitement pour pouvoir en promouvoir un autre très cher et inefficace. Le dévoiement d’un tel article est d’utiliser une démarche prenant une allure scientifique pour promouvoir une telle thèse. Non, il y a une recherche, celle d’un ou de plusieurs traitements qui pourraient être efficaces et surtout qui, en tant que tels, ne sont pas en opposition mais pourraient, s’ils sont efficaces, être complémentaires. Cet article et la démarche soutenue par Didier Raoult n’évoquent à aucun moment cette possibilité. Sa démarche est de classer les gens en deux camps, les bons qui sont avec moi et les autres, et je vais vous expliquer et même “démontrer” puisque la science a comme prétention de démontrer, pourquoi les autres ne peuvent pas être avec moi. Le monde est simple dans une démarche égotiste qui manipule les outils scientifiques pour assoir une histoire qui n’est qu’une opinion.

■ Le populisme scientifique

Faire appel au peuple quand les faits nous donnent tort, c’est du populisme, c’est raconter une histoire simple pour soulager ceux qui ont des difficultés à appréhender la complexité et l’incertitude. Et comme la science a une relative complexité, autant la rejeter. C’est ainsi que Didier Raoult a organisé le 13 février 2020 un colloque intitulé “*Contre la*

méthode” lui permettant d’exposer ses arguments contre la méthode scientifique. Quelques extraits : “*Toute théorie scientifique est amenée à être fausse*”, “*la science est en partie le reflet de la culture et des croyances des scientifiques*”, “*le réchauffement climatique, à titre personnel, je ne le vois pas*”, “*moi, je regarde les photos satellites et je ne vois pas de modifications majeures sur la surface de la glace depuis 30 ans*”.

Ces phrases sont extraites d’un article de Jean-Paul Krivine intitulé “*Dider Raoult contre la méthode scientifique*” paru dans la revue *Science et pseudosciences* en juillet 2020. Les paragraphes qui vont suivre sont intégralement repris de cet article et vont servir de conclusion à ce billet pour illustrer ce qu’est le populisme scientifique.

Le rejet de la méthode scientifique et la position relativiste, où l’opinion et l’intuition comptent finalement plus que les faits, a logiquement conduit Didier Raoult, pendant cette crise sanitaire, à asseoir ses démonstrations sur autre chose que des études rigoureuses et l’évaluation par les pairs.

Avec un compte Twitter et une chaîne YouTube, les réseaux sont devenus son principal moyen de communication. Comme il le note dans un ouvrage publié lors de la crise, “*il est possible que les réseaux sociaux jouent un jour le rôle d’un cinquième pouvoir, un autre pouvoir qui obligera les décideurs à tenir compte d’informations alternatives*”. Des “*informations alternatives*” qui se substitueront à des faits vérifiés et validés, et légitimeront toutes sortes

de pratiques ? Pourtant en période de crise sanitaire, la méthode scientifique ne change pas...

Le “bon sens” évoqué contre la méthode scientifique... n’est rien d’autre que, selon le sociologue Gérard Bronner, “*de la démagogie cognitive, c’est-à-dire l’instrumentalisation de nos intuitions erronées sur le monde*”.

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.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ **oui**, je m’abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d’abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l’ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l’exception d’American Express)

Date d’expiration : Cryptogramme :

Signature :



**Il a survécu à un SCA*,
aidez-le maintenant à réduire son risque
cardiovasculaire avec PRALUENT®**



* SCA= Syndrome Coronarien Aigu

** LDL-C : Low Density Lipoprotein-Cholesterol (cholestérol à lipoprotéines de faible densité)

75 mg



150 mg



MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROSCLÉREUSE ÉTABLIE

Praluent® est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour les résultats des études concernant les effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique propriétés pharmacodynamiques des mentions légales.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Praluent® doit être utilisé en 3^e intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ézétimibe) uniquement chez les patients adultes ayant un antécédent de SCA récent et non contrôlés (LDL-c $\geq$ 0.7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

La place de Praluent® ne peut pas être établie chez les patients de plus de 75 ans.

Dans les autres situations, Praluent® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (Avis de la CT du 17 juillet 2019).

Médicament d'exception. Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Liste I. Rem. Séc. Soc. : 65%- Collect.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ou en médecine interne.

Renouvellement non restreint.



COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier,
Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana,
Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz,
Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau,
Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner,
Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi,
Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna,
Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg,
Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel,
Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr R.W. Serruys,
Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin,
Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher,
Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser,
Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin,
Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli,
Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris,
Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé,
Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi,
Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot,
Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd,
Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loisan, Pr J. Machecourt,
Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier,
Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot,
Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi,
Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger,
Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy,
Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massouze,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Taffanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2020

Sommaire

Novembre 2020

n° 357



L'Année cardiologique Quoi de neuf en 2020 ?

BILLET DU MOIS

- 3** Le pire de l'année ?
L'avancée du populisme scientifique
F. Diévert

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

- 10** Quoi de neuf
en insuffisance cardiaque ?
M. Galinier, R. Itier, P. Fournier,
C. Delmas, C. Biendel-Picquet,
O. Lairez, J. Roncalli
- 19** Quoi de neuf
en hypertension artérielle ?
X. Girerd
- 23** Quoi de neuf dans le SCA
et en cardiologie interventionnelle ?
O. Barthélémy, J.-Ph. Collet

- 33** Quoi de neuf dans
la prévention cardiovasculaire ?
F. Delahaye

- 43** Quoi de neuf
en rythmologie et en stimulation ?
F. Extramiana

- 51** Quoi de neuf dans le diabète ?
F. Diévert

- 61** Quoi de neuf
en imagerie cardiovasculaire ?
T. Pezel, J. Garot

- 69** Quoi de neuf
dans les valvulopathies ?
D. Himbert

- 77** Quoi de neuf
en échographie cardiaque ?
C. Meuleman

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 82** Clustering des big data
par intelligence artificielle :
comprendre les enjeux
d'une révolution en marche !
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement
est en page 7.
Image de couverture :
©LTDean@shutterstock.com

L'année cardiologique

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



**M. GALINIER^{1,2,3}, R. ITIER^{1,3},
P. FOURNIER¹, C. DELMAS¹, C. BIENDEL-
PICQUET¹, O. LAIREZ^{1,3,4}, J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, F-31059 TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN, GREAT Networks.

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Médecine Nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

Les inégalités thérapeutiques dans la prise en charge des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection réduite (ICFER) et préservée (ICFep) continuent à se creuser. En effet, ces 12 derniers mois, deux nouvelles classes thérapeutiques [1, 2], les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2) et les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs), se sont révélées efficaces dans le traitement de l'ICFER. Ces résultats amènent à réfléchir sur la place respective de ces traitements dans l'algorithme thérapeutique de cette maladie qui semblait gravé dans le marbre depuis les dernières recommandations de 2016 [3], alors que le plus grand essai thérapeutique jamais réalisé en matière de traitement de l'ICFep, l'étude PARAGON-HF avec le sacubitril-valsartan [4] s'est révélé une nouvelle fois neutre, soulignant les limites du traitement de cette pathologie pléiotrope, complexe, qui intéresse pourtant 50 % de nos patients.

Vers un nouvel algorithme thérapeutique dans l'ICFER

Alors que, jusqu'à présent, les traitements médicamenteux de fond, diminuant la mortalité au cours de l'ICFER, étaient orientés vers l'inhibition ou l'activation de différents systèmes neuro-hormonaux impliqués dans la physiologie cardiovasculaire, associant à une inhibition des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, AR2, ARM) et sympathique (bêtabloquant) une majoration des peptides natriurétiques grâce à une inhibition de leur dégradation (inhibiteurs de la néprilysine), de nou-

veaux principes thérapeutiques émergent, l'un basé sur l'inhibition SGLT2, dont l'action principale est diurétique, et l'autre sur la stimulation de la GCs, donc l'action principale est vasodilatatrice, faisant revivre les premiers concepts de la prise en charge de l'ICFER basés sur les notions hémodynamiques, même si les effets pléiotropes de ces nouvelles classes thérapeutiques complexifient l'interprétation de leur mécanisme d'action.

1. Les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (ISGLT2)

Après avoir démontré un bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2, qu'ils aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque, au cours d'essais thérapeutiques s'intéressant à trois molécules différentes démontrant qu'il s'agit d'un effet de classe [5], les gliflozines ont fait l'objet de deux études *versus* placebo au cours de l'ICFER (FE $\leq$ 40 %). L'étude DAPA-HF [1] a inclus 4 474 patients, âgés en moyenne de 66 ans, en stade II ou plus de la NYHA et parfaitement traités (94 % recevaient un IEC, un ARA2 ou l'association sacubitril-valsartan, 96 % un bêtabloquant, 71 % un ARM et 26 % étant porteurs d'un défibrillateur). 45 % des patients étaient diabétiques et le suivi moyen a été de 18,2 mois. Dans cet essai, la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/j a réduit :

– de 26 % le critère primaire composite, associant les épisodes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (définis par les hospitalisations non programmées ou équivalents comme des visites aux

urgences pour insuffisance cardiaque nécessitant le recours aux diurétiques intraveineux) et les décès cardiovasculaires, effet portant aussi bien sur les épisodes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, réduits de 20 %, que les décès cardiovasculaires diminués de 18 %, bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que non diabétiques ;
– et de 17 % la mortalité toute cause.

De plus, la dapagliflozine a amélioré les symptômes et la qualité de vie des patients et sa tolérance s'est révélée excellente, notamment au plan rénal, sans majoration du risque d'amputation, de fractures ou d'acidocitose, le nombre d'arrêts pour effets secondaires étant particulièrement bas.

Dans l'étude EMPEROR-Reduced [6], ayant inclus 3 730 patients âgés en moyenne de 67 ans, en stade II ou plus de la NYHA, parfaitement traités (88 % recevant un IEC ou un ARA2 dont 20 % l'association sacubitril-valsartan, 94 % un bêtabloquant, 71 % un ARM, et

31 % étaient appareillés d'un défibrillateur) et dont 50 % étaient diabétiques, l'empagliflozine, sur un suivi moyen de 16 mois, à la posologie de 10 mg/j a réduit de 25 % le critère primaire composite, associant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (1^{re} ou récursive) et les décès cardiovasculaires, bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que les non-diabétiques. Parmi les critères secondaires, l'empagliflozine a diminué de 31 % le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (1^{re} ou récursive) et a été associée à une moindre diminution du débit de filtration glomérulaire ($-0,55$ vs $-2,28$ mL/min/1,73 m² par an) ainsi qu'à une réduction des événements rénaux (dialyse, transplantation rénale ou détérioration importante du débit de filtration de glomérulaire [1,6 vs 3,1]). La sécurité et la tolérance du traitement sont satisfaisantes, sans alerte en termes d'hypoglycémie, de fracture ou d'amputation des membres, seules les infections génitales non compliquées étant plus fréquentes (1,3 vs 0,4 %).

La méta-analyse de ces deux essais [7] retrouve, sous l'effet des gliflozines, une diminution de 13 % de la mortalité totale et de 14 % des décès cardiovasculaires associée à une réduction de 31 % de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 48 % des événements rénaux (**fig. 1**), bénéfice indépendant du statut glycémique des patients (**fig. 2**).

Les mécanismes d'action bénéfiques des iSGLT2 au cours de l'ICF_{Er} sont multiples mais dominés par l'effet natriurétique, lié à l'inhibition du cotransporteur du sodium-glucose au niveau du tubule proximal du néphron, à l'origine également de leur action hypoglycémiant, entraînant un blocage de la balance tubuloglomérulaire. Ce mécanisme d'action natriurétique spécifique, qui n'entraîne pas d'hypokaliémie ou de majoration de l'uricémie, associé à un effet sélectif de déplétion des fluides interstitiels, dis-

tingue cette classe thérapeutique des diurétiques de l'anse. De plus, les gliflozines possèdent des propriétés cardiaques favorables, action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur Na/H⁺ et sur l'expression des marqueurs profibrotiques, augmentation de la production d'ATP par le biais de l'oxydation préférentielle du glucose et non de la voie des acides gras, qui aboutiraient à une amélioration de la fonction myocardique.

Les peptides natriurétiques agissant également au niveau du tubule proximal, une attention particulière a été portée sur une éventuelle interaction entre un traitement par sacubitril-valsartan et les effets des iSGLT2. Au cours de l'essai DAPA-HF, le bénéfice de la dapagliflozine a été identique chez les 10 % de patients recevant l'association sacubitril-valsartan, alors que dans l'essai EMPEROR-Reduced [6] l'effet favorable de l'empagliflozine a été plus marqué chez les patients sous sacubitril-valsartan que sous IEC ou ARA2. **Le bénéfice des iSGLT2 étant indépendant de la molécule utilisée, il s'agit d'un effet de classe, qui doit conduire à leur inclusion dans l'arsenal thérapeutique de l'ICF_{Er} que les patients soient ou non diabétiques, y compris chez les patients les plus sévères comme l'a démontré l'étude EMPEROR-Reduced.** De plus, chez les patients insuffisants cardiaques non diabétiques inclus dans DAPA-HF, la dapagliflozine a réduit de 32 % le risque d'apparition d'un diabète.

2. Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs)

Après l'étude de dose SOCRATES-REDUCED qui avait suggéré que seules les posologies élevées de vériciguat, 5 et 10 mg, étaient hémodynamiquement efficaces sur les taux de NT-proBNP, permettant le choix de la dose cible de 10 mg, l'essai VICTORIA a démontré son efficacité au cours de l'ICF_{Er} [2]. VICTORIA a inclus 5 050 patients, d'âge moyen 67 ans dont 24 % de sexe féminin, présentant, d'une part, une insuf-

fisance cardiaque chronique et une FE < 45 %, en stade II ou plus de la NYHA, avec une pression artérielle systolique ≥ 100 mmHg et des taux de BNP ≥ 300 ou de NT-proBNP $\geq 1 000$ pg/mL en cas de rythme sinusal ou des taux de BNP ≥ 500 ou de NT-proBNP $\geq 1 600$ pg/mL en cas de fibrillation atriale et, d'autre part, un critère d'aggravation de leur insuffisance cardiaque (hospitalisation pour décompensation de moins de 6 mois ou recours aux diurétiques intraveineux sans hospitalisation dans les 3 derniers mois). Ces patients étaient bien traités : 60 % recevaient une trithérapie par IEC/ARA2/sacubitril-valsartan, bêtabloquant et ARM, 15 % du sacubitril-valsartan et 32 % étaient appareillés par un stimulateur multisite et/ou un défibrillateur. 15 % avaient une insuffisance rénale de stade 4, avec un DFG entre 15 et 30 mL et ont été suivis en moyenne 10,8 mois. Dans cette étude, par rapport au placebo, le vériciguat, débuté à la dose de 2,5 mg, puis augmenté à 5 mg puis à la posologie cible de 10 mg/j en une prise quotidienne, a diminué significativement le critère primaire composite – décès cardiovasculaires ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque – de 10 %. Isolément, les deux termes de ce critère ont été réduits de 7 % pour les décès cardiovasculaires et de 10 % pour les hospitalisations pour insuffisance cardiaque mais sans atteindre le seuil de significativité, alors que le critère secondaire composite, décès toutes causes et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, était significativement diminué de 10 %. Le vériciguat a été bien toléré, aucune différence significative avec le groupe placebo n'étant apparue pour la survenue d'hypotension symptomatique ou de syncope, seule l'incidence des anémies étant majorée (7,6 vs 5,7 %). Le bénéfice sur le critère primaire apparaît approximativement après 3 mois de traitement et persiste ensuite tout au long de l'étude, sans phénomène d'échappement. Les analyses en sous-groupes démontrent une homogénéité du bénéfice du vériciguat en dehors de 2 sous-groupes

L'année cardiologique

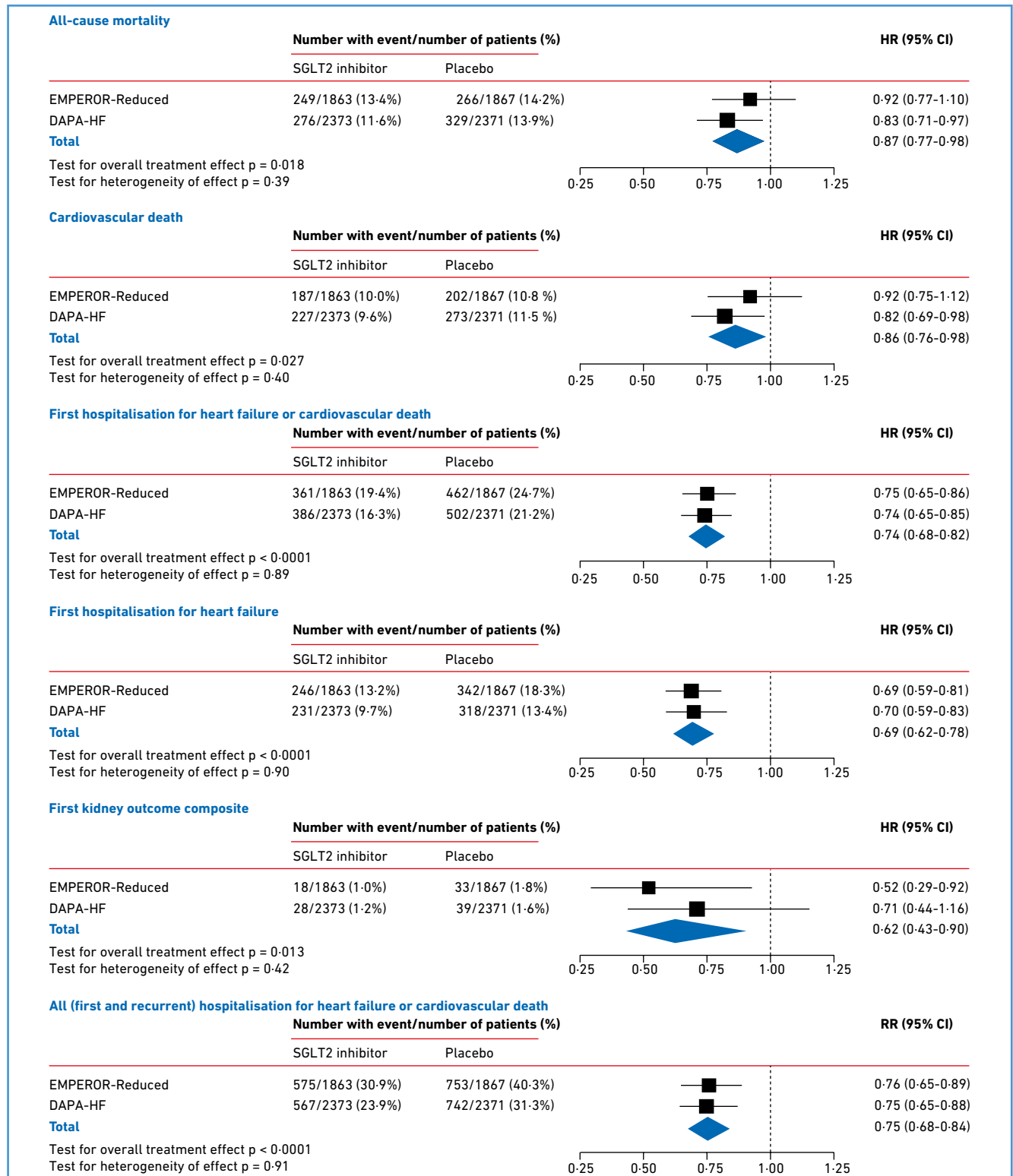


Fig. 1 : Méta-analyse des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced [7] : effets des gliflozines sur les décès, les hospitalisations pour décompensation cardiaque et les événements rénaux au cours de l'ICFcr.

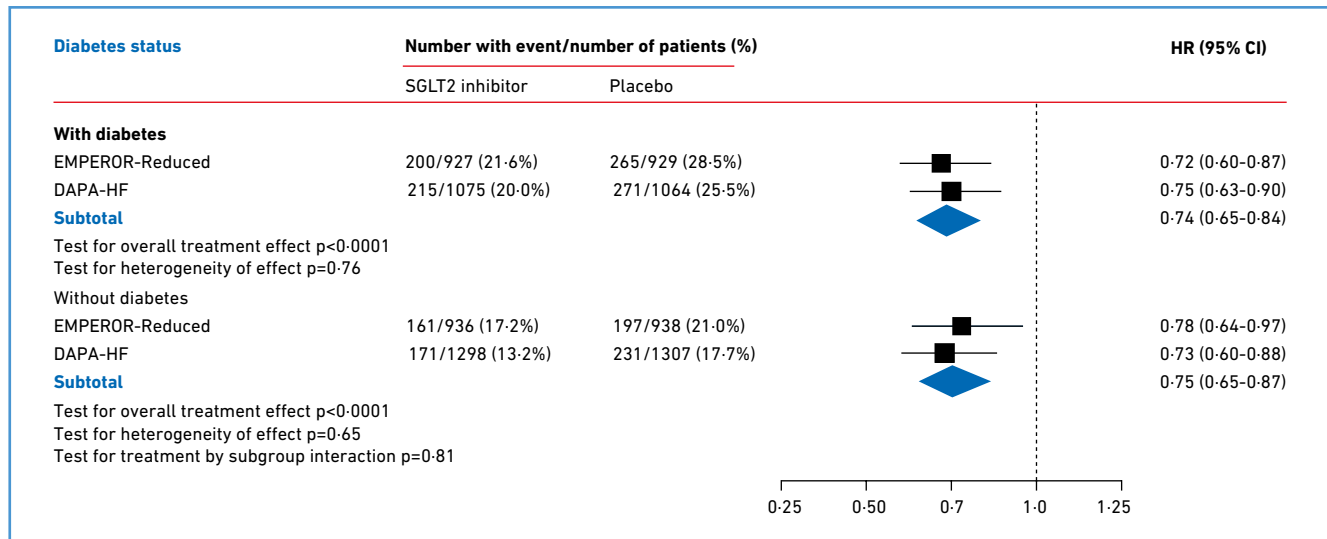


Fig. 2 : Méta-analyse des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced [7] : effets des gliflozines sur les décès ou la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque en fonction du statut glycémique des patients.

définis par l'âge et la valeur initiale des peptides natriurétiques. En effet, chez les patients présentant à l'état de base un taux de NT-proBNP > 5 314 pg/mL, correspond au quartile supérieur, le traitement par véricigat est associé à une augmentation significative de 16 % du risque d'événement alors que ce risque est réduit chez les patients des trois quartiles inférieurs.

Le mécanisme d'action spécifique du véricigat, qui corrige le déficit de production par la GCs de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) survenant au décours de l'insuffisance cardiaque du fait du déficit en oxyde nitrique (NO), explique son efficacité alors que les tentatives d'action antérieures sur cette voie thérapeutique n'avaient pas été couronnées de succès, les dérivés nitrés ou donneurs de NO agissant en amont étant sujets à un phénomène d'échappement et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 agissant en aval, en prévenant la dégradation du GMPc, ne s'étant pas révélés efficaces (**fig. 3**). En effet, le véricigat est un stimulateur de l'enzyme GCs, augmentant la production de GMPc, ce qui améliore les fonctions vasculaires, en générant une vasorelaxation, et les fonctions myocardiques.

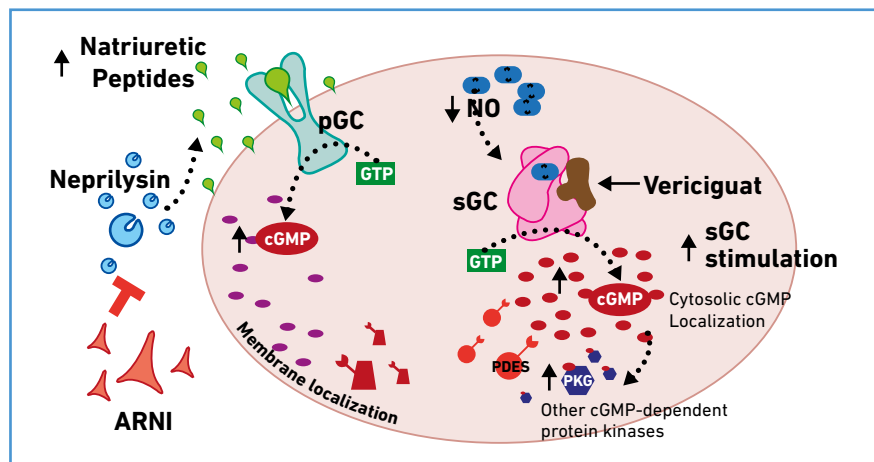


Fig. 3 : Mécanisme d'action des médicaments agissant par l'intermédiaire de la guanosine monophosphate cyclique (cGMP).

Les peptides natriurétiques augmentant également la production de GMPc par un autre mécanisme d'action de stimulation d'un récepteur membranaire, le pGC, une analyse en sous-groupe des 15 % des patients de l'étude VICTORIA traités par l'association sacubitril-valsartan a été préspecifiée et elle n'a pas retrouvé d'interaction, le bénéfice du véricigat sur le critère primaire étant identique que les patients soient ou non traités par sacubitril-valsartan, ce qui suggère l'absence d'interaction entre ces deux traitements.

La sévérité des patients inclus dans l'essai VICTORIA étant plus marquée que celle des précédentes études sur l'ICFER du fait de critères d'inclusion comportant la notion d'aggravation antérieure de l'insuffisance cardiaque (définie par une aggravation des signes ou symptômes de l'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation ou du moins une intensification du traitement), et confirmée par un pourcentage plus élevé de patients en stade III ou IV de la NYHA et des taux supérieurs de peptides natriurétiques à l'état de base, une comparaison des bénéfices

L'année cardiologique

	PARADIGM-HF Sacubitril-valsartan	DAPA-HF Dapagliflozine	EMPEROR-Reduced Empagliflozine	VICTORIA Vérigiquat
Comparateur	Énalapril	Placebo	Placebo	Placebo
NYHA III-IV (%)	25	33	25	41
FEVG (%)	29	31	27	29
NT-proBNP (médiane pg/mL)	1 615	1 428	1 906	2 821
Odd Ratio et intervalle de confiance à 95 % pour le critère primaire (risque relatif)				
Critère primaire	0,80 (0,73-0,87)	0,74 (0,65-0,85)	0,75 (0,65-0,86)	0,90 (0,82-0,98)
Décès cardiovasculaire	0,80 (0,71-0,89)	0,82 (0,69-0,98)	0,92 (0,75-1,12)	0,93 (0,81-1,06)
1 ^{re} hospitalisation pour IC	0,79 (0,71-0,89)	0,70 (0,59-0,83)	0,69 (0,59-0,81)*	0,90 (0,81-1,00)
Taux d'événement annualisé (risque d'événements pour 100 patients par an)				
Critère primaire	13,2 vs 10,5	15,6 vs 11,6	21,0 vs 15,8	37,8 vs 33,6
Diminution du risque absolu	2,7	4,0	5,2	4,2
Décès cardiovasculaire	7,5 vs 6,0	7,9 vs 6,5	8,1 vs 7,6	13,9 vs 12,9
Diminution du risque absolu	1,5	1,4	0,5 (NS)	1,0
1 ^{re} hospitalisation pour IC	NA NA	9,8 vs 6,9	15,5 vs 10,7*	29,1 vs 25,9
Diminution du risque absolu	1,6	2,9	4,8	3,2
*1 ^{re} hospitalisation pour IC ou récidive				

Tableau I : Essais thérapeutiques récents au cours de l'ICFér.

fices respectifs du sacubitril-valsartan dans l'étude PARADIGM-HF, de la dapagliflozine dans l'essai DAPA-HF et du vérigiquat a été réalisée, ces trois études ayant utilisé le même critère primaire, portant non seulement sur la réduction du risque relatif d'événements mais également sur la diminution du risque absolu qui dépend de la sévérité des patients à l'inclusion [8]. Alors que la réduction du risque relatif apparaît différente d'une étude à l'autre, la diminution du risque absolu annualisé suggère un bénéfice comparable des trois molécules (**tableau I**).

3. Vers de futures recommandations pour le traitement de l'ICFér

Les nombreux traitements ayant fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de l'ICFér doivent conduire à **une hiérarchisation de leur utilisation pour ne pas complexifier le schéma thérapeutique**, tout en rendant possible la personnalisation des choix thérapeutiques selon le phénotype des patients.

>>> L'association sacubitril-valsartan ayant démontré son bénéfice par

rapport au traitement antérieur par IEC, quel qu'en soit le mode d'utilisation, en 2^e intention dans l'étude PARADIGM-HF puis en 1^{re} intention chez 53 % des patients de l'essai PIONEER-HF [9], un groupe d'experts de la Société Européenne de Cardiologie recommande son utilisation d'emblée chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque *de novo* afin de diminuer le risque de réhospitalisation précoce et de simplifier le schéma thérapeutique ultérieur, en évitant ainsi de titrer les IEC puis de les remplacer par l'association sacubitril-valsartan [10]. Le bénéfice des bêtabloquants et des ARM ayant été initialement démontrés, le traitement de fond de l'ICFér pourrait donc comprendre la trithérapie sacubitril-valsartan + bêtabloquant + ARM, en augmentant chaque molécule jusqu'à la posologie maximale tolérée, la plus proche possible des doses cibles, en l'absence de contre-indication ou d'intolérance spécifique, en association aux diurétiques de l'anse nécessaires au contrôle des symptômes et des signes congestifs.

>>> En cas de persistance des symptômes, un iSGLT2 pourrait y être associé en 2^e intention [11], deux études ayant démontré l'intérêt de ces traitements ce qui est en faveur d'un effet de classe. Leur utilisation pouvant permettre éventuellement de réduire la posologie des diurétiques de l'anse, avec un effet additionnel à toutes les autres thérapeutiques classiques de l'IC [12].

>>> En cas de persistance des symptômes ou de survenue d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, trois stratégies thérapeutiques qui ne s'excluent pas pourraient alors être envisagées : chez les patients dont la pression artérielle systolique est ≥ 100 mmHg et les taux de NT-proBNP compris entre 1 000 et 5 300 pg/mL le vérigiquat pourrait être introduit à dose progressivement croissante ; chez les patients restant tachycardes en rythme sinusal (fréquence cardiaque $\geq 70/75$ bpm) malgré le traitement bêtabloquant l'ivabradine pourrait être utilisée ; chez les patients présentant un trouble conducteur intraventriculaire, notamment un bloc de branche gauche,

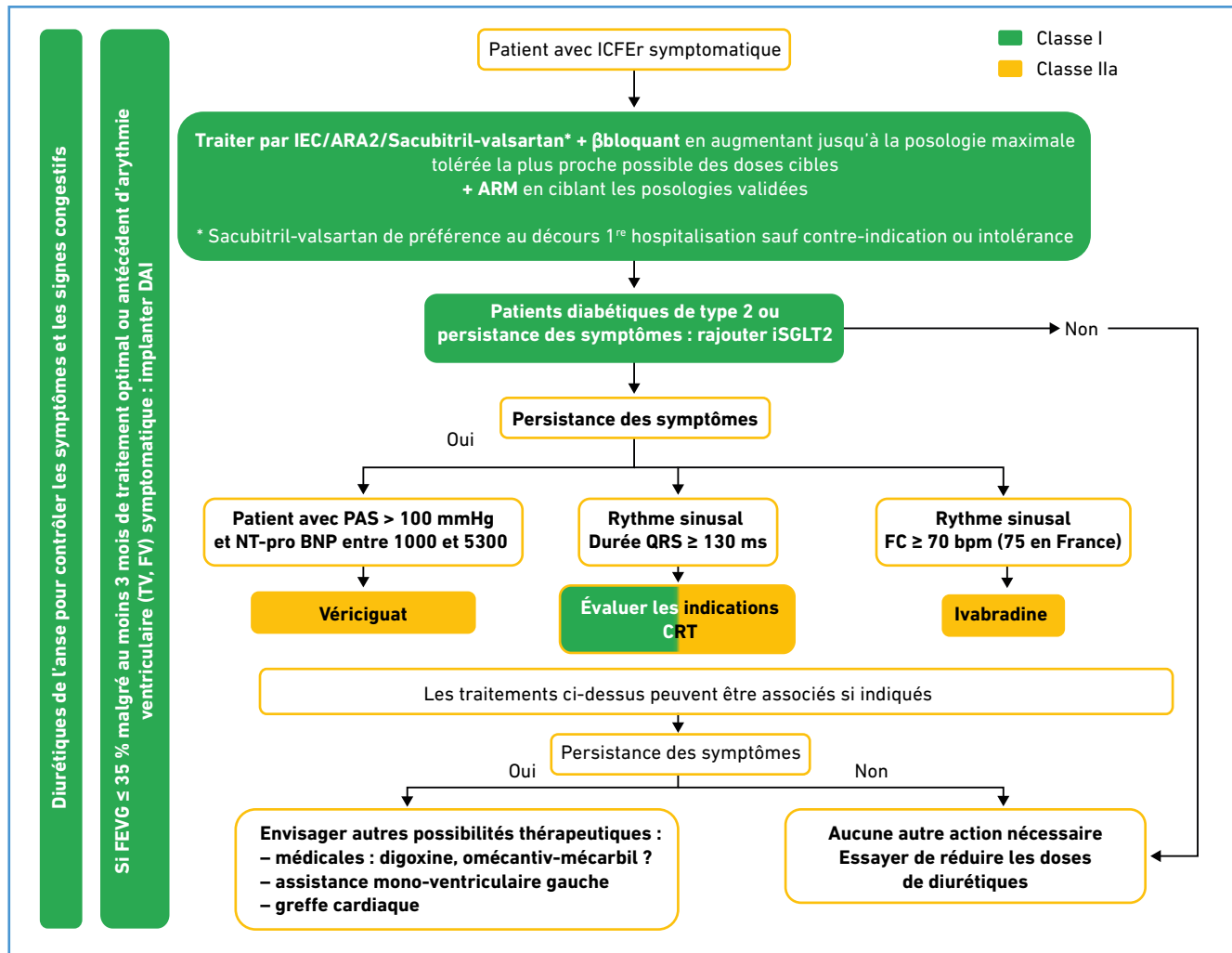


Fig. 4 : Possible futur algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

une stimulation multisite pourrait être envisagée (fig. 4).

>>> Chez les patients les plus sévères, le recours aux inotropes positifs, qui se limitaient pour la voie orale à la seule digoxine, pourrait être facilité par l'utilisation de l'omécaniv-mécarbil si l'étude GALACTIF-HF [13] démontre son efficacité et sa bonne tolérance. Il s'agit d'une nouvelle voie thérapeutique s'intéressant à la myosine cardiaque, jouant sur le nombre de ponts myosine-actine. Son activation sélective par l'omécaniv-mécarbil prolonge la contraction myocardique et améliore la fonction ventriculaire gauche. Son intérêt est

évalué chez 8 256 patients insuffisants cardiaques chroniques, en classe II à IV de la NYHA, présentant une FE $\leq 35\%$ et des taux de peptides natriurétiques élevés, soit hospitalisés pour décompensation cardiaque, soit ayant un antécédent d'hospitalisation ou de passage aux urgences pour décompensation dans l'année précédente, *versus* placebo dans l'étude GALACTIC-HF. À l'opposé, son inhibition sélective par le mavacamten, qui diminue la contractilité cardiaque, pourrait être utile pour le traitement des cardiomyopathies hypertrophiques obstructives, comme le suggèrent les résultats de l'étude MAVERICK-HCM, réalisée chez 251 patients [14] sympto-

matiques, où la diminution du gradient sous-aortique est associée à une amélioration des capacités d'effort maximal et des symptômes après 30 semaines de traitement avec une bonne tolérance.

4. Un traitement personnalisé

Dans certaines situations phénotypiques d'ICFeR, un schéma thérapeutique spécifique pourrait se justifier. Chez les patients diabétiques de type 2, au vu de leurs effets hypoglycémiant, du faible risque d'hypoglycémie qu'ils induisent et de leur impact pronostique sur le risque lié au diabète, les iSGLT2 doivent être utilisés précocement. En effet,

L'année cardiologique

les recommandations européennes de diabétologie préconisent leur utilisation en 2^e intention après la metformine en l'absence d'insuffisance rénale et en 1^{re} intention chez les diabétiques insuffisants cardiaques (classe I, Niveau A) [15].

Chez les insuffisants rénaux de stade 4, où l'utilisation des ARM est contre-indiquée et celle des IEC/ARA2 rendue difficile par le risque d'hyperkaliémie ou d'aggravation de la fonction rénale, l'utilisation du véricquat pourrait être privilégiée, le bénéfice de ce vasodilatateur sans action neuro-hormonale s'étant révélé homogène quelle que soit la valeur du DFG à l'inclusion.

Le traitement de l'ICFEr va donc devenir plus complexe, nécessitant une mise en œuvre par un cardiologue, aidé si nécessaire de l'expertise d'un centre d'insuffisance cardiaque, et la majoration progressive des différentes posologies médicamenteuses pouvant être facilitée par une télésurveillance des paramètres cliniques. *A contrario*, le traitement de l'ICFEp demeure limité aux seuls diurétiques et à la prise en charge de son étiologie et de ses comorbidités, les tentatives de traitement spécifique étant restées en échec, mais il reste à espérer que les essais thérapeutiques en cours avec les iSGLT2 soient couronnés de succès, la dapagliflozine ayant réduit le risque d'hospitalisation pour IC chez les patients diabétiques au cours de l'étude DECLARE-TIMI58, indépendamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [16].

Quant au traitement de l'ICFE intermédiaire, il se rapproche du traitement de l'ICFEr, le sacubitril-valsartan s'étant révélé efficace dans l'essai PARAGON-HF chez les patients dont la FE était située entre 45 et 55 % (dernière valeur correspondant à la médiane de distribution) et l'utilisation de la spironolactone étant associée à une amélioration du pronostic à long terme chez ces patients quand elle est initiée au décours d'une hospitalisation pour décompensation dans un registre japonais [17].

Traitement percutané des fuites auriculo-ventriculaires secondaires

La compréhension physiopathologique des insuffisances mitrales fonctionnelles a bénéficié des données divergentes des études COAPT et MITRA-FR, les résultats à 2 ans de ce dernier essai [18] ayant confirmé que la différence entre ces deux études n'était pas liée à la durée du suivi mais aux caractéristiques des patients, soulignant l'importance de l'identification des sujets auxquels proposer ce type d'intervention. Ce sont les patients présentant une insuffisance mitrale disproportionnée, avec une fuite sévère ($SOR > 0,4 \text{ cm}^2$) et un remodelage non majeur (volume télédiastolique $< 97 \text{ mL/m}^2$) qui tirent le meilleur bénéfice du traitement par MitraClip [19]. C'est à distance d'un épisode de décompensation, après optimisation du traitement médical et électrique, que doit être appréciée par échocardiographie la sévérité de l'insuffisance mitrale [20] au repos et si nécessaire à l'effort, en raison du caractère dynamique de la fuite [21], en fonction des conditions de charge et des variations de taille et de géométrie du ventricule et de l'anneau mitral mais également de l'oreillette gauche [22].

Les fuites tricuspides fonctionnelles, secondaires à une dilatation de l'anneau et à un *tenting* des feuilles valvulaires, induites par le remodelage du ventricule ou de l'oreillette droites, à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité et dont le traitement chirurgical isolé est à haut risque, constituent le nouveau défi de la cardiologie interventionnelle. Plusieurs techniques de prise en charge percutanée ont été mises au point, mais c'est la technologie "*Edge-to-Edge*" (TriClip™) qui a été la mieux évaluée en termes de faisabilité et de sécurité. Le registre TRILUMINATE [23], prospectif et multicentrique, a permis d'analyser les résultats à 1 an de 50 patients, en classe II ou plus de la NYHA, sous traitement médical optimal, sans HTAP importante ou dysfonction ventriculaire gauche

majeure (FE $> 20 \%$). La réduction significative de la fuite tricuspide est associée à une amélioration des symptômes, de la durée de marche au test des 6 minutes, de la qualité de vie et a un effet antiremodelage ventriculaire droit avec réduction du volume télédiastolique et amélioration de la fraction d'éjection avec une sécurité satisfaisante. Dans une série bicentrique de 243 patients, suivis près de 1 an, une hypertension artérielle pulmonaire (pression invasive systolique $\geq 50 \text{ mmHg}$) et une dysfonction ventriculaire droite ont été associées à un risque accru de décès, d'hospitalisations ou de réinterventions en post-procédure, notamment s'il existe une discordance entre le niveau de pression pulmonaire invasif et échographique [24]. Il reste maintenant à réaliser un essai randomisé pour confirmer l'efficacité de cette méthode de réparation valvulaire prometteuse.

Traitement de la fibrillation atriale

La fibrillation atriale est une des principales comorbidités de l'insuffisance cardiaque qu'elle soit à fraction d'éjection réduite ou préservée. Son incidence ne cesse de croître, elle est retrouvée chez 45 % des patients de l'étude VICTORIA et chez 32 % des sujets de l'essai PARAGON-HF. Elle grève le pronostic des insuffisants cardiaques en cas de FEVG altérée, en augmentant le nombre d'événements thromboemboliques, d'hospitalisations pour IC et la mortalité.

L'utilisation des antiarythmiques, en dehors des bêtabloquants, se limite à l'amiodarone pour le contrôle du rythme et aux digitaliques pour le contrôle de la fréquence. Or, la coprescription de diurétiques, l'altération fréquente de la fonction rénale, la stimulation du SRAA peuvent favoriser la survenue de désordres électrolytiques aggravant leurs effets proarythmogènes. Ainsi, un registre danois ayant inclus 14 425 patients présentant une fibrillation atriale nouvellement diagnostiquée, cotraités par des

diurétiques et un agent antiarythmique, retrouve une augmentation de la mortalité à 90 jours liée aux fluctuations bidirectionnelles de la kaliémie, avec un excès de risque aussi bien associé aux hypokaliémies (< 3,5 mmol/L) qu'aux hyperkaliémies (> 5 mmol/L) et un doublement du risque de décès [25]. Cette courbe en U associant kaliémie et mortalité, avec un pronostic optimal pour un potassium entre 4,1 et 4,4 mmol/L démontre la nécessité d'une surveillance biologique stricte et de mesures de correction si nécessaire. En cas d'hypokaliémie, si l'utilisation des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ne suffit pas à corriger la kaliémie, un apport en potassium pourra être envisagé. En cas d'hyperkaliémie, une résine échangeuse d'ions utilisable au long cours, le patiromer, est disponible dans de nombreux pays, permettant de garder à des posologies optimales les traitements de l'IC hyperkaliémiant, bloqueurs du SRA et antagonistes minéralocorticoïdes [26].

L'utilisation des méthodes ablatives est la deuxième option, même si l'étude CABANA [27] a tempéré l'optimisme suscité par l'essai CASTLE-AF qui avait retrouvé une diminution de 47 % de la mortalité chez des patients porteurs d'une ICFer et d'une fibrillation atriale après ablation. Cependant, dans le sous-groupe des patients insuffisants cardiaques de l'étude CABANA, une réduction de 39 % du critère primaire d'évaluation composite, associant décès-accident embolique cérébral-hémorragie grave-arrêt cardiaque, très proche de la significativité a été observée. Ainsi le bénéfice de l'ablation apparaît indiscutable chez les insuffisants cardiaques du moins à FE réduite, au prix de procédures souvent plus complexes en raison de la dilatation du massif atrial.

Un parcours de soins à optimiser

La place de la télécardiologie dans la prise en charge des patients insuffisants

cardiaques a été soulignée par la crise sanitaire que nous traversons. Le développement de la télésurveillance du poids et des symptômes, dans le cadre du programme ETAPES, dont l'accès a été favorisé pendant la période épidémique, a permis de maintenir un lien à distance avec les patients.

Ainsi, les résultats de l'étude OSICAT [28], qui n'a pas réussi à démontrer une diminution de la mortalité et des hospitalisations toutes causes (son critère primaire), ne doivent pas diminuer son extension qui est inéluctable, d'autant que cet essai a mis en évidence une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et a souligné l'impact plus marqué de la télésurveillance dans 3 groupes de patients – les plus sévères en stade III ou IV de la NYHA, les plus isolés et les plus compliants – permettant une meilleure sélection des patients à inclure dans ces programmes.

La téléconsultation, complément indispensable de la télésurveillance dans les suites d'une alarme, est rentrée dans la pratique quotidienne en évitant des déplacements en période épidémique, elle permet d'adapter le traitement et d'optimiser le suivi biologique à distance.

La pratique de la réadaptation des patients insuffisants cardiaques a, en revanche, souffert des mesures de distanciation sociale alors qu'elle n'était déjà réalisée que chez environ 10 % des patients. Son objectif est d'améliorer les performances à l'effort et la qualité de vie des patients [29]. Deux méta-analyses récentes n'ont cependant pas retrouvé d'impact favorable sur la mortalité [30, 31], confirmant les données de l'étude HF-ACTION [32]. Cet essai avait cependant souligné l'importance de la compliance au programme de réentraînement physique, une réduction de la mortalité et des hospitalisations étant observée chez les patients s'entraînant véritablement. L'importance de la compliance aux mesures de surveillance ou de traitement, observée dans les études

OSICAT et HF-ACTION, retrouvée déjà au cours des essais avec les traitements médicamenteux, souligne l'importance de l'éducation thérapeutique au sein du parcours de soins des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.* for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019; 381:1995-2008.
2. ARMSTRONG PW, PIESKE B, ANSTROM KJ *et al.* VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2020;382:1883-1893.
3. 2016 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*, 2016;37:2129-2200.
4. SOLOMON SD, McMURRAY JJV, ANAND IS *et al.* PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:1609-1620.
5. ZELNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
6. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.* EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
7. ZANNAD F, FERREIRA JP, POCOCK SJ *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
8. BUTLER J, ANSTROM K, ARMSTRONG PW from the VICTORIA Study Group. Comparing the benefit of novel therapies across clinical trials: insights from the VICTORIA Trial. *Circulation*, 2020;142:717-719.

L'année cardiologique

9. VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DeVORE AD *et al.* PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2019;380:539-548.
10. SEFEROVIC PM, PONIKOWSKI P, ANKER SD *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:1169-1186.
11. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, DOCHERTY KF *et al.* The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial (DAPA-HF) in context. *Eur Heart J*, 2020 [online ahead of print].
12. DOCHERTY KF, JHUND PS, INZUCCHI SE *et al.* Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*, 2020;41:2379-2392.
13. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM *et al.* Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*, 2020;8:329-340.
14. HO CY, MEALIFFE ME, BACH RG *et al.* Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2649-2660.
15. The task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
16. KATO ET, SILVERMAN MG, MOSENZON O *et al.* Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2019;139:2528-2536.
17. ENZAN N, MATSUSHIMA S, IDE T *et al.* Spironolactone use is associated with improved outcomes in heart failure with mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail*, 2020;7:339-347.
18. LUNG B, ARMOIRY X, VAHANIAN A *et al.* on behalf of the MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:1619-1627.
19. PIBAROT P, DELGADO V, BAX JJ. MITRA-FR vs COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019;20:620-624.
20. ENRIQUEZ-SARANO M, MICHELENA HI, GRIGIONI F. Treatment of functional mitral regurgitation. *Circulation*, 2019;139:2289-2291.
21. TOZZI P. The future of functional mitral regurgitation treatment. *Eur Heart J*, 2019;40:2215-2217.
22. KAGIYAMA N, MONDILLO S, YOSHIDA K *et al.* Subtypes of atrial functional mitral regurgitation: imaging insights into their mechanisms and therapeutic implications. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:820-835.
23. NICKENIG G, WEBER M, LURZ P *et al.* Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*, 2019;394:2002-2011.
24. LURZ P, ORBAN M, BESLER C *et al.* Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J*, 2020;41:2785-2795.
25. HAGENGAARD L, SØGAARD P, ESPERSEN M *et al.* Association between serum potassium levels and short-term mortality in patients with atrial fibrillation or flutter co-treated with diuretics and rate- or rhythm-controlling drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020;6:137-144.
26. PALAKA E, LEONARD S, BUCHANAN-HUGHES A *et al.* Evidence in support of hyperkalemia management strategies: a systematic literature review. *Int J Clin Pract*, 2018;72.
27. PACKER DL, MARK DB, ROBB RA *et al.* CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*, 2019;321:1261-1274.
28. GALINIER M, ROUBILLE F, BERDAGUE P *et al.* on behalf of the OSICAT Investigators. Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. *Eur J Heart Fail*, 2020;22:985-994.
29. TAYLOR RS, WALKER S, SMART NA *et al.* Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:1430-1443.
30. LONG L, MORDI IR, BRIDGES C *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;1:CD003331.
31. BJARNASON-WEHRENS B, NEBEL R, JENSEN K *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: the Cardiac Rehabilitation Outcome Study in Heart Failure (CROS-HF): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2020;27:929-952.
32. O'CONNOR CM, WHELLAN DJ, LEE KL *et al.* HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 2009;301:1439-1450.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'année cardiologique

Quoi de neuf en hypertension artérielle ?

HTA et COVID-19 : ce que l'on sait en novembre 2020

Lors de son émergence en janvier 2020 en Chine, la COVID-19 a été décrite d'emblée comme une maladie grave du fait de sa potentialité à provoquer un SARS (Syndrome Aigu Respiratoire Sévère). La connaissance du rôle joué par l'ACE2 pour l'entrée intracellulaire du virus SARS-CoV-2 et l'observation que l'HTA était une comorbidité fréquente chez les sujets ayant une forme grave de la COVID-19 ont conduit, dès mars 2020, les spécialistes de l'HTA à essayer de comprendre les conséquences, chez les hypertendus, de l'exposition au SARS-CoV-2.

En novembre 2020, la COVID-19 ayant touché officiellement 58 millions de personnes dans le monde et provoqué 1,38 million de décès, des réponses aux questions sur les conséquences de l'HTA et des traitements interagissant avec le système rénine-angiotensine sont maintenant connues. De nombreuses études ont apporté des réponses à ces questions.

1. Fréquence de la COVID-19 chez les hypertendus

L'enquête FLAHS 2020, réalisée en juillet-août 2020 par un auto-questionnaire envoyé à 6 000 sujets âgés de 35 ans et plus et issus de la base de sondage permanente Métascope de Kantar Health (panel représentatif de la population vivant en France métropolitaine), permet de répondre à la question de la fréquence d'une forme symptomatique de la COVID-19 chez les hypertendus traités [1]. Chez les adultes de 35 ans et plus, la COVID-19 symptomatique a

été déclarée par 2,2 % (IC 95 % : 1,9-2,5) des répondants. La prévalence est de 2,7 % (IC 95 % : 1,4-4,0) chez les patients traités par antihypertenseurs, de 2,0 % (IC 95 % : 1,7-2,3) chez les non-traités, de 1,9 % (IC 95 % : 1,3-2,5) chez les hommes et de 2,5 % (IC 95 % : 1,9-3,1) chez les femmes. Au printemps 2020, en France, la COVID-19 a touché de façon comparable les hypertendus et le reste de la population.

2. Les hypertendus et les formes graves de la COVID-19

En ce qui concerne les formes graves de la COVID-19, de nombreuses études réalisées depuis le début de la pandémie ont montré que les formes nécessitant une hospitalisation sont heureusement rares. Leur fréquence est toutefois augmentée chez les sujets de plus de 65 ans, en particulier s'ils sont traités pour une HTA associée à une autre maladie cardiovasculaire [2].

À partir d'études de sérologie positive réalisées dans le monde [3], il a été calculé que la létalité (mortalité chez les infectés) de la COVID-19 augmentait avec l'âge et qu'elle était plus élevée dans les pays les plus riches car ces pays avaient la plus forte proportion de sujets âgés de plus de 60 ans (en France, 20 % de la population est âgée de plus de 65 ans). Ainsi, dans les pays d'Europe de l'Ouest, la létalité de la COVID-19 a été de 1,15 % (IC 95 % : 0,78-1,79) avec moins de 1 % en dessous de 65 ans, plus de 5 % au-delà de 80 ans et 17 % chez les 90 ans et plus.

Les cohortes de suivi clinique en Europe ont aussi montré que la létalité augmen-



X. GIRERD

Fondation de Recherche
sur l'Hypertension Artérielle
Sorbonne Université Médecine, PARIS.

tait avec l'âge, en cas de comorbidité et lorsqu'il existe une précarité sociale ou ethnique [4]. Ainsi, un hypertendu de plus de 65 ans sans maladie cardiovasculaire ou précarité présente un risque faible de faire une forme grave de la COVID-19.

3. Traitement IEC/ARA2 et COVID-19

La connaissance du rôle joué par l'ACE2 pour l'entrée intracellulaire du virus SARS-CoV-2 et la démonstration d'une régulation de l'ACE2 par le losartan a conduit à la réalisation et à la publication de vastes études observationnelles visant à savoir si les patients recevant un traitement par IEC/ARA2 avaient un risque particulier vis-à-vis de la COVID-19. Dès la fin avril 2020, les données de larges cohortes [5] ont confirmé que les patients traités par IEC/ARA2 pour une pathologie cardiovasculaire, et en particulier pour une HTA, ne présentaient pas de surrisque de faire une forme grave de la COVID-19.

En parallèle de ces études de cohorte, de nombreuses études observationnelles ont été publiées dont l'objectif était d'évaluer la mortalité chez des patients hospitalisés pour la COVID-19 et qui, avant d'être infectés, étaient soignés pour une maladie cardiovasculaire. Les patients qui

L'année cardiologique

avaient sur leur prescription un traitement comprenant un IEC ou un ARA2 ont été comparés à ceux qui n'en avaient pas. L'étude réalisée à Paris [6] dans un service de gériatrie aiguë a inclus 201 patients ayant une forme symptomatique de la COVID-19 avec PCR positive. L'âge des patients était de 86 ans et tous avaient de nombreuses comorbidités (maladies cardiovasculaires, démence). Au terme de 1 mois de suivi, une différence significative de mortalité était observée en faveur du groupe IEC/ARA2 (22,2 %) vs le groupe non traité par IEC/ARA2 (37,7 %).

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées regroupant toutes les études observationnelles [7]. L'une d'elles, comportant 59 études, a mis en évidence un *hazard ratio* [HR] de 0,75 (IC 95 % : 0,60–0,95 ; n = 26 598) pour la mortalité en faveur du groupe avec IEC/ARA2. En revanche, l'usage avant la COVID-19 d'un IEC/ARA2 ne modifie pas le risque de survenue d'une forme sévère/admission en réanimation (HR : 0,73 ; IC 95 % : 0,33–1,66 ; n = 6 325).

Des études prospectives randomisées contre placebo ont cherché à évaluer un éventuel bénéfice de la prescription d'un ARA2 (losartan, valsartan, candesartan) chez les patients présentant une forme symptomatique de la COVID-19. Les résultats de ces essais débutés en avril-mai 2020 ne sont pas encore publiés en novembre 2020.

4. En synthèse

Les hypertendus font plus fréquemment une forme clinique de la COVID-19 nécessitant une hospitalisation. Ce sont les patients ayant d'autres comorbidités (âge, antécédent de maladies cardiovasculaires, obésité, diabète, précarité sociale ou ethnique) qui sont à risque de forme grave.

Les traitements par IEC/ARA2 ne favorisent pas la survenue d'une forme grave de la COVID-19 et les études observationnelles indiquent que les hypertendus

qui sont traités par un IEC/ARA2, avant d'être malades de la COVID-19, ont une moindre létalité. Les études prospectives randomisées visant à montrer un effet de la prescription d'un ARA2 chez un patient qui présente une forme symptomatique de la COVID-19 ont débuté en avril 2020. Leurs résultats ne sont pas publiés en novembre 2020.

La télémédecine dans l'HTA : le coup d'accélérateur apporté par la COVID-19

L'HTA est une bonne cible pour la télémédecine car la mise à disposition depuis plus de 30 ans des tensiomètres automatiques a permis le développement de l'automesure, un acte simple et fiable de télésurveillance pour les patients hypertendus. Si l'usage de l'automesure a démontré une amélioration du contrôle de la pression artérielle par rapport aux soins standard, sa place dans la pratique clinique quotidienne ne concerne pas encore tous les patients hypertendus suivis en France.

Un groupe d'experts internationaux a rédigé en 2020 un *consensus paper* qui fait, entre autres, le point sur les preuves obtenues jusqu'à présent au sujet de l'ap-

POINTS FORTS

- Les hypertendus ayant d'autres comorbidités (âge, antécédent de maladies cardiovasculaires, obésité, diabète, précarité sociale ou ethnique) sont à risque de forme grave de la COVID-19.
- Les traitements par IEC/ARA2 ne favorisent pas la survenue d'une forme grave de la COVID-19 et les études observationnelles indiquent que les hypertendus qui sont traités, avant d'être malades de la COVID-19, par un IEC/ARA2 ont une moindre létalité.
- La période de la COVID-19 aura été un coup d'accélérateur dans le développement de la télémédecine pour l'HTA.
- Pour aider le patient à la réalisation de l'automesure et au bon usage du tensiomètre automatique l'application **suiviHTA®** développée par la FRHTA est téléchargeable gratuitement à partir du site <https://suivihta.net>

port de la télésurveillance de la tension (automesure de la tension) pour le suivi des hypertendus [8]. Ainsi, l'automesure de la tension a aujourd'hui les indications suivantes prouvées :

- confirmation de l'hypertension permanente ;
- évaluation de l'efficacité d'un traitement antihypertenseur ;
- diagnostic et suivi des patients avec effet blouse blanche ;
- confirmation de l'hypertension résistante.

Pour aider le patient à la réalisation de l'automesure et au bon usage du tensiomètre automatique, des applications sont développées par les fabricants de tensiomètres ou dans le cadre de programmes de télémédecine. L'application **suiviHTA®**, développée par la Fondation de Recherche sur l'HTA, est téléchargeable gratuitement à partir du site <https://suivihta.net>. L'application **suiviHTA®** permet à son utilisateur de :

- réaliser l'automesure selon les bonnes pratiques ;
- recevoir des conseils adaptés après avoir fait l'automesure ;
- disposer d'une analyse et d'un rapport sur sa tension ;
- conserver l'historique des données sur sa tension.

PAR MESURE D'EFFICACITÉ

COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

4 dosages



COVERAM est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec le périndopril et l'amlodipine pris simultanément à la même posologie.

HTA essentielle / Maladie coronaire stable

Il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du produit sur la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
Liste I / Agrée collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %

**Prix aligné sur le prix des génériques
depuis le 15 janvier 2020**



L'année cardiologique

La télémedecine dans l'HTA comporte également la télésurveillance mais sa place dans le suivi des hypertendus n'est pas encore démontrée par des études adéquates. La crise sanitaire de la COVID-19 a été l'opportunité pour un usage massif de la téléconsultation en France. L'Assurance Maladie a indiqué que 1 million de téléconsultations avait été réalisé par semaine en avril 2020 alors qu'il n'y en avait eu que 20 000 en février. L'enquête FLAHS 2020 a interrogé [1] les hypertendus sur l'organisation de leur suivi médical au cours de la période du confinement du printemps 2020. Pendant cette période, 61,9 % des hypertendus traités (IC 95 % : 60,6-63,2) ont pu avoir un contact médical dont 9,8 % (IC 95 % : 8,5-11,1) par téléphone et 5,9 % [4,6-7,2] en visio-consultation. Celle-ci a été plus fréquente chez les 35-54 ans (13,1 % ; IC 95 % : 12,5-16,7) que chez les 75 ans et plus (3,5 % ; IC 95 % : 1,2-5,5). Les hypertendus traités se sont déplacés au moins une fois à la pharmacie pour 81,4 % (IC 95 % : 78,5-84,4) et 4,1 % (IC 95 % : 2,8-5,4) se font livrer à domicile leur traitement. Un arrêt des traitements habituels est déclaré par 0,9 % (IC 95 % : 0-2,2) des hypertendus avec une fréquence plus élevée chez les 75 ans et plus (1,7 % [IC 95 % : 0-4,0]).

L'activité de téléconsultation pour le suivi des hypertendus a été facilitée lorsque les patients réalisaient l'automesure de la tension avant la consultation. Ainsi, la période de la COVID-19 aura été un coup d'accélérateur dans le développement de la télémedecine pour l'HTA.

En conclusion de leur rapport, les auteurs écrivent que *“la télémedecine représente une approche utile pour aider à fournir des soins efficaces aux patients hypertendus et optimiser leur gestion par les médecins et les autres acteurs de santé, et que les données actuelles justifient son utilisation chez les patients ayant des difficultés pour traiter leur hypertension ou qui ont la mauvaise observance de leurs médicaments. Toutefois, nous devons reconnaître que plusieurs obstacles limitent encore la mise en œuvre de la télémedecine dans la prise en charge clinique de routine du patient hypertendu, notamment le fait que la télémedecine soit considérée comme un complément aux soins existants plutôt qu'un outil indispensable à mélanger dans le parcours de soins”*.

En accord avec ce groupe d'experts, l'auteur de cet article est convaincu qu'à l'avenir la télémedecine sera de plus en plus intégrée dans le parcours de soins des hypertendus avec de grands avantages pour les patients et leurs médecins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les hypertendus en France pendant la COVID-19. Enquête FLAHS 2020. http://www.frhta.org/enquetes_flahs.php
2. Haut Conseil de la santé publique. Actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de COVID-19. Avis du 29 octobre 2020.
3. COVID-19 Infection Fatality Ratio: Estimates from seroprevalence.

Imperial College London (29-10-2020) doi.org/10.25561/83545

4. WILLIAMSON EJ, WALKER AJ, BHASKARAN K *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY *Nature*, 2020;584:430-436.
5. JARCHO JA, INGELFINGER JR, HAMEL MB *et al.* Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19. *N Engl J Med*, 2020;382:2462-2464.
6. GENET B, VIDAL JS, COHEN A *et al.* COVID-19 in-hospital mortality and use of renin-angiotensin system blockers in geriatrics patients. *JAMA*, 2020;21:1539-1545.
7. SHAHZAD HASAN S, SIANG KOW C, ABDUL HADI M *et al.* Mortality and disease severity among COVID-19 patients receiving renin-angiotensin system inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020;12:1-20.
8. OMBONI S, McMANUS RJ, BOSWORTH HB *et al.* Evidence and recommendations on the use of telemedicine for the management of arterial hypertension. an international expert position paper. *Hypertension*, 2020;76:1368-1383.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans le SCA et en cardiologie interventionnelle ?



O. BARTHELEMY, J.-PH. COLLET
Institut de Cardiologie,
CHU Pitié Salpêtrière, PARIS.

La majorité d'entre nous a vu son activité radicalement modifiée durant ces derniers mois avec la pandémie de COVID-19. De nombreux centres ont observé une diminution importante de l'activité interventionnelle lors du confinement avec l'annulation de l'activité programmée, mais également un recul significatif du nombre de syndromes coronaires aigus (SCA) associé à une augmentation du nombre de patients graves et pris en charge tardivement. Cela s'explique bien sûr par une inquiétude majeure des patients à se rendre dans les hôpitaux au plus fort de la pandémie. Pour les médecins, l'épidémie s'est traduite également par un changement d'activité ou un glissement de fonction. Et la littérature médicale a été envahie de publications en lien avec la pandémie avec quelques controverses à la clé... Les congrès, parmi lesquels celui de la Société européenne de cardiologie (ESC), ont été digitalisés avec les limites que l'on connaît en termes de diffusion de l'information.

Dans ce contexte, il n'est pas toujours évident de rester concentré sur son domaine de compétence. C'est d'autant plus dommageable que 2020 est l'année de la nouvelle version des recommandations ESC concernant la prise en charge du SCA sans sus-décalage du segment ST présentée *online* à l'ESC digital le 30 août et publiée simultanément dans l'*European Heart Journal* [1].

De nombreuses modifications et nouveautés ont été apportées par rapport aux dernières recommandations datant de 5 ans. Elles concernent, entre autres, les modalités diagnostiques du SCA, les scores de risque, le traitement anti-

thrombotique (quelle molécule ? quelle association ? pour quelle durée ?) et le traitement invasif. Deux nouveaux chapitres traitant des dissections coronaires spontanées et des MINOCA font également leur apparition.

Nouvelles recommandations ESC pour la prise en charge du SCA sans sus-décalage du segment ST

1. Diagnostic

>>> Algorithme diagnostique du SCA utilisant la troponine ultrasensible

Le diagnostic de SCA repose sur l'intégration de 3 paramètres que sont la cli-

nique (caractéristiques de la douleur), l'ECG et la troponine. La troponine ultrasensible est le marqueur de référence, plus sensible et spécifique que les autres biomarqueurs. Elle s'élève dès la première heure des symptômes et son utilisation permet de raccourcir les délais entre 2 prélèvements pour confirmer ou infirmer le diagnostic de SCA (fig. 1) De ce fait, il est désormais recommandé d'utiliser un algorithme diagnostique rapide 0 h/1 h ou 0 h/2 h (classe I, B)

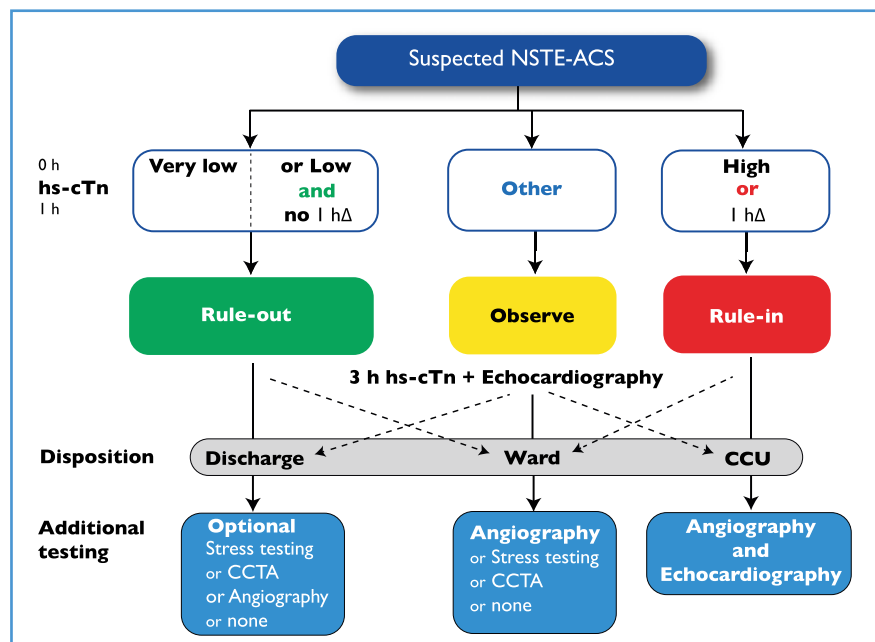


Fig. 1 : Algorithme rapide 0 h/1 h utilisant la troponine ultrasensible pour le diagnostic des patients avec SCA sans sus-décalage du segment ST et hémodynamiquement stables.

L'année cardiologique

0 h/1 h algorithm	Very low	Low	No 1hΔ	High	1hΔ
hs-cTn T (Elecsys ; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
hs-cTn I (Architect ; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
hs-cTn I (Centaur ; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
hs-cTn I (Access ; Beckman Coulter)	<4	<5	<4	≥50	≥15
hs-cTn I (Clarity ; Singulex)	<1	<2	<1	≥300	≥6
hs-cTn I (Vitros ; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
hs-cTn I (Pathfast ; LSI Medience)	<3	<4	<3	≥90	≥20
hs-cTn I (TriageTrue ; Quidel)	<4	<5	<3	≥60	≥8
0 h/2 h algorithm	Very low	Low	No 2hΔ	High	2hΔ
hs-cTn T (Elecsys ; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
hs-cTn I (Architect ; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
hs-cTn I (Centaur ; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
hs-cTn I (Access ; Beckman Coulter)	<4	<5	<5	≥50	≥20
hs-cTn I (Clarity ; Singulex)	<1	TBD	TBD	≥300	TBD
hs-cTn I (Vitros ; Clinical Diagnostics)	<1	TBD	TBD	≥40	TBD
hs-cTn I (Pathfast ; LSI Medience)	<3	TBD	TBD	≥90	TBD
hs-cTn I (TriageTrue ; Quidel)	<4	TBD	TBD	≥60	TBD

Tableau 1 : Seuils diagnostiques et variation de concentration de troponine ultrasensible validés pour l'algorithme 0 h/1 h et 0 h/2 h en fonction du test biologique utilisé.

plutôt que l'algorithme 0 h/3 h qui a maintenant un niveau de recommandation plus faible (classe IIa, B).

Par ailleurs, les nouvelles recommandations précisent les seuils de troponine ultrasensible en fonction du kit utilisé et permettent ainsi à chaque cardiologue ou urgentiste de se référer aux valeurs validées du test utilisé dans leur institution (**tableau 1**). Attention car les automates délocalisés (*point-of-care*) utilisés pour un dosage rapide au lit du patient aux soins intensifs cardiologiques, dans les camions du SAMU ou aux urgences ne sont pas (encore) ultrasensibles et ne permettent donc pas d'utiliser cet algorithme. Les autres marqueurs de type CK, CK-MB ne sont plus recommandés pour le diagnostic de SCA (classe III, B). Cela est particulièrement vrai pour la copeptine dont l'intérêt n'a été démontré qu'en association avec la troponine classique. Il faut cependant rappeler l'intérêt de la CK-MB pour le diagnostic de ré-infarctus.

>>> Scanner coronaire

Le scanner coronaire s'installe définitivement dans l'arsenal diagnos-

tique du SCA. Il doit être préféré à la coronarographie pour les patients ayant une probabilité faible ou intermédiaire (ECG normal et troponine négative) de SCA (classe I, B). Son intérêt réside dans sa valeur prédictive négative élevée, mais reste limité chez certains patients comme les coronariens ayant des calcifications coronaires ou en fibrillation atriale rapide. Le scanner permet aussi aux USIC n'ayant pas de plateau technique invasif sur place d'économiser l'angiographie coronaire chez pratiquement 1 NSTEMI sur 3.

>>> Monitoring cardiaque

Le monitoring cardiaque chez les patients présentant un NSTEMI est recommandé dans les 24 premières heures ou jusqu'à la réalisation de la coronarographie et doit être prolongé en cas de risque d'arythmie (classe I, C).

2. Stratification du risque

Plusieurs modifications ont été apportées concernant les marqueurs pronostiques et les scores de risque ischémique ou hémorragique.

>>> BNP

Il est recommandé de doser le BNP ou NT-pro-BNP à visée pronostique, notamment pour évaluer le risque de développer une insuffisance cardiaque ou une fibrillation auriculaire (classe IIa, B).

>>> Score GRACE

Le score GRACE a été développé pour estimer le risque de décès et d'infarctus chez les patients présentant un SCA. Il a de nombreuses limites, notamment plusieurs versions ont été utilisées depuis sa première description avec des critères d'événements différents (initialement décès intrahospitalier) et ce score est en réalité très peu utilisé en pratique clinique. L'étude AGRIS a évalué l'intérêt du score GRACE comme outil d'amélioration de la prise en charge et du pronostic des patients présentant un SCA à haut risque. L'étude conclut que l'utilisation du score n'augmente pas le recours aux thérapeutiques recommandées par les *guidelines*. Ces résultats ont conduit à une rétrogradation du score GRACE pour son rôle pronostique dans le SCA (classe IIa, B).

ASSOCIÉS POUR GAGNER



Liporosa® 1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1^{re} association fixe* Rosuvastatine - Ezétimibe

Liporosa® est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.



Pour une information complète sur LIPOROSA®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Liste I / Agréé collectivités.

Remboursement Sécurité Sociale 65 %

* AMM en date du 2 Septembre 2014.



L'année cardiologique

Major	Minor
● Anticipated use of long-term OAC	● Age ≥ 75 years
● Severe or end-stage CKD (eGFR <30 mL/min)	● Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min)
● Haemoglobin <11 g/dL	● Haemoglobin 11–12,9 g/dL for men or 11–11,9 g/dL for women
● Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion in the past 6 months or at any time, if recurrent	● Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion within the past 12 months not meeting the major criterion
● Moderate or severe baseline thrombocytopenia (platelet count $<100 \times 10^9/L$)	● Chronic use of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs or steroids
● Chronic bleeding diathesis	● Any ischaemic stroke at any time not meeting the major criterion
● Liver cirrhosis with portal hypertension	
● Active malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) within the past 12 months	
● Previous spontaneous intracranial haemorrhage (at any time)	
● Previous traumatic intracranial haemorrhage within the past 12 months	
● Presence of a brain arteriovenous malformation	
● Moderate or severe ischaemic stroke within the past 6 months	
● Recent major surgery or major trauma within 30 days prior to PCI	
● Non-deferrable major surgery on DAPT	

Tableau II : Critères ARC-HBR de haut risque hémorragique (1 critère majeur ou 2 critères mineurs définissent le haut risque hémorragique).

>>> Scores de risque hémorragique

Les différents scores de risque hémorragique (CRUSADE, ACUTITY) ont été développés avant le recours en routine à la voie radiale et à l'utilisation des nouveaux traitements antithrombotiques, ils ont donc un intérêt limité (classe IIb, B). Une alternative à ces scores historiques est le score ARC-HBR développé récemment dans l'optique d'évaluer la sécurité et l'efficacité de nouveaux stents ou traitements antithrombotiques chez les patients à haut risque hémorragique [2]. Il permet de définir, en amont d'une procédure interventionnelle, les patients à haut risque hémorragique en fonction de critères listés dans le **tableau II**. Ce score a été validé récemment dans une cohorte indépendante [3].

3. Traitements antithrombotiques

Des modifications substantielles ont été apportées concernant le choix et l'association des molécules, leur initiation et la durée du traitement antithrombotique.

>>> Inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂

Le maître mot est ici la personnalisation du traitement en fonction à la fois du risque hémorragique et du risque thrombotique. Le prasugrel et le ticagrélor sont les 2 inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ de référence pour la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) chez les patients pris en charge pour un SCA et ayant un risque hémorragique faible, en particulier selon ARC-HBR (classe I, B). Pour rappel, le prasugrel est contre-indiqué en cas d'antécédent d'AVC et sa posologie doit être réduite de moitié chez les patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg. Le ticagrélor peut être à l'origine d'effets secondaires (dyspnée, troubles de conduction) conduisant parfois à son interruption. Le clopidogrel, qui induit une inhibition plaquettaire moins prononcée, n'est recommandé qu'en cas d'intolérance aux antiplaquettaires puissants ou de risque hémorragique élevé ou très élevé (classe I, C).

Suite à la communication des résultats de l'étude ISAR REACT 5 (*cf. Quoi de*

neuf dans le SCA et en cardiologie interventionnelle, novembre 2019), qui a randomisé le traitement par prasugrel vs ticagrélor chez plus de 4 000 patients pris en charge pour un infarctus ou un SCA et démontré la supériorité du prasugrel sur le critère de jugement ischémique (décès, infarctus, AVC) sans surrisque hémorragique, la Task Force recommande d'utiliser le prasugrel en première intention plutôt que le ticagrélor chez les patients présentant un SCA et pris en charge en salle de cathétérisme (classe IIa, B), en particulier lorsqu'on envisage une bithérapie sur 1 an [4].

Sans doute l'une des nouvelles recommandations qui porte le plus à discussion. En effet, bien que supportée par une large étude randomisée conduite par un groupe très expérimenté, le design est asymétrique (prétraitement avec le ticagrélor mais pas avec le prasugrel), la population est hétérogène (SCA avec et sans sus-décalage du segment ST) et le bénéfice sur le critère primaire paraît particulièrement (trop?) important.

>>> Prétraitement

Le débat sur l'intérêt du prétraitement par inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ dans le SCA apparaît clos dans ces nouvelles recommandations qui intègrent les nombreuses nouvelles données concordantes sur le sujet. L'étude ACCOAST (prétraitement avec le prasugrel dans le SCA) est une étude négative sur le critère ischémique avec un excès de saignement dans le groupe prétraitement [5]. Les mêmes conclusions sont retrouvées, notamment avec le ticagrélor, dans le large registre SCAAR (65 000 patients) et dans l'étude ISARREACT 5, où la stratégie d'administration intrahospitalière (une fois l'anatomie coronaire connue) de prasugrel fait mieux que la stratégie d'administration préhospitalière de ticagrélor. Pour ces raisons, le prétraitement aveugle en routine, c'est-à-dire sans connaître l'anatomie coronaire et sans s'être fait une idée sur la probabilité d'incertitude du dia-

gnostic (qui est élevée dans cette pathologie) n'est pas recommandé dans le SCA (classe III, A). On a laissé la porte ouverte pour les patients qui ne peuvent pas avoir accès à une salle de cathétérisme dans les 48 h et qui ne présentent pas de surrisque hémorragique (classe IIb, C), une proportion faible de patients donc.

L'étude randomisée DUBIUS sur le prétraitement avec le ticagrélor, présentée lors du même congrès, n'a fait que confirmer cette recommandation [6]. Dans cette étude, il n'y a pas de bénéfice à prétraiter sur le critère ischémique et le risque hémorragique est augmenté. Un tiers des patients n'a pas de maladie coronaire justifiant une angioplastie.

>>> Anticoagulation péri-interventionnelle

En ce qui concerne, l'anticoagulation péri-interventionnelle, l'héparine stan-

dard reste la molécule de référence (classe I, A). La bivalirudine a vu son niveau de recommandation baisser du fait du surrisque de thrombose de stent observé dans de nombreuses études (MATRIX, VALIDATE-SWEDEHEART) (classe IIb, A).

>>> Antiplaquettaires intraveineux

La place des antiplaquettaires intraveineux reste confidentielle. Peu de données sont disponibles à l'ère du prasugrel ou du ticagrélor pour le cangrélol, inhibiteurs direct des P2Y₁₂ d'action rapide à demi-vie courte, qui peut être proposé chez les patients naïfs d'antiplaquettaires (classe IIb, A). Les inhibiteurs des GP IIb/IIIa n'ont pas démontré leur intérêt en sus des antiplaquettaires oraux récents et restent utiles en *bail out* en cas d'altération du flux coronaire ou de complications thrombotiques (classe IIb, C).

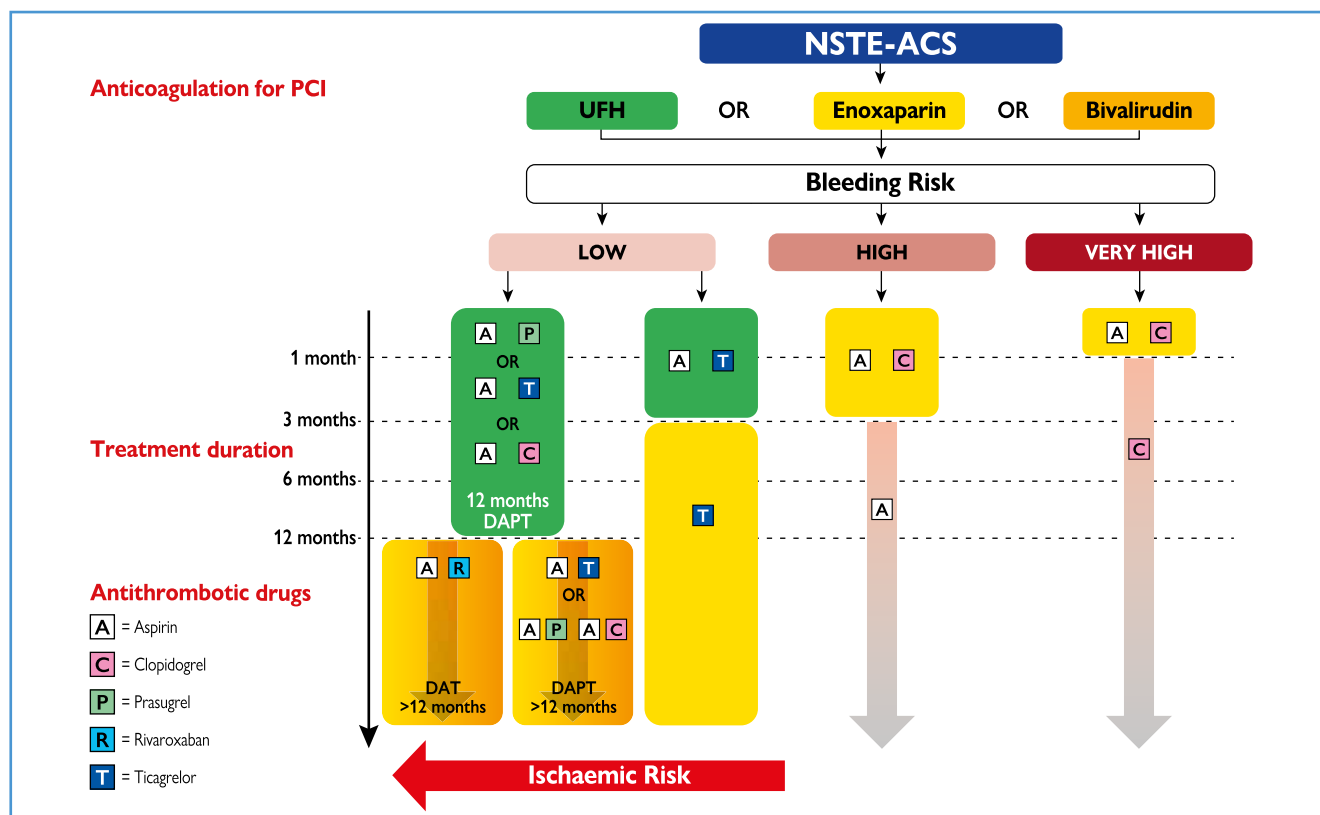


Fig. 2 : Algorithme pour le traitement antithrombotique des patients présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST bénéficiant d'une coronarographie.

L'année cardiologique

>>> Durée de la bithérapie antithrombotique

Un nouvel algorithme précise les modalités et la durée recommandée du traitement antiplaquettaire, en fonction des risques hémorragiques et ischémiques, après angioplastie pour un SCA chez les patients ne nécessitant pas de traitement anticoagulant au long cours (**fig. 2**). Le risque hémorragique peut être estimé en utilisant le score ARC-HBR. En cas de haut risque hémorragique, une double anti-agrégation plaquettaire (DAPT)

associant aspirine et clopidogrel est recommandée pour une durée courte de 3 mois, qui peut même être réduite à 1 mois en cas de très haut risque hémorragique. En cas de risque hémorragique faible, il est recommandé de maintenir une DAPT (quel que soit l'inhibiteur P2Y₁₂) pour une durée de 12 mois. La stratégie TWILIGHT avec le ticagrélor apparaît dans ces recommandations pour les patients à faible risque hémorragique selon ARC-HBR et à risque thrombotique intermédiaire ou faible, elle consiste à interrompre l'aspirine à 3 mois et à pour-

suivre une monothérapie par ticagrélor pour les 21 mois suivants [7].

Différentes stratégies de prolongation de la bithérapie antithrombotique au-delà de 12 mois sont maintenant recommandées (**tableau III**). Leur prescription s'appuie sur de nouveaux critères de risque thrombotique (**tableau IV**). La classe de recommandation pour la prolongation de la DAPT a été relevée, celle-ci peut être prescrite au-delà de 12 mois chez les patients à haut risque ischémique ne présentant pas

Drug	Dose	Indication	NNT (ischaemic outcomes)	NNH (bleeding outcomes)
DAT regimens for extended treatment (including aspirin 75-100 mg o.d.)				
Rivaroxaban (COMPASS trial)	2,5 mg b.i.d.	Patients with CAD or symptomatic PAD at high risk of ischaemic events	77	84
DAPT regimens for extended treatment (including aspirin 75-100 mg o.d.)				
Clopidogrel (DAPT trial)	75 mg/d	Post MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year	63	105
Prasugrel (DAPT trial)	10 mg/d (5 mg/d if body weight <60 kg or age >75 years)	Post PCI for MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year	63	105
Ticagrelor (PEGASUS-TIMI 54)	60/90 mg b.i.d.	Post MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year	84	81

Tableau III : Critères de risque thrombotique pour prolonger le traitement antithrombotique ou antiplaquettaire double.

High thrombotic risk (Class IIa)	Moderate thrombotic risk (Class IIb)
Complex CAD and at least 1 criterion	Non-complex CAD and at least 1 criterion
Risk enhancers	
Diabetes mellitus requiring medication	Diabetes mellitus requiring medication
History of recurrent MI	History of recurrent MI
Any multivessel CAD	Polyvascular disease (CAD plus PAD)
Polyvascular disease (CAD plus PAD)	CKD with eGFR 15-59 mL/min/1,73 m ²
Premature (<45 years) or accelerated (new lesion within a 2-year time frame) CAD	
Concomitant systemic inflammatory disease (e.g. human immunodeficiency virus, systemic lupus erythematosus, chronic arthritis)	
CKD with eGFR 15-59 mL/min/1,73 m ²	
Technical aspects	
At least 3 stents implanted	
At least 3 lesions treated	
Total stent length >60 mm	
History of complex revascularization (left main, bifurcation stenting with ≥2 stents implanted, chronic total occlusion, stenting of last patent vessel)	
History of stent thrombosis on antiplatelet treatment	

Tableau IV : Options thérapeutiques de prolongation du traitement antithrombotique ou antiplaquettaire double.

de risque hémorragique majeur (classe IIa, A). Enfin, une nouvelle stratégie de double traitement antithrombotique (DAT) associant rivaroxaban 2,5 mg x 2 et aspirine à partir du 12^e mois peut être prescrite aux patients présentant un risque thrombotique élevé comme les patients polyartériels (classe IIb, B). À noter, cette posologie réduite de rivaroxaban n'est pas encore disponible en France, au même titre que le ticagrélor 60 mg (posologie la plus efficace dans l'étude PEGASUS) et le prasugrel 5 mg (indiqué chez les patients > 75 ans ou < 60 kg).

>>> Gestion des antiplaquettes chez les patients sous anticoagulants

Des changements importants ont été apportés sur la gestion des patients sous anticoagulants et nécessitant une angioplastie coronaire qui représentent environ 5-10 % des patients pris en charge au Cath-Lab. Pour la procédure, il ne faut pas interrompre les anticoagulants pour limiter le risque hémorragique associé au relais (classe IIa, C). Il est nécessaire d'injecter un anticoagulant parentéral pendant la procédure pour les patients traités par NACO et par AVK si l'INR est inférieure à 2,5 (classe I, C). Les NACO sont préférés aux AVK (à l'exception des patients porteurs de prothèse mécanique ou présentant une sténose mitrale) du fait de leur meilleur profil de risque hémorragique avec notamment moins d'hémorragies intracrâniennes.

De nombreuses études ont comparé la bithérapie à la trithérapie antithrombotique (DAT vs TAT) dans le SCA : la DAT est associée à une réduction significative des complications hémorragiques et notamment moins d'hémorragies intracrâniennes. Ces études n'avaient pas la puissance pour détecter des événements ischémiques rares comme les thromboses de stents. Celles-ci apparaissent numériquement plus importantes dans certaines de ces études mais leur impact pronostique apparaît contrebalancé par la réduction

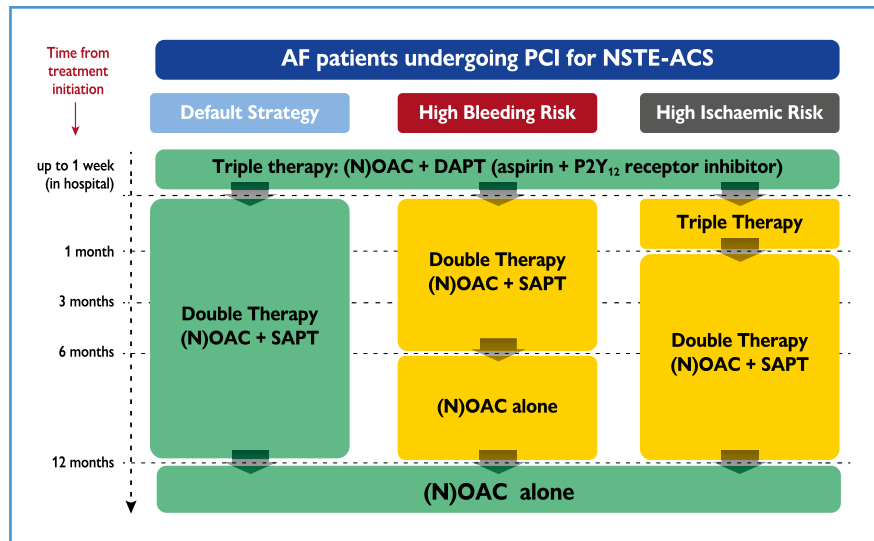


Fig. 3 : Algorithme pour le traitement antithrombotique des patients en fibrillation auriculaire présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST.

importante des complications hémorragiques. C'est pourquoi les nouvelles *guidelines* recommandent comme stratégie par défaut de limiter l'utilisation de la TAT à la période intrahospitalière ou pour une durée maximale de 7 jours, suivie d'une DAT associant un NACO à pleine dose et un antiplaquettaire (plutôt le clopidogrel qui était l'antiplaquettaire utilisé dans la plupart des études randomisées) (classe I, A) (**fig. 3**). Il est recommandé de prolonger pendant 1 mois la durée de TAT en cas de risque ischémique élevé ou de particularités anatomiques prédisposant à la thrombose (classe IIa, C). À l'inverse, si le risque hémorragique prime sur le risque ischémique, une posologie réduite du NACO peut être envisagée (par ex. rivaroxaban 15 mg, dabigatran 110 mg...) et la durée de la DAT écourtée à 6 mois (classe IIa, B). En cas de risque de thrombose de stent, une alternative intéressante à la TAT consiste à utiliser une DAT associant le prasugrel ou le ticagrélor à un NACO. Cette recommandation repose sur un consensus d'experts, car très peu de patients ont bénéficié de cette stratégie dans les études randomisées (classe IIb, C). Après 1 an, il est recommandé d'interrompre l'antiplaquettaire pour les

patients sous anticoagulant au long cours (classe I, B)

4. Traitement invasif

Le recours systématique à la coronarographie pour tous les patients présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST n'a jamais démontré de bénéfice sur la mortalité en comparaison à son utilisation sélective, à savoir en fonction de la récurrence ischémique, du dépistage de l'ischémie myocardique par test non invasif ou du scanner coronaire. En effet, le bénéfice de l'exploration coronaire invasive est fonction du niveau de risque des patients.

>>> Indication de la coronarographie en fonction du niveau de risque (**fig. 4**)

Les nouvelles *guidelines* distinguent 3 niveaux de risque :

- très haut risque : pour ces patients, une stratégie comparable à celle de l'angioplastie primaire dans l'infarctus avec sus-décalage du segment ST est recommandée avec coronarographie immédiate (< 2 h) ;
- haut risque : une coronarographie rapide (< 24 h) est recommandée ;
- bas risque : une stratégie sélective est recommandée.

L'année cardiologique

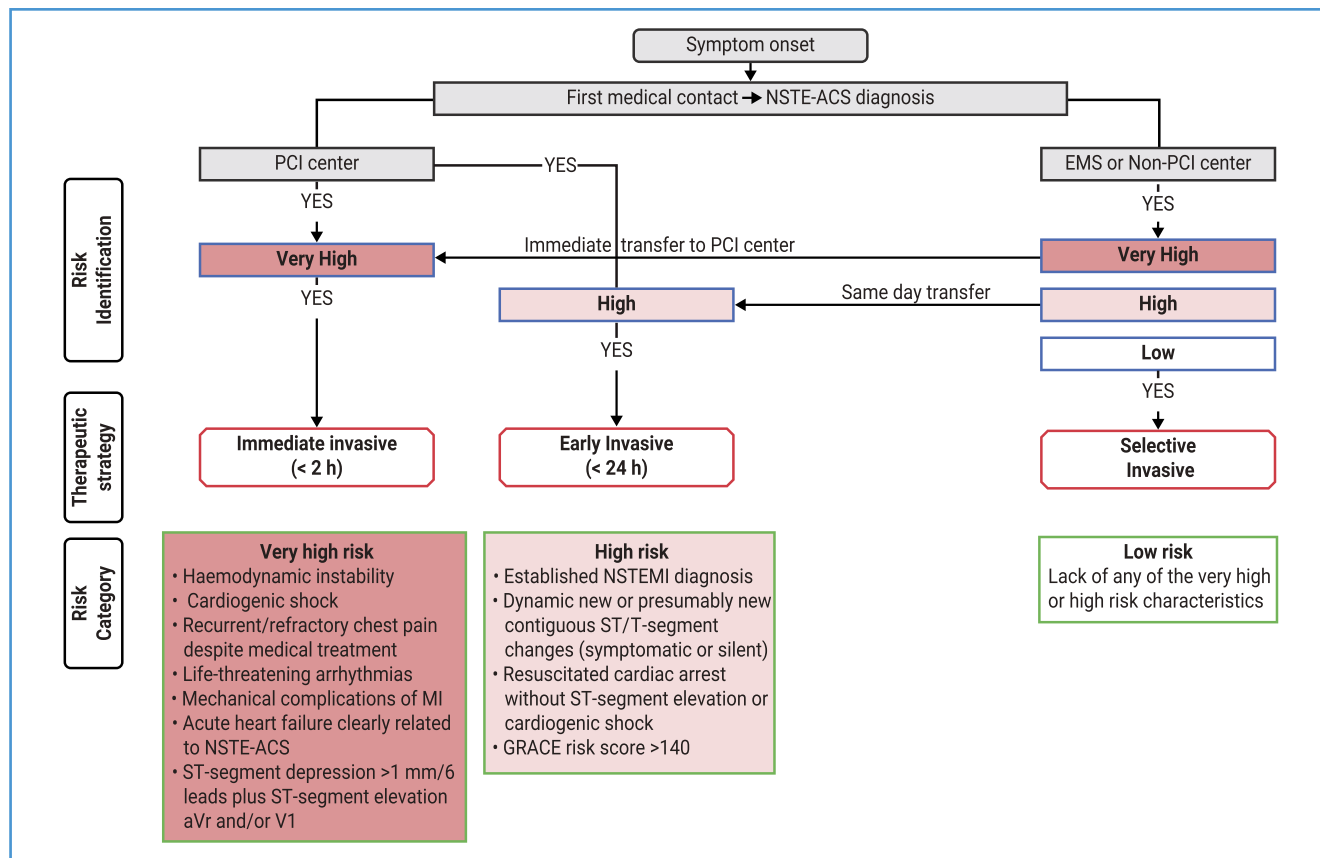


Fig. 4 : Sélection du timing et de la stratégie thérapeutique du SCA en fonction de la catégorie de risque.

De nombreuses modifications ont été apportées par rapport aux *guidelines* de 2015. La catégorie "risque intermédiaire" a disparu, les patients présentant un sous-décalage circinférentiel associé à un sus-décalage en aVr sont désormais considérés à très haut risque et doivent être pris en charge en urgence. En l'absence de sus-décalage du segment ST, il n'est plus recommandé de coronarographier en urgence les patients pris en charge pour un arrêt cardiaque, ces patients sont considérés à haut risque et peuvent être explorés dans les 24 h. Enfin, les patients présentant un SCA avec sus-décalage transitoire sont considérés également à haut risque suite aux résultats de l'étude TRANSIENT [8] : dans cette étude, aucune différence de taille d'infarctus n'a été mise en évidence que la coronarographie soit faite immédiatement ou différée.

>>> Place de la FFR dans le SCA

Peu de données sont disponibles pour préciser la place de la FFR dans le SCA. On sait que la FFR de la lésion coupable n'a que peu de valeur compte tenu du caractère thrombotique de la lésion et de son instabilité. En ce qui concerne les lésions non coupables, la FFR semble être valable en l'absence de thrombose. Une étude randomisée montre que le recours à la FFR pour l'évaluation de la sévérité des lésions non coupables réduit le nombre d'angioplasties dans le SCA, mais l'étude manque de puissance pour déterminer si cette stratégie est sûre [9].

>>> Revascularisation complète dans le SCA

Pour les patients multitrunculaires et hémodynamiquement stables, il est

recommandé d'effectuer une revascularisation complète (classe IIa, C), celle-ci peut être réalisée en un seul temps procédural (classe IIb, B) et peut être guidée par la FFR (classe IIb, B). Cette stratégie n'est pas recommandée pour les patients se présentant en choc cardiogénique suite aux résultats de l'étude CULPRIT SHOCK pour lesquels il faut faire simple et traiter uniquement la lésion coupable en phase aiguë (classe III, B) [10].

Dissection coronaire spontanée (SCAD)

Un nouveau chapitre fait la synthèse des connaissances sur une pathologie fréquente et sous-diagnostiquée : les dissections coronaires spontanées (fig. 5). En effet, leur prévalence est évaluée à environ 5 % des SCA et on estime qu'elles

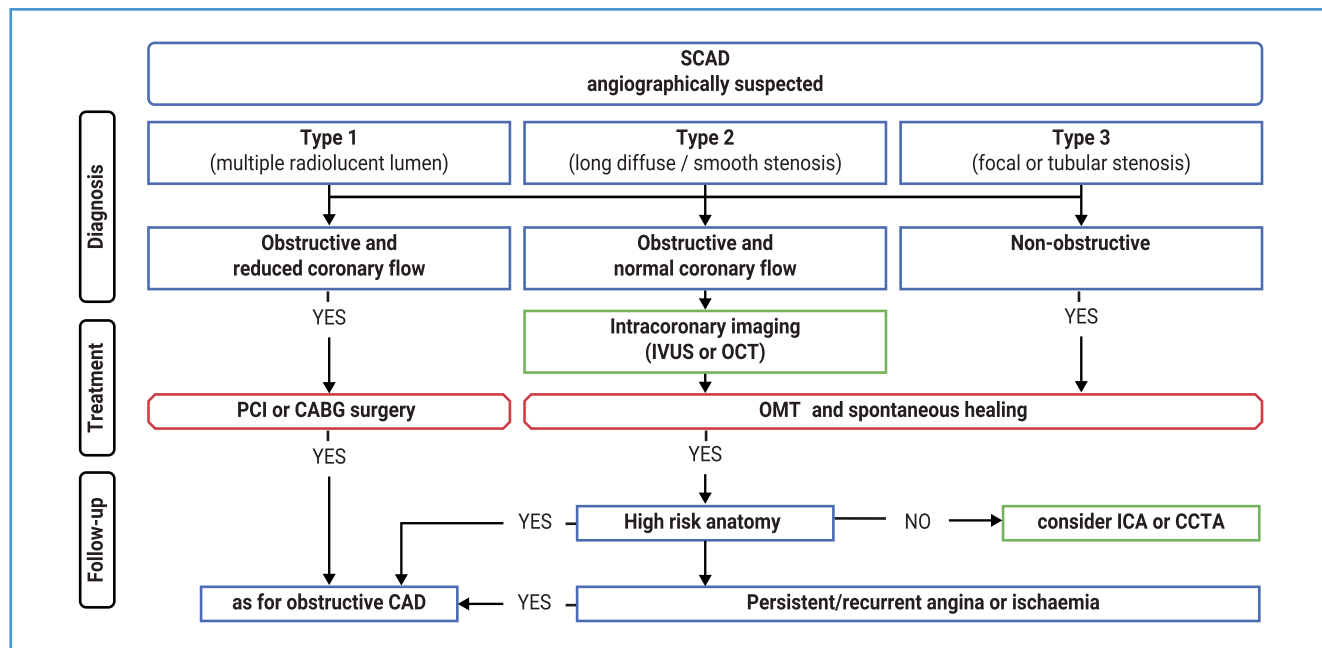


Fig. 5 : Diagnostic et traitement des dissections coronaires spontanées.

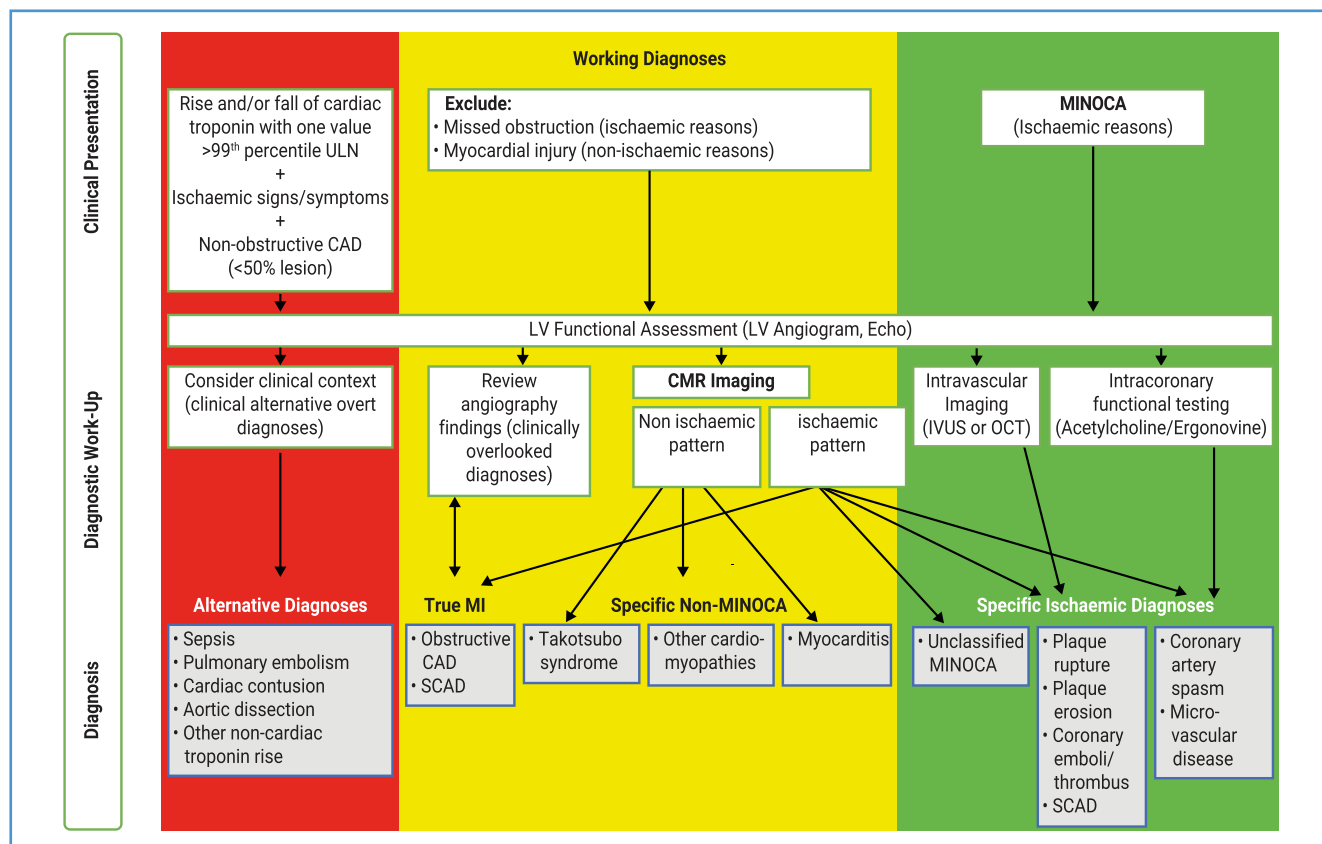


Fig. 6 : Algorithme diagnostique des MINOCA.

L'année cardiologique

sont responsables de près de 1 SCA sur 4 chez la femme jeune. Leur présentation angiographique polymorphe rend leur diagnostic difficile et notamment la distinction par rapport aux lésions athéromateuses classiques. Pour confirmer leur diagnostic, il est souvent nécessaire d'utiliser les techniques d'imagerie endocoronaire (OCT ou IVUS). Leur traitement n'est pas standardisé, il fait appel aux techniques de revascularisation en cas de lésion occlusive mais fait préférer autant que faire se peut le traitement médical. Enfin, le scanner coronaire a une place de choix pour le suivi de ces patients.

MINOCA

Une nouvelle entité diagnostique fait son apparition, il s'agit des MINOCA (infarctus ou lésions myocardiques sans obstruction coronaire à l'angiographie) (**fig. 6**). Les MINOCA sont définis par l'association de 3 critères :

- diagnostic positif d'infarctus ;
- absence de lésion coronaire épicaudique > 50 % ;
- absence de diagnostic différentiel évident.

Le syndrome de Tako-Tsubo ou la myocardite ne font pas partie des MINOCA. Ce terme rassemble un ensemble hétérogène d'étiologies diverses et variées, d'origine coronaire ou non, cardiaque ou extracardiaque. Le pronostic de ces patients reste meilleur que celui des patients coronariens, cependant leur survie est inférieure à celle de patients sains appariés. MINOCA est souvent un diagnostic non définitif, celui-ci étant précisé ultérieurement par la réalisation d'explorations complémentaires, au premier plan desquelles l'IRM cardiaque qui permet le diagnostic étiologique dans la majorité des cas. D'autres explorations (test de provocation de spasme coronaire, imagerie endocoronaire,

D-Dimères, angioscanner thoracique...) permettent de préciser le diagnostic. Pour la minorité de patients MINOCA sans étiologie retrouvée, il est recommandé de calquer leur prise en charge sur celle des patients coronariens.

Conclusion

Ces recommandations se veulent avant tout pragmatiques ! Les figures et les algorithmes sont nombreux, faciles à lire et associés, dans les publications originales, à de petits commentaires audio explicatifs intégrés au document PDF et accessibles en ligne. Elles sont également publiées avec deux *companion papers* qui illustrent par de petits cas cliniques simples avec des réponses simples leur application en pratique [11, 12]. Enfin, les *Pocket Guidelines* directement accessibles sur smartphone (guidelines.escardio.org/) vous permettront une lecture rapide et une prise en charge *evidence-based* pour chaque patient. De solides bases donc pour contribuer à garder le cap par les temps qui courent !

BIBLIOGRAPHIE

1. COLLET JP, THIELE H, BARBATO E *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2020 [online ahead of print].
2. URBAN P, MEHRAN R, COLLIERAN R *et al.* Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for high bleeding risk. *Eur Heart J*, 2019;40:2632-2653.
3. CAO D, MEHRAN R, DANGAS G *et al.* Validation of the academic research consortium high bleeding risk definition in contemporary PCI patients. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2711-2722.
4. SCHÜPKE S, NEUMANN F-J, MENICHELLI M *et al.* Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2019;381:1524-1534.
5. MONTALESCOT G, BOLOGNESE L, DUDEK D *et al.* Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013;369:999-1010.
6. TARANTINI G, MOJOLI M, VARBELLA F *et al.* Timing of oral P₂Y₁₂ inhibitor administration in non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2020 [online ahead of print].
7. MEHRAN R, BABER U, SHARMA SK *et al.* Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*, 2019;381:2032-2042.
8. LEMKES JS, JANSSENS GN, VANDERHOEVEN NW *et al.* Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*, 2019;40:283-291.
9. LAYLAND J, OLDROYD KG, CURZEN N *et al.* Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*, 2015;36:100-111.
10. THIELE H, AKIN I, SANDRI M *et al.* PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*, 2017;377:2419-2432.
11. BARTHÉLÉMY O, JOBS A, MELIGA E *et al.* Questions and answers on workup diagnosis and risk stratification: a companion document of the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2020 [online ahead of print].
12. BARBATO E, MEHILLI J, SIBBING D *et al.* Questions and answers on antithrombotic therapy and revascularization strategies in non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS): a companion document of the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2020 [online ahead of print].

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans la prévention cardiovasculaire ?

Congrès de l'American Heart Association

Lorsque nous envoyons nos textes pour "l'Année cardiologique", le congrès de l'American Heart Association (AHA) n'a pas encore eu lieu. C'est donc dans l'Année cardiologique 2020 que l'on rapporte ce qui s'est passé au congrès de l'AHA mi-novembre 2019. Dans le cadre de la prévention, deux essais ont été présentés à Philadelphie et publiés dans le *New England Journal of Medicine*: COLCOT [1] et TST [2].

COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) est un essai en double insu testant l'inflammation comme cible thérapeutique après un infarctus du myocarde. C'est un essai en prévention secondaire de la colchicine 0,5 mg 1 fois par jour vs placebo dans le mois suivant un infarctus du myocarde. 4 745 patients ont été inclus. La durée médiane du suivi a été de 23 mois. Le critère de jugement principal – décès de cause cardiovasculaire (CV), arrêt cardiaque récupéré, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation en urgence pour angine de poitrine conduisant à une revascularisation coronaire – est survenu chez 5,5 % des patients prenant la colchicine et 7,1 % des patients prenant le placebo, soit un *hazard ratio* à 0,77 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,61-0,96). La réduction était surtout une réduction de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux et des hospitalisations en urgence pour un angor justifiant une revascularisation. Il n'y avait pas d'effet sur les décès CV ni sur les infarctus du myocarde. La colchi-

cine a été globalement bien tolérée. Des investigations supplémentaires sont nécessaires sur l'absence d'effet sur les décès de cause CV et sur les infarctus du myocarde.

L'essai TST (*Treat Stroke to Target*) est un essai randomisé en ouvert, surtout français et un peu coréen, de prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral, évaluant la question suivante : l'abaissement de la cholestérolémie des LDL au-dessous de 0,70 g/L par rapport à son maintien aux alentours de 1,0 g/L chez des patients qui ont un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire et une maladie athéromateuse (carotide, aortique ou coronaire) réduit-il le risque d'événement vasculaire majeur ? Le critère de jugement est un composite d'événements CV majeurs : accidents vasculaires cérébraux ischémiques, infarctus du myocarde, symptômes nouveaux conduisant à une revascularisation coronaire ou carotide, décès de cause CV. 2 860 patients ont été inclus, la durée médiane du suivi a été de 3,5 ans. La fréquence du critère de jugement a été de 8,5 % dans le groupe à cible basse et 10,9 % dans le groupe à cible moins basse, soit un *hazard ratio* ajusté à 0,78 (IC 95 % : 0,61-0,98). Il n'y a pas d'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique dans le groupe à cible basse. C'est la première étude qui évalue l'atteinte d'une cible de cholestérolémie des LDL, étude qui conforte la notion que la cholestérolémie des LDL est une cible de la prévention chez les patients qui ont un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique.



F. DELAHAYE

Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Congrès de l'American College of Cardiology

Au congrès, virtuel, de l'American College of Cardiology (ACC), en mars, on peut rapporter deux études dans le domaine de la prévention, pas publiées au moment de l'envoi de ce texte.

>>> L'essai E3 est un essai randomisé contrôlé de l'efficacité et la sécurité des cigarettes électroniques pour arrêter de fumer. Cet essai canadien a été réalisé dans 17 centres. Des fumeurs d'au moins 10 cigarettes/jour ont été randomisés dans 3 groupes : conseils, conseils et cigarette électronique sans nicotine, conseils et cigarette électronique avec nicotine, pendant 12 semaines. Le critère de jugement principal était la proportion d'abstinents à 12 semaines (autoquestionnaire et CO expiré ≤ 10 ppm). Alors que 486 patients étaient prévus, seulement 376 ont été randomisés du fait de délais imprévus dans la fabrication des cigarettes électroniques. Initialement, le critère de jugement était évalué à 52 semaines mais, du fait de la réduction de puissance liée au moindre nombre de patients inclus, il a été changé à 12 semaines.

Après 12 semaines, il y avait 9 % d'abstinents dans le groupe conseils seuls, 17 % dans le groupe conseils et cigarette électronique sans nicotine et 22 % dans le groupe conseils et cigarette élec-

L'année cardiologique

tronique avec nicotine. Par rapport au groupe conseils seuls, le risque relatif du groupe conseils et cigarette électronique sans nicotine est de 1,9 (IC 95 % : 1,0-3,8). Pour le groupe conseils et cigarette électronique avec nicotine, le risque relatif est de 2,4 (1,3-4,6). Le nombre de cigarettes fumées était de 14 dans le groupe conseils seuls, 10 dans le groupe conseils et cigarette électronique sans nicotine (différence moyenne : -3,6 [-6,3 à -1,0]) et 8 dans le groupe conseils et cigarette électronique avec nicotine (différence moyenne : -5,7 [-8,0 à -3,3]). En conclusion, la cigarette électronique avec nicotine associée à des conseils individuels pendant 12 semaines est efficace pour diminuer le tabagisme par rapport aux conseils seuls, la cigarette électronique sans nicotine associée à des conseils individuels apporte un bénéfice intermédiaire entre les conseils seuls et la cigarette électronique avec nicotine et conseils.

>>> RS Wright a présenté une méta-analyse des essais ORION de phase III de l'inclisiran, un inhibiteur de la PCSK9, injecté par voie sous-cutanée 2 fois par an. ORION-9 a inclus 482 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote [3], ORION-10 1 561 patients ayant une maladie cardiovasculaire (MCV)

athéroscléreuse (AS) (coronaropathie, maladie cérébrovasculaire, artériopathie périphérique), ORION-11 1 617 patients ayant une MCVAS ou un risque équivalent de MCVAS [4]. La baisse de la cholestérolémie des LDL par rapport au placebo a été de 55 % ($p < 0,0001$). Il n'y a pas eu plus d'effets indésirables (78,0 %) que sous placebo (77,3 %). Le pourcentage d'effets indésirables sévères (décès, cancer...) a été de 20,4 % sous inclisiran et de 23,0 % sous placebo.

Monothérapie en prévention secondaire chez des patients qui ont une athérosclérose établie

Une méta-analyse d'une monothérapie par l'aspirine ou par un inhibiteur du P2Y₁₂ en prévention secondaire chez des patients qui ont une athérosclérose établie, cérébrovasculaire, coronaire ou périphérique, a été publiée dans le *Lancet* [5]. 9 essais randomisés ont inclus 42 108 patients. Avec un inhibiteur du P2Y₁₂, il y a une réduction tout juste significative du risque d'infarctus du myocarde par rapport à l'aspirine (*odds ratio* : 0,81 [IC 95 % : 0,66-0,99]). Les risques d'AVC (0,93 ; 0,82-1,06), de décès de toute cause (0,98 ; 0,89-1,08) et de décès de cause vasculaire (0,97 ; 0,86-1,09) ne diffèrent

pas entre les deux groupes. Le risque d'hémorragie majeure (0,90 ; 0,74-1,10) n'est pas non plus significativement diminué. Le nombre de patients à traiter avec un inhibiteur du P2Y₁₂ pour éviter un infarctus du myocarde est de 244. Les données sont similaires quel que soit l'inhibiteur du P2Y₁₂ : clopidogrel, ticlopidine mais aussi ticagrélor.

Du fait de l'absence de différence substantielle entre les deux approches et comme l'aspirine est facile à prendre, est associée à une meilleure adhésion et a moins d'effets secondaires, on peut garder les recommandations de la Société européenne de cardiologie actualisées en 2019 (avant cette méta-analyse) : l'aspirine est le médicament de première intention pour la prévention secondaire chez les sujets qui ont une coronaropathie chronique, le clopidogrel est recommandé comme alternative en cas d'intolérance à l'aspirine ou de risque accru d'hémorragie gastro-intestinale.

Recommandations sur la prévention primaire des MCV chez les femmes

Le comité sur les MCV chez les femmes de l'American College of Cardiology a

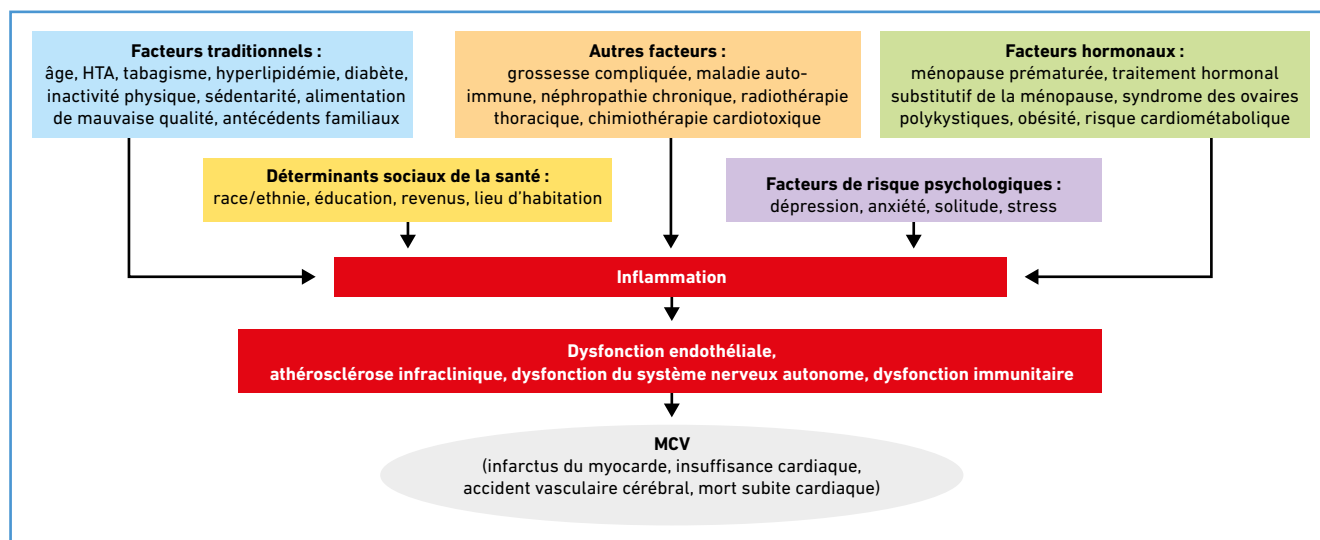


Fig. 1 : Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire chez les femmes.

Pour vos patients présentant
une maladie athéroscléreuse établie
et non contrôlés par leur
traitement hypolipémiant optimisé,

 **Repatha**[®]
(evolocumab)

**BOUSCULEZ
LE STATU QUO**

**AVEC REPATHA[®],
RÉDUISEZ LES ÉVÉNEMENTS
CARDIOVASCULAIRES
EN DIMINUANT INTENSÉMENT
LE LDL-C**

AMGEN[®]

Cardiovasculaire

1^{er} inhibiteur de PCSK9**

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie^(1,2)

REPATHA[®] est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) afin de réduire le risque cardiovasculaire en abaissant les taux de LDL-C, en complément de la correction d'autres facteurs de risque.

Repatha[®] peut être proposé aux patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie avec antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique, et qui ne sont pas contrôlés (LDL-C $\geq$ 0,7 g/L), en complément de mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée. En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, REPATHA[®] doit être utilisé uniquement en 3^{ème} intention.

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez vous reporter à la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60966449>

*Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.⁽³⁾

Remboursement sécurité sociale à 65% et agrément aux collectivités.

Liste I. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

**AMM européenne du 17/07/2015

LDL-C = Cholestérol des lipoprotéines de faible densité ; PCSK9 = Proprotéine Convertase Subtilisin/Kexin type 9

CV = cardiovasculaires

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Repatha[®].

2. Avis de la Commission de la Transparence Repatha[®] du 05/09/2018.

3. Arrêté du 27 Juillet 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. JORF. 30 Juillet 2020 ; Texte NOR : SSAS20.

L'année cardiologique

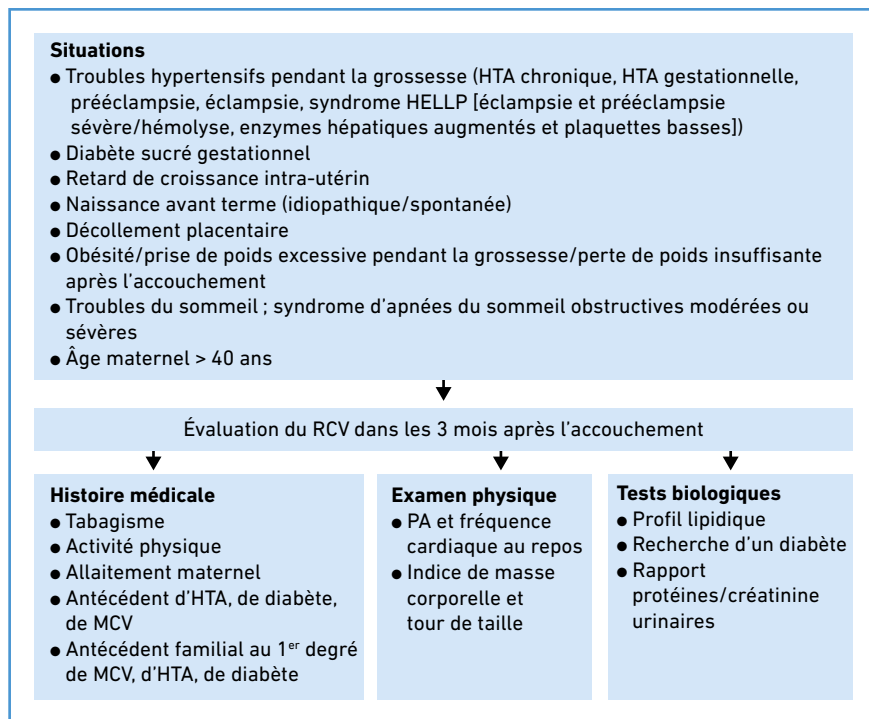


Fig. 2 : Recommandations pour l'évaluation du risque cardiovasculaire après un événement défavorable pendant une grossesse.

actualisé les recommandations sur la prévention primaire des MCV chez les femmes [6]. Les recommandations précédentes de l'ACC/AHA dataient de 2011.

Les MCV restent la première cause de morbi-mortalité chez les femmes aux États-Unis et dans le monde. Les femmes ont des facteurs de risque de MCV qui leur sont spécifiques tels que le syndrome des ovaires polykystiques et des situations associées à la grossesse qui augmentent le risque de MCV future. Elles ont aussi des manifestations différentes des MCV et des différences selon le sexe dans les réponses aux facteurs de risque et aux traitements. La connaissance des facteurs de risque spécifiques aux femmes et des différences de traitement est importante pour diminuer le risque cardiovasculaire (RCV) chez les femmes (**fig. 1**). Cette mise à jour n'envisage pas la nutrition, l'activité physique, le diabète et l'arrêt du tabagisme, qui figurent dans les recommandations de 2019 sur la pré-

Complication	Définition
Troubles hypertensifs	Incluent l'HTA gestationnelle, l'HTA chronique et la prééclampsie
HTA gestationnelle	HTA nouvelle (PA systolique ≥ 140 mmHg ou diastolique ≥ 90 mmHg) après 20 semaines de gestation
Prééclampsie	HTA nouvelle (PA systolique ≥ 140 mmHg ou diastolique ≥ 90 mmHg) après 20 semaines de gestation avec protéinurie ou preuve de dysfonction d'un organe cible
HTA chronique (préexistante)	HTA présente avant la 20 ^e semaine de gestation
Diabète gestationnel	Intolérance au glucose avec début ou première constatation pendant la grossesse
Naissance avant terme	Accouchement avant 37 semaines de gestation
Naissance avant terme précoce	Accouchement avant 34 semaines de gestation
Perte de grossesse	Fausse couche ou mort à la naissance
Retard de croissance intra-utérin	Poids du fœtus à la naissance < poids attendu pour l'âge gestationnel, $\leq 10^e$ percentile

Tableau I : Complications pendant la grossesse qui sont associées à une augmentation du risque cardiovasculaire.

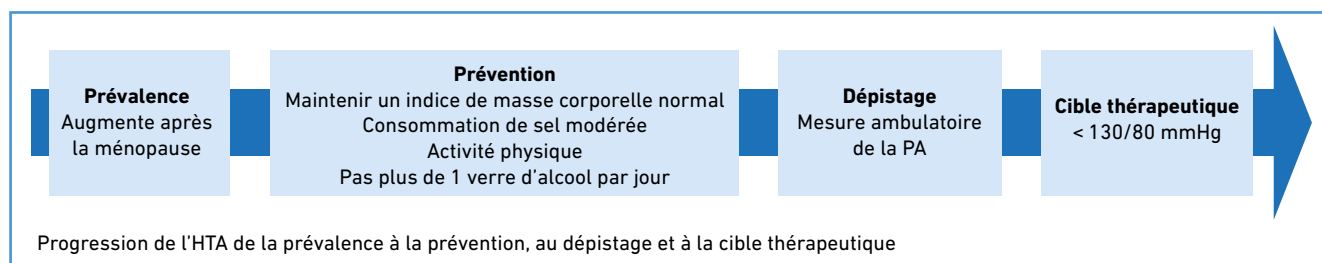


Fig. 3 : Hypertension artérielle chez les femmes.

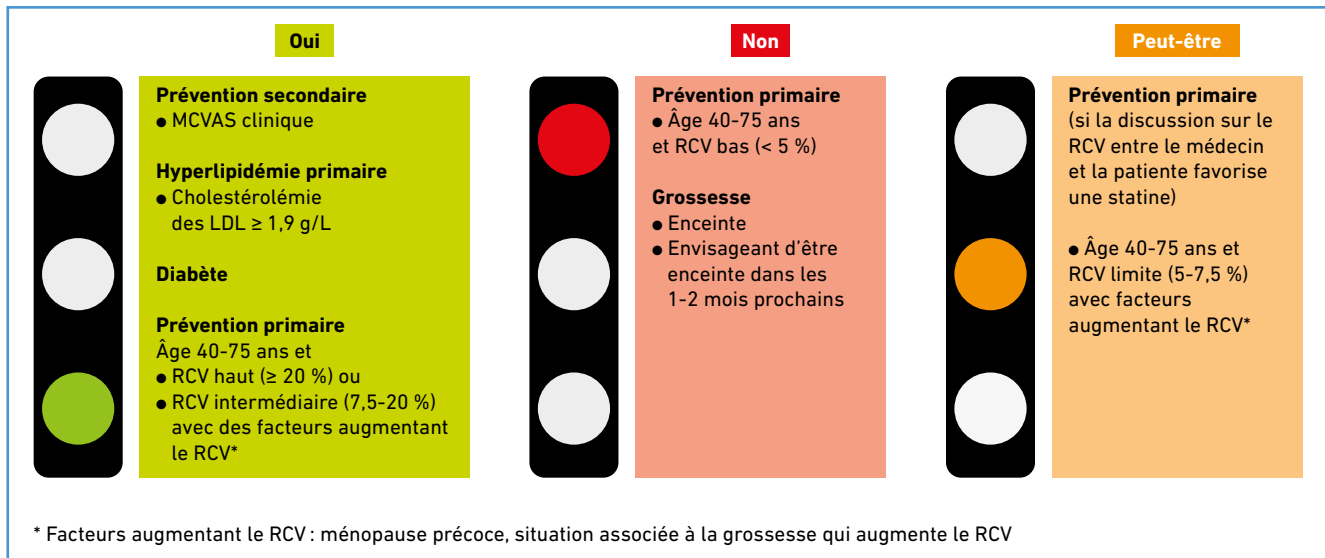


Fig. 4 : Recommandations sur les statines pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez les femmes.

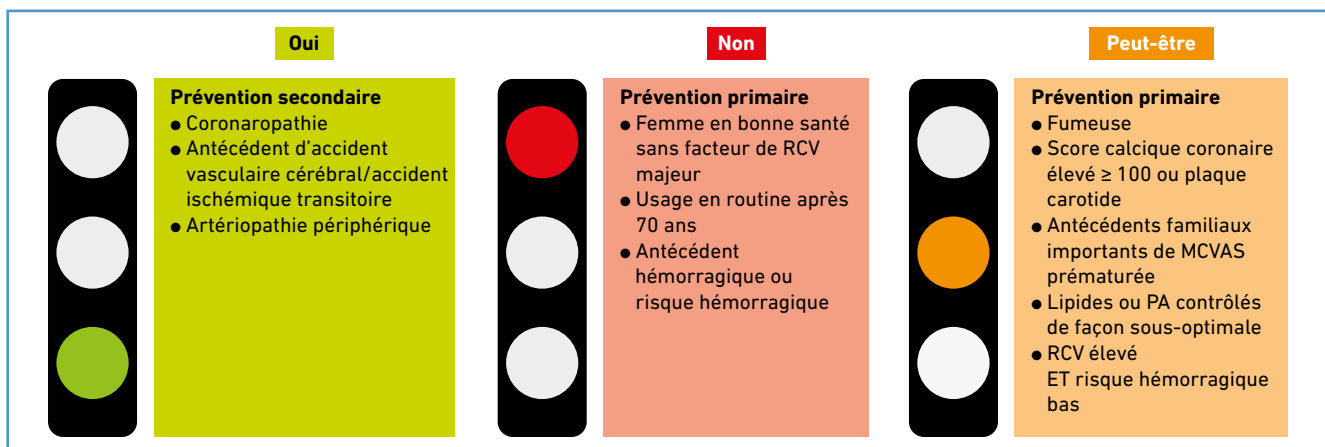


Fig. 5 : Recommandations sur l'aspirine pour la prévention des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses chez les femmes.

vention primaire (disponibles sur le site de *Réalités Cardiologiques*).

Les recommandations pour l'évaluation du RCV après un événement défavorable pendant une grossesse sont présentées dans la **figure 2** et les complications pendant la grossesse qui sont associées à une augmentation du RCV dans le **tableau I**. Les recommandations sur l'hypertension artérielle (HTA), sur les statines et sur l'aspirine pour la prévention des MCVAS chez les femmes sont présentées dans les **figures 3, 4 et 5**.

Recommandations sur la prévention secondaire via la réadaptation cardiovasculaire globale

L'European Association of Preventive Cardiology, une des associations de la Société européenne de cardiologie, a actualisé en 2020 ses recommandations de 2010 sur la prévention secondaire *via* la réadaptation cardiovasculaire globale [7]. Le **tableau II** présente les composants principaux et les objectifs communs à

toutes les situations cliniques. Il y a dans le documents principes des tableaux spécifiques à chacune des maladies cardiaques et situations suivantes : syndrome coronaire aigu et intervention coronaire percutanée, coronaropathie chronique, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque chronique, transplantation cardiaque, assistance circulatoire, artériopathie périphérique, sujet âgé, sujet fragile, diabète, accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, maladie pulmonaire obstructive chronique, néphropathie chronique.

L'année cardiologique

Évaluation du patient

Composants

- Histoire clinique : recherche de facteurs de risque cardiovasculaire, de comorbidités et de handicaps
- Symptômes : MCV (classe de la NYHA pour la dyspnée, classe de la Canadian Cardiovascular Society pour l'angine de poitrine, classe de Fontaine/Rutherford pour l'artériopathie périphérique des membres inférieurs)
- Adhésion : au régime médical, au mode de vie adéquat, à l'autosurveillance (poids, PA, symptômes)
- Examen physique : statut général, signes d'insuffisance cardiaque, souffles cardiaques et carotidiens, contrôle de la PA, pouls périphériques, maladie orthopédique, événement cérébrovasculaire avec ou sans séquelle neurologique
- ECG : fréquence cardiaque, rythme, modification de la repolarisation
- Imagerie cardiaque (échocardiographie doppler) : en particulier, fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique, fonction ventriculaire droite systolique, évaluation des valves
- Tests biologiques : tests de routine, glycémie à jeun, HbA1C, cholestérolémie totale, des LDL et des HDL, triglycérides, uricémie, fonction rénale, protéines
- Niveau d'activité physique : besoins à la maison, au travail et en loisir, activité selon l'âge, le sexe et la vie quotidienne, volonté de modifier son comportement, confiance en soi, barrières à l'augmentation de l'activité physique, support social pour faire des changements positifs
- Évaluation de la fragilité par des scores validés
- Capacité d'effort maximale : épreuve d'effort limitée par les symptômes, soit sur une bicyclette ergométrique, soit sur un tapis roulant, par les moyens d'une épreuve d'effort cardiopulmonaire à l'exercice comme étalon-or ; si le patient ne peut pas faire un effort sur tapis roulant ou sur bicyclette, un test de type test de marche pendant 6 minutes ou ISWT (*incremental shuttle walk test*) doit être fait ; chez les patients fragiles ou qui ne peuvent pas marcher, le SPPB (*short physical performance battery*) ou autre test sur un siège doit être envisagé
- Éducation : évaluation du niveau d'alphabétisation et du type de communication nécessaire ; information claire, compréhensible, du but basique du programme de réadaptation cardiaque et du rôle de chaque composant ; information et éducation sur la perception de la maladie, la responsabilisation et l'autoprise en charge ; information et motivation sur les modifications cibles du mode de vie et les cibles du traitement médicamenteux ; les buts personnels de la réadaptation peuvent être possiblement ajoutés

Résultats attendus

- Formulation d'objectifs adaptés, spécifiques au patient, du programme de réadaptation cardiaque

Conseils sur l'activité physique

Composants

- Évaluer le type et le niveau d'activité physique pour chaque patient (combien de jours et de minutes par jour sont passés en moyenne à avoir une activité physique d'intensité modérée ou vigoureuse)
- Expliquer les effets de l'inactivité et aider à ajouter l'activité physique à la vie quotidienne
- Étudier la motivation et les possibilités d'augmentation du niveau d'activité physique
- Conseiller sur les types appropriés d'activité et les voies de progrès
- Aider à fixer des buts personnels atteignables et maintenir les bénéfices
- Encourager à trouver des activités que les patients apprécient et/ou peuvent inclure dans leur vie quotidienne
- Conseiller sur les façons de faire face aux effets indésirables (par exemple, dyspnée excessive)
- Explorer les moyens pratiques de lever les barrières à l'exercice, c'est-à-dire le lien entre les soins primaires et les structures communautaires locales pour l'activité, les loisirs, le sport
- Minimiser la quantité de temps à être sédentaire par des moyens de transport actifs (bicyclette ou marche), interrompre les périodes longues de position assise et diminuer la durée du temps devant un écran
- Volume d'entraînement à recommander : au moins 150 minutes par semaine d'intensité modérée ou 75 minutes par semaine d'intensité vigoureuse d'activité physique aérobie ou association équivalente
- Si les patients ne peuvent pas avoir une activité de marche ou de vélo, le programme de réadaptation cardiaque doit travailler avec les patients et les aidants pour faciliter des alternatives telles que des exercices sur un siège, la déambulation en chaise roulante ou d'autres options

Résultats attendus

- Augmentation de la participation à des activités domestiques, professionnelles et de loisir
- Amélioration du bien-être psychosocial, prévention du handicap, augmentation des possibilités d'autoprise en charge indépendante
- Amélioration de la forme aérobie
- Amélioration du pronostic
- Diminution du risque de fragilité

Tableau II : Principaux composants et objectifs communs à toutes les situations cliniques.

Entraînement à l'exercice

Composants

- L'entraînement à l'exercice doit être prescrit selon une approche individualisée après une évaluation clinique soigneuse, incluant la stratification du risque, les caractéristiques comportementales, les buts personnels et les préférences d'activité
- L'entraînement à l'exercice doit être prescrit selon le modèle FITT (fréquence, intensité, temps [durée] et type d'exercice), avec la possibilité d'inclure le "timing" (FITT + T), qui fait référence au moment où l'exercice est réalisé par rapport au moment du repas ; comme conseil général, recommander :
 - Fréquence : la plupart des jours (au moins 3 jours par semaine et de préférence 6-7 jours par semaine) pour l'entraînement aérobique ; deux fois par semaine pour l'entraînement en résistance/puissance ;
 - Intensité : modérée (c'est-à-dire 45-59 % de la consommation maximale d'oxygène, 50-70 % de la puissance effective [au-dessus du premier seuil ventilatoire], 55-69 % de la fréquence cardiaque maximale, 40-59 % de la réserve de fréquence cardiaque [à calculer au-delà de la fréquence cardiaque de repos], 4-6 MET [équivalents métaboliques], ou 12/20-14/20 du score de Borg), ou intensité modérée ou élevée pour l'entraînement en endurance continu ; la "règle : parler" (la fréquence respiratoire doit permettre une conversation) doit être envisagée comme un outil supplémentaire pour contrôler l'intensité quand la fréquence cardiaque ne peut pas être utilisée ; 30-70 % d'une répétition au maximum pour les exercices de la partie supérieure du corps et 40-80 % d'une répétition maximum pour les exercices de la partie inférieure du corps, avec 12-15 répétitions en une série pour l'exercice en résistance/puissance ;
 - Durée : au moins 20-30 minutes (de préférence 40-60 minutes) par séance ;
 - Type : entraînement aérobique (marche, jogging, vélo, nage, aviron, montée d'escaliers, entraîneur elliptique, danse aérobique), entraînement en résistance/puissance, entraînement en souplesse, entraînement en balance, entraînement des muscles inspiratoires.
- Arranger l'entraînement à l'exercice de façon à fournir une consommation d'énergie de 1 000-2 000 kcal par semaine
- Pendant les phases initiales, un programme d'entraînement à l'exercice à l'hôpital peut être recommandé, en particulier pour vérifier les réponses individuelles et la tolérance, la stabilité clinique, et identifier rapidement des signes et symptômes indiquant de modifier ou de terminer le programme ; la supervision doit inclure un examen physique, une surveillance de la fréquence cardiaque, de la PA et du rythme cardiaque avant, pendant et après l'entraînement à l'exercice ; cette période supervisée doit être prolongée chez les patients qui ont des symptômes ou des signes nouveaux, des anomalies de la PA ou une augmentation de l'extrasystolie supraventriculaire ou ventriculaire pendant l'exercice

Résultats attendus

- Augmentation de la forme aérobique, de la souplesse, de l'endurance musculaire, de la puissance et la coordination
- Réduction des symptômes, atténuation des réponses physiologiques aux défis physiques et amélioration du bien-être psychosocial
- Diminution du RCV et amélioration du pronostic

Conseils sur le régime/la nutrition

Composants

- Évaluation : apport calorique quotidien, consommation quotidienne de graisses, de graisses saturées, de sodium et d'autres nutriments ; évaluer les habitudes alimentaires
- Adapter l'apport calorique à la consommation attendue pendant l'entraînement à l'exercice intensif de la phase II
- Éducation du patient (et des membres de la famille) sur les buts diététiques et comment les atteindre ; contenu des principaux aliments en sel, en lipides et en eau
- Choix diététiques sains
- Acides gras saturés < 10 % de l'apport calorique total, par le remplacement par des acides gras polyinsaturés
- Acides gras insaturés trans : aussi peu que possible, de préférence pas d'apport à partir des aliments préparés, moins de 1 % de l'apport calorique total d'origine naturelle
- Sel < 5 g/j
- Fibres 30-45 g/j, de préférence produits complets
- Fruits ≥ 200 g/j
- Légumes ≥ 200 g/j
- Poisson 1 à 2 fois par semaine, l'un étant un poisson gras
- Fruits oléagineux non salés 30 g/j
- Déconseiller les boissons avec édulcorant
- Consommation de boissons alcoolisées limitée à 2 verres/j (20 g/j d'alcool) chez les hommes et 1 verre/j (10 g/j d'alcool) chez les femmes

Résultats attendus

- Adhésion à un régime alimentaire sain qui diminue le RCV

Tableau II : Principaux composants et objectifs communs à toutes les situations cliniques (suite).

L'année cardiologique

Contrôle du poids

Composants

- Évaluation : taille, poids, tour de taille ; analyse des habitudes alimentaires, de l'apport calorique et de l'activité physique
- Éducation : fournir des conseils comportementaux et nutritionnels avec un suivi afin de surveiller les progrès dans l'atteinte des buts
- Réduction du poids par le régime, l'exercice et la modification du comportement : recommandée chez les patients obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou tour de taille $\geq 102 \text{ cm}$ chez les hommes et $\geq 88 \text{ cm}$ chez les femmes) ; doit être envisagée chez les patients en surpoids ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ou tour de taille $\geq 94 \text{ cm}$ chez les hommes et $\geq 80 \text{ cm}$ chez les femmes), en particulier s'il y a plusieurs facteurs de risque (tels qu'une HTA, une hypercholestérolémie, un tabagisme et une résistance à l'insuline ou un diabète)

Résultats attendus

- Chez les sujets qui ont un poids sain, maintenir ce poids
- Chez les patients en surpoids ou obèses, élaboration d'une stratégie individualisée afin de réduire le poids de 5-10 % et de modifier les facteurs de risque associés
- Lorsque le but n'est pas atteint, envisager d'envoyer le patient à un spécialiste en obésité/un endocrinologue

Arrêt du tabagisme

Composants

- Tous les fumeurs doivent être encouragés à arrêter de fumer ; un suivi, l'envoi à un programme multidisciplinaire dédié et/ou une pharmacothérapie (incluant le remplacement nicotinique) sont recommandés, de même qu'une stratégie graduelle ; des approches structurées doivent être utilisées, par exemple les cinq A (*Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange*) : interroger, conseiller, évaluer, assister, arranger
- Interroger le patient sur son tabagisme ; préciser la quantité de cigarettes par jour et la durée du tabagisme en années
- Évaluer la volonté de changer ; si le patient est prêt, fixer une date pour l'arrêt
- Évaluer les facteurs de risque psychosociaux qui peuvent entraver le succès
- Intervention : fournir un suivi structuré ; offrir des conseils sur le comportement et des conseils de groupe ou individuels
- Proposer un traitement de remplacement nicotinique et/ou du bupropion, de la varénicline
- Les fumeurs qui arrêtent de fumer pendant une hospitalisation doivent être fortement encouragés à ne pas reprendre le tabac en utilisant les moyens ci-dessus
- Les patients qui essaient d'arrêter de fumer doivent être aidés pour le maintien du poids pendant cette période, puisqu'ils risquent de prendre 3 à 5 kg dans les 3 mois à 1 an suivants
- Aider à éviter le tabagisme passif
- Pas de rôle des cigarettes électroniques pour l'arrêt du tabagisme

Résultats attendus

- Abstinence du tabagisme à long terme

Prise en charge psychosociale

Composants

- Évaluer les facteurs de risque psychosociaux : statut socio-économique bas, absence de support social, stress au travail et dans la vie familiale, stress post-traumatique, hostilité, isolement social, altération cognitive, dépression, anxiété et autres troubles mentaux
- Adoption d'une évaluation des facteurs psychosociaux en deux étapes pendant la réadaptation cardiaque : d'abord, poser au patient des questions à un seul item sur les facteurs de risque psychosociaux distincts ; ensuite, utiliser des questionnaires standardisés (le HeartQoL pour la qualité de vie chez les patients qui ont une coronaropathie dans les diverses langues européennes, le HADS [*Hospital Anxiety and Depression Scale*] pour l'anxiété/dépression)
- Intervention
- Fournir des interventions comportementales multimodales, intégrant une éducation à la santé, l'exercice physique et un traitement psychologique, pour les facteurs de risque psychosociaux et pour affronter une maladie
- L'envoi à un psychiatre pour une psychothérapie, un traitement médicamenteux ou une prise en charge collaborative doit être envisagé en cas de symptômes cliniques de dépression, d'anxiété ou d'hostilité
- Chaque fois que c'est possible, impliquer les conjoints et autres membres de la famille, et/ou d'autres personnes "significatives" ; enseigner et soutenir les stratégies d'auto-aide et de capacité à obtenir un support social effectif
- Intégrer systématiquement la prise en charge psychosociale avec des conseils sur l'activité sexuelle quand c'est approprié
- Quand c'est approprié, fournir des stratégies de réintégration professionnelle

Résultats attendus

- Absence de problèmes psychosociaux cliniquement significatifs et acquisition de techniques de prise en charge du stress
- Reprise du travail et/ou reprise des activités quotidiennes importantes

Tableau II : Principaux composants et objectifs communs à toutes les situations cliniques (suite).

Prise en charge des lipides

Composants

- Évaluation : profil lipidique ; modifier le régime, l'activité physique et le traitement médicamenteux si c'est approprié

Résultats attendus

- Pour la prévention secondaire chez des patients à très haut risque (c'est-à-dire MCVAS documentée, soit clinique soit sans équivoque à l'imagerie), une réduction de la cholestérolémie des LDL $\geq 50\%$ de la valeur de base et une cholestérolémie des LDL cible $< 1,4$ mmol/L (0,55 g/L) sont recommandées
- Chez les patients qui ont une MCVAS et qui ont un 2^e événement vasculaire dans les deux années (pas nécessairement du même type que le 1^{er} événement) alors qu'ils prennent la dose maximale tolérée de statine, une cholestérolémie des LDL cible $< 1,0$ mmol/L (0,4 g/L) peut être envisagée
- Pas de but pour les triglycérides ; une triglycéridémie $< 1,7$ mmol/L (1,5 g/L) indique un risque bas ; des niveaux plus élevés nécessitent de prendre en charge les autres facteurs de risque

Prise en charge de la pression artérielle

Composants

- Évaluation : la PA est souvent mesurée au repos ; elle doit être mesurée pendant l'exercice si une HTA à l'effort est suspectée ; une PA systolique jusqu'à 200 mmHg à 100 W pendant l'exercice est considérée comme la limite supérieure acceptable
- Intervention
- Intervention sur le mode de vie en cas de PA normale-haute et d'HTA de grade 1, 2 ou 3
- Envisager un traitement médicamenteux en cas de PA normale-haute, chez les sujets à très haut risque qui ont une MCV
- Traitement médicamenteux dans l'HTA de grade 1, 2 ou 3

Résultats attendus

- PA cible $< 140/90$ mmHg chez tous les patients ($< 130/80$ mmHg chez la plupart des patients quand le traitement est bien toléré)
- PA cible à 120-129 mmHg chez la plupart des patients âgés de moins de 65 ans qui prennent un traitement antihypertenseur
- PA cible à 130-139 mmHg chez les sujets âgés de plus de 65 ans qui prennent un traitement antihypertenseur, avec une surveillance attentive des effets secondaires
- PA diastolique < 80 mmHg chez tous les patients hypertendus indépendamment du niveau de risque et des comorbidités

Tableau II : Principaux composants et objectifs communs à toutes les situations cliniques (suite et fin).

Recommandation sur la cardiologie du sport et l'exercice physique chez les sujets qui ont une MCV

Parmi les diverses recommandations émises par l'European Society of Cardiology cette année, une concerne la prévention, celle sur la cardiologie du sport et l'exercice physique chez les sujets qui ont une MCV [8]. C'est la première fois que l'ESC émet des recommandations sur ce sujet. Pour des raisons de place, ne seront évoqués ici que les messages clés.

Le dépistage CV avant la participation à un sport de loisir ou de compétition a pour but la détection d'affections associées à la mort subite cardiaque et a le potentiel de diminuer le RCV *via* une prise en charge spécifique à la maladie et individualisée. Le dépistage CV chez les

athlètes adultes et seniors doit cibler une prévalence plus haute de coronaropathie et inclut une évaluation des facteurs de RCV ainsi qu'une épreuve d'effort. Le score calcique peut être calculé chez les athlètes asymptomatiques qui ont un profil de risque athéroscléreux modéré. Les sujets en bonne santé de tout âge et les sujets qui ont une maladie cardiaque connue doivent avoir une activité physique tous les jours ou presque, avec au total au moins 150 minutes par semaine d'activité physique d'intensité modérée.

Les sujets qui ont une coronaropathie et qui sont à bas risque d'événements induits par l'exercice doivent être considérés comme pouvant avoir une activité sportive de loisir ou de compétition, avec quelques exceptions. Les sports de compétition ne sont pas recommandés chez les sujets qui ont une coronaropathie et qui sont à haut risque d'événements

induits par l'exercice ou qui ont une ischémie résiduelle, avec l'exception des sports d'habileté à intensité basse.

Chez les sujets qui ont une insuffisance cardiaque, les programmes d'activité physique améliorent la tolérance à l'exercice et la qualité de vie. Ils ont un effet modeste sur la mortalité de toute cause et la mortalité due à l'insuffisance cardiaque et sur les hospitalisations de toute cause et les hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque.

Les sujets asymptomatiques qui ont une valvulopathie légère peuvent avoir une activité sportive, y compris en compétition. Certains sujets asymptomatiques qui ont une valvulopathie modérée, une bonne capacité fonctionnelle et pas d'ischémie myocardique, d'arythmie complexe ou une hémodynamique altérée à l'épreuve d'effort maximale peuvent

L'année cardiologique

faire un sport en compétition après discussion avec un cardiologue du sport.

Chez les sujets qui ont une maladie de l'aorte, la mise en œuvre d'un mode de vie sain incluant une activité sportive diminue le risque d'événement CV et la mortalité.

Les sujets qui ont une myocardite aiguë ou une péricardite aiguë doivent éviter tous les sports tant qu'une inflammation active est présente.

Les sujets qui ont une cardiomyopathie ou une myocardite résolue ou une péricardite résolue et qui veulent avoir une activité sportive régulière doivent avoir une évaluation complète, incluant une épreuve d'effort, afin d'évaluer le risque d'arythmie liée à l'effort.

Les sujets qui ont un génotype positif/un phénotype négatif ou qui ont un phénotype de cardiomyopathie légère, qui sont asymptomatiques et qui n'ont pas de facteur de risque, peuvent avoir une activité sportive en compétition. Une exception notable est la cardiomyopathie arythmogène, pour laquelle une activité physique d'intensité élevée ou un sport de compétition doivent être déconseillés.

La participation à une activité sportive des sujets qui ont une affection arythmogène est guidée par trois principes : prévenir une arythmie mortelle pendant l'effort, prendre en charge les symptômes pour permettre une activité sportive, prévenir la progression liée au sport de la maladie arythmogène. Dans chaque cas, ces trois questions basiques doivent être posées.

Une préexcitation doit être exclue chez tous les athlètes qui ont une tachycardie paroxystique supraventriculaire et une ablation de la voie accessoire, s'il y en a une, est recommandée.

Chez les sujets qui ont des extrasystoles ventriculaires et qui veulent avoir une activité sportive, une affection arythmogène structurale ou familiale doit être exclue, puisque l'activité sportive peut déclencher des arythmies plus malignes si une telle affection est présente.

Les athlètes qui ont des anomalies électriques d'origine génétique, telles que les canalopathies ioniques héréditaires, nécessitent une évaluation et une décision partagée dans lesquelles des cardiologues du sport sont impliqués, du fait des interactions complexes du génotype, du phénotype, des modificateurs potentiels et de l'activité physique.

Chez les sujets qui ont un stimulateur cardiaque, une activité sportive ne doit pas être déconseillée du fait du dispositif mais ils doivent adapter leur activité sportive à la maladie sous-jacente.

Chez les sujets qui ont un défibrillateur automatique implantable, l'activité sportive de loisir ou de compétition peut être envisagée, mais elle nécessite une décision partagée et individualisée, reposant sur la probabilité accrue de chocs appropriés ou inappropriés durant l'activité sportive et sur les conséquences potentielles de brèves pertes de connaissance.

Les patients qui ont une cardiopathie congénitale doivent être encouragés à avoir une activité physique et doivent recevoir une prescription d'exercice personnalisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. TARDIF JC, KOUZ S, WATERS DD *et al.* Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2019;381:2497-2505.
2. AMARENCO P, KIM JS, LABREUCHE J *et al.* A Comparison of two LDL cholesterol

targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2020;382:9-19.

3. RAAL FJ, KALLEND D, RAY KK *et al.* Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2020;382:1520-1530.
4. RAY KK, WRIGHT RS, KALLEND D *et al.* Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2020;382:1507-1519.
5. CHIARITO M, SANZ-SÁNCHEZ J, CANNATA F *et al.* Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020;395:1487-1495.
6. CHO L, DAVIS M, ELGENDY I *et al.* Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2602-2618.
7. AMBROSETTI M, ABREU A, CORRÀ U *et al.* Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*, 2020 [online ahead of print].
8. PELLICCIA A, SHARMA S, GATI S *et al.* 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2020 [online ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'année cardiologique

Quoi de neuf en rythmologie et en stimulation ?



F. EXTRAMIANA
Hôpital Bichat, PARIS.

L'actualité médicale du début de l'année a été quasi exclusivement "embolisée" par la COVID-19. Il est à craindre que la fin de 2020 et une partie de 2021 le soient également. Il est donc difficile de ne pas sélectionner dans ce *Quoi de neuf?* quelques publications traitant du sujet. Parallèlement, il y a cependant eu un certain nombre de publications importantes dans les domaines de la fibrillation atriale, de la mort subite et des prothèses implantées pour la prise en charge des troubles du rythme et de la conduction.

COVID

Le SARS-CoV-2 est apparu sur les radars au passage de 2019 à 2020 comme une infection virale à tropisme pulmonaire responsable de syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ce virus peut aussi avoir un tropisme cardiaque. La myocardite à SARS-CoV-2 peut être simplement une élévation de la troponine mais des myocardites fulminantes ont été décrites dès le début de l'année [1]. Elle pourrait toucher 7 % des patients COVID-19 et jusqu'à 22 % de ceux avec une forme sévère [2]. La relation entre myocardite et arythmies ventriculaires sera discutée dans le paragraphe des arythmies ventriculaires.

Le retentissement cardiaque de la COVID-19 est souvent visible sur l'ECG. Dans une étude rétrospective de 431 cas sévères (décédés ou ventilation mécanique), l'ECG était anormal dans 93 % des cas (FA 22 %, signes d'augmentation des pressions droites 30 %, anomalies non spécifiques de la repolarisation 41 %, bas voltage 5 %) [3].

Mais c'est certainement le risque proarythmique potentiel des traitements qui a fait couler le plus d'encre. Les espoirs initiaux et les prescriptions d'hydroxychloroquine, d'azithromycine et d'une association d'antirétroviraux utilisés contre le VIH ont fait bondir tous les spécialistes de la repolarisation ventriculaire qui, très vite, ont alerté sur le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes pharmacologiques [3] avec l'utilisation de ces médicaments et encore plus de leurs associations [4]. Les recommandations, locales dans de nombreux hôpitaux, de l'AHA, du groupe de rythmologie de la SFC ont été écrites et diffusées très rapidement. Une revue systématique montre qu'environ 10 % des patients qui ont reçu de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine ont eu un allongement de l'intervalle QTc mais avec heureusement peu de torsades de pointes [5]. On peut espérer que l'alerte précoce du risque et la surveillance ECG aient permis d'arrêter les traitements avant les complications rythmiques. L'histoire a montré par la suite que ces traitements n'étaient pas efficaces contre la COVID-19. Il faut cependant garder à l'esprit que la COVID-19 constitue une situation de cumul de risque d'arythmies ventriculaires et d'effets proarythmiques. Il faudra donc rester très prudent sur ce plan lorsque, nous l'espérons tous, de nouveaux médicaments plus efficaces, mais peu évalués pour ce risque, seront disponibles.

Il a été constaté une augmentation de la mort subite extrahospitalière dans plusieurs zones fortement touchées par la COVID-19 la première moitié de 2020. Cela a été le cas dans les départements de Paris et la "petite couronne". La période

du pic épidémique a été associée à un doublement de l'incidence des arrêts cardiaques extrahospitaliers associé à une diminution de la survie [6]. Il est probable que des retards de prise en charge de phase aiguë d'infarctus du myocarde puissent expliquer au moins une partie de cette augmentation des arrêts cardiaques extrahospitaliers. Cependant, on ne peut pas exclure une part d'effets proarythmiques de traitements peu surveillés à domicile ou encore de FV sur des myocardites aiguës à SARS-CoV-2. Ce type de surveillance épidémiologique sera indispensable dans les prochains mois et années pour détecter un éventuel signal redouté d'augmentation des événements rythmiques graves sur des séquelles de myocardites à SARS-CoV-2.

La fibrillation atriale

Cette année a vu la publication de nouvelles *guidelines* européennes sur la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) [7]. Ces recommandations ESC 2020 apportent peu de changements majeurs par rapport à celles de 2016 mais permettent de préciser la prise en charge de la FA dans ses différents aspects.

Le dépistage de la FA, essentiellement dans le but de la prévention du risque thromboembolique qui lui est associé, reste un sujet d'actualité. Le dépistage opportuniste est mainte-

L'année cardiologique

nant recommandé chez les patients de plus de 65 ans ou avec des facteurs de risque de FA (IB) et devrait être systématique chez ceux de plus de 75 ans ou à risque élevé d'AVC (IIaB). L'explosion des outils portables plus ou moins connectés laisse penser que ce dépistage peut déjà être moins difficile que par le passé. Cependant, la validation de ces outils et stratégies reste à démontrer [8].

Le concept d'évaluation systématique structurée est une nouveauté de ces recommandations. Elle comporte sous l'acronyme 4S-AF l'évaluation du risque d'AVC (Stroke), la sévérité des Symptômes, la Sévérité du "fardeau", "charge" ou "burden" et la sévérité du Substrat [7]. Cette évaluation regroupe des concepts physiopathologiques très intéressants qui modifieront peut-être les stratégies de prise en charge dans l'avenir. Il faut cependant reconnaître que l'évaluation de la charge en FA et/ou du substrat arythmogène n'a actuellement pas de conséquences pratiques dans les recommandations.

La prévention de la survenue de la FA reste un enjeu majeur. L'analyse de la cohorte britannique UK Biobank a évalué l'effet de l'activité physique chez plus de 400 000 individus âgés entre 40 et 69 ans [9]. Cette étude montre que l'activité physique recommandée (500 à 1 500 MET-min/semaine) est associée à une diminution de survenue de la FA de 5 à 10 % chez les hommes et de 6 à 15 % chez les femmes. Contrairement à ce qui est observé chez les femmes, l'activité physique intense et/ou supérieure à 5 000 MET-min/semaine est associée, chez les hommes, à une majoration du risque de survenue de FA (**fig. 1**) [9]. À transmettre aux marathoniens...

Lorsque la FA est diagnostiquée, les nouvelles recommandations suggèrent une prise en charge de type ABC (pour Anticoagulation, Bon contrôle des symptômes et comorbidités et risque Cardiovasculaire) [7]. Ce nouvel acro-

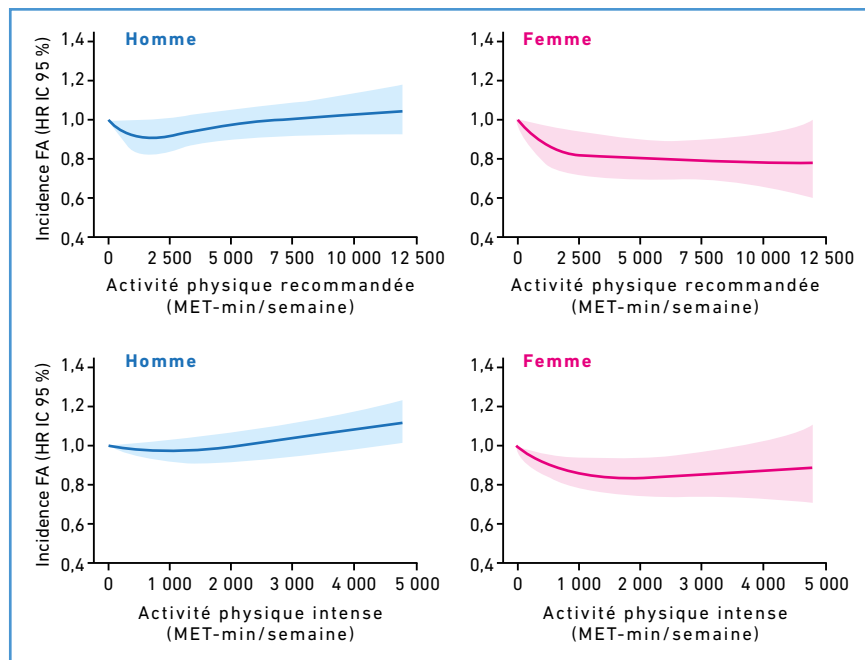


Fig. 1 : Relation entre niveau d'activité physique et incidence de la FA (d'après [9]).

nyme cache en réalité peu de nouveauté. En ce qui concerne la prise en charge du risque thromboembolique associé à la FA, il faut souligner la validation dans les recommandations de la diminution des durées de triples et doubles thérapies après une angioplastie. L'aspirine est arrêtée après 1 à 4 semaines, le clopidogrel après 6 à 12 mois pour ne conserver que l'anticoagulant oral direct au-delà d'un an en l'absence de nouvel événement ischémique [7]. Ces recommandations sont également supportées par les résultats issus du registre GARFIELD-AF dans lequel le maintien des antiagrégants pour les patients chez lesquels on introduit un anticoagulant pour un diagnostic récent de FA est associé à une majoration des hémorragies (aHR : 1,41 ; IC 95 % : 1,17-1,70) sans diminution de la mortalité (aHR : 1,22 ; IC 95 % : 0,98-1,51) ni de la survenue d'un syndrome coronaire aigu (aHR : 1,16 ; IC 95 % : 0,70-1,94) [10].

La question de la prévention du risque thromboembolique associé à la FA des sujets très âgés (> 80 ans) restait jusqu'à présent débattue dans la mesure où l'intérêt de l'anticoagulation n'était

basé que sur des études et registres non contrôlés. Il faut souligner le courage des équipes japonaises qui ont mené à bien la première étude randomisée publiée lors du congrès de l'ESC. Cette étude a randomisé, en double aveugle, 984 patients de 80 ans ou plus entre une faible dose d'edoxaban (15 mg par jour) ou un placebo. Il y a eu une diminution de 66 % du risque annuel d'AVC dans le groupe edoxaban (2,3 % vs 6,7 % ; HR : 0,34 ; IC 95 % : 0,19-0,61 ; $p < 0,001$) au prix d'une majoration du risque hémorragique annuel (3,3 % vs 1,8 % ; HR : 1,87 ; IC 95 % : 0,90-3,89 ; $p = 0,09$). Le traitement n'a pas eu d'effet sur la mortalité toutes causes (9,9 % dans le groupe edoxaban vs 10,2 % dans le groupe placebo ; HR : 0,97 ; IC 95 % : 0,69-1,36) [11]. Le caractère éthique de cette étude a été discuté. Cependant, la majoration du risque hémorragique sous anticoagulant chez les sujets les plus âgés, d'une part, et chez les Asiatiques, d'autre part, étaient des arguments forts en faveur d'une "équipoise" justifiant l'étude sur le plan éthique. L'absence de différence sur la mortalité totale, probablement en raison

de l'importance des risques compétitifs dans cette population, valide *a posteriori* le caractère éthique de cette étude qui va nous aider dans la prescription des anticoagulants chez nos seniors.

Le bon contrôle des symptômes peut passer par la cardioversion lorsque la FA ne s'arrête pas spontanément. Une étude a comparé l'efficacité de la cardioversion pharmacologique ou électrique : 396 patients (âge moyen autour de 60 ans) ont été randomisés entre soit un choc électrique d'emblée (CEE), soit une tentative de cardioversion pharmacologique (par procainamide 15 mg/kg en 30 minutes) suivie d'une cardioversion électrique en cas d'échec de l'antiarythmique (AA-CEE) [12]. Le taux de restauration du rythme sinusal n'était pas différent dans les 2 groupes (96 % dans le groupe AA-CEE, 92 % dans le groupe CEE, différence 4 % ; IC 95 % : 0-9 ; $p = 0,07$). La procainamide restaurait le rythme sinusal dans 52 % des cas. Enfin, la position des patches de défibrillation (antérolatérale ou antéropostérieure) n'avait pas d'impact sur le taux de cardioversion [12]. Il faut cependant souligner que les patients étaient assez jeunes et que les FA étaient très récentes (FA depuis moins de 12 heures dans 64 % des cas). Chez ce type de patients, la cardioversion pharmacologique est donc efficace dans la moitié des cas. Il est important d'en rechercher une contre-indication, en particulier une mauvaise tolérance hémodynamique ou la présence d'une cardiopathie. On peut aussi rappeler que l'étude RACE 7 ACWAS publiée l'année dernière avait montré que si l'on attendait 48 heures, plus des 2/3 des FA récentes se régularisaient spontanément.

Les nouvelles recommandations ESC sur la FA [7] modifient le dogme des 48 heures d'ancienneté de la FA pour une cardioversion chez les patients qui n'étaient pas correctement anticoagulés depuis au moins 3 semaines (sauf si on réalise au préalable une ETO pour éliminer la présence d'un thrombus). La limite a été abaissée à 12 heures à l'exception

des patients avec un CHADSVAS ≤ 1 pour les hommes ou ≤ 2 pour les femmes [7].

La stratégie de contrôle du rythme (cardioversion en cas de FA persistante et prévention des récurrences de FA dans tous les cas) reste justifiée, en règle générale, uniquement pour le contrôle des symptômes (classe I) et pas dans un objectif de diminution de la mortalité [7]. Cela signifie que les auteurs des recommandations ont considéré que l'étude CABANA devait être interprétée comme négative. Notons également qu'une évaluation récente des effets secondaires du d-l sotalol a altéré sa balance bénéfice/risque et que l'utilisation de cet antiarythmique est maintenant en classe IIbA [7].

Par ailleurs, les indications de l'ablation ont un peu évolué chez les patients avec une FA et une insuffisance cardiaque. En cas de cardiomyopathie rythmique très probable, l'ablation a une indication de classe IB. Mais, dans les autres cas, les recommandations reconnaissent que les résultats de CASTLE-AF ne sont pas transposables à l'ensemble des patients ayant une insuffisance cardiaque et que l'ablation doit alors être discutée au cas par cas [7].

L'étude EAST-AFNET 4 n'était pas encore publiée lorsque les recommandations ont été rédigées. À l'instar de CABANA, EAST est une étude dont les

résultats avaient le potentiel de changer la stratégie générale de la prise en charge de la FA. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique internationale dans laquelle des patients avec un diagnostic de FA récent (< 1 an) ont eu une stratégie soit de contrôle du rythme (avec cardioversion, antiarythmiques, ablation), soit de contrôle de la fréquence [13]. Le critère de jugement principal était composite avec la mortalité cardiovasculaire, AVC, hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque ou syndrome coronaire aigu. Le critère de jugement de sécurité incluait mortalité totale, AVC et effets indésirables graves associés à la stratégie de contrôle du rythme. Le critère de jugement composite principal est observé chez 3,9/100 patients-années dans le groupe contrôle du rythme et chez 5 patients-années dans le groupe contrôle de la fréquence, correspondant à une diminution significative de 21 % (HR: 0,79; IC 96 % : 0,66-0,94 ; $p = 0,005$). En revanche, le critère composite de sécurité n'était pas différent (16,6 % vs 16,0 %) [13]. Ces résultats ont été parfois présentés comme justifiant une augmentation du recours à la stratégie de contrôle du rythme. Cependant, plusieurs éléments sont à prendre en compte. Tout d'abord, l'étude ne concerne que les FA de diagnostic récent et n'est pas transposable aux FA plus anciennes. Par ailleurs, pour 38 % des patients, il s'agissait d'un premier épisode de FA : une situation

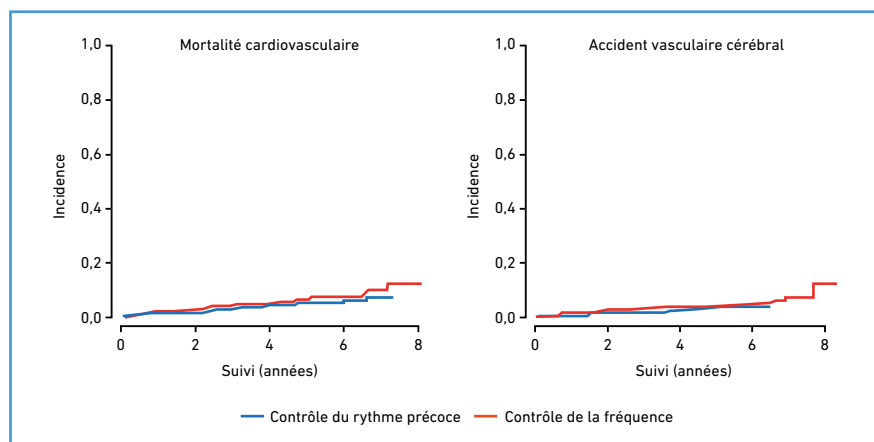


Fig. 2 : Mortalité cardiovasculaire et AVC dans les 2 groupes de l'étude EAST-AFNET 4 (d'après [13]).

L'année cardiologique

pour laquelle les recommandations préconisent de ne pas débiter de stratégie de contrôle du rythme [7]. Il faut ensuite souligner que, si la différence est statistiquement significative pour le critère composite, les courbes de Kaplan-Meier sont quasiment superposées pour la mortalité cardiovasculaire et les AVC (**fig. 2**). Il n'y a pas non plus de différence en termes de symptômes ou de fraction d'éjection ventriculaire gauche à 2 ans. Une part de la différence entre les deux stratégies est due aux hospitalisations, c'est-à-dire un critère de jugement que l'on peut considérer comme "mou" dans une étude qui n'est pas en aveugle. Au total, l'étude EAST-AFNET 4 ne semble pas apporter d'argument définitif en faveur d'un changement de paradigme dans la prise en charge de la FA.

■ Arythmies ventriculaires

De plus en plus d'études documentent l'association entre pollution et effets négatifs sur la santé. Une étude a évalué l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique (PM_{2,5}) et aux particules ionisantes sur la survenue d'arythmies ventriculaires chez 176 patients avec un DAI double chambre entre 2006 et 2010 à Boston [14]. Environ la moitié (91/176) des patients a eu un total de 1 050 arythmies ventriculaires (dont 123 arythmies ventriculaires soutenues chez 25 patients) sur cette période. L'augmentation d'un quartile de PM_{2,5} était associée à une augmentation de près de 50 % (48 % ; IC 95 % : 15 %-90 %) du risque d'arythmie alors que l'effet des particules ionisantes n'était pas significatif [14]. Un impact autonome et/ou toxique de la pollution pourrait servir de goutte qui ferait déborder le vase. Cependant, association n'est pas causale. Il faudrait montrer que la diminution de la pollution a un impact favorable sur les arythmies ventriculaires avant d'en faire un argument solide.

L'association arythmies ventriculaires et myocardites est connue de longue

date mais leur relation avec l'inflammation est moins documentée. Une publication rapporte les résultats de suivi d'une cohorte de 185 patients consécutifs (69 % hommes, âge moyen : 44 ± 15 ans) avec une myocardite et une arythmie ventriculaire (FV, TV, TVNS ou ESV au moins grade 2 de Lown) [15]. Les données IRM, histologiques et chez 1/4 des patients des cartographies électro-anatomiques en voltage ont permis de préciser le caractère inflammatoire persistant (myocardite classée comme aiguë ou subaiguë chez 123 patients = 66 %) ou la présence d'une séquelle fibreuse (myocardite chronique chez 1/3 des patients à l'inclusion). Les FV n'étaient observées qu'en cas de myocardite avec inflammation active (8 cas *versus* 0 dans le groupe avec uniquement une séquelle fibreuse). Les arythmies polymorphes et irrégulières étaient également plus présentes en cas d'inflammation (61 % *vs* 11 % ; $p < 0,001$).

Après un suivi prospectif de 27 ± 7 mois, 55 patients (30 %) ont présenté une arythmie ventriculaire maligne, avec une incidence similaire dans les 2 groupes. Les arythmies ventriculaires pendant le suivi étaient le plus souvent polymorphes et irrégulières en présence d'une inflammation persistante et monomorphes en présence de cicatrices fibreuses [15]. Cette description rigoureuse doit nous inciter à rechercher une inflammation persistante en cas de survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes au décours mais aussi à distance d'une myocardite aiguë.

La question de l'association prolapsus valvulaire mitral (PVM) et mort subite est aussi ancienne que la description du PVM. Une série autopsique italienne récente suggérait que, contrairement à ce que l'on pensait, le PVM pourrait être une cause fréquente de mort subite. Cependant, compte tenu de la fréquence du PVM dans la population générale, il est apparu indispensable d'essayer de définir et d'identifier parmi les PVM ceux potentiellement "malins". L'équipe de la

Mayo Clinic rapporte les résultats d'une cohorte de 595 patients consécutifs (âge : 65 ± 16 ans ; 47 % de femmes) explorés et suivis pour un PVM [16]. Les arythmies ventriculaires étaient fréquentes sur le Holter de 24 heures. 43 % des patients avaient au moins une charge en ESV ≥ 5 %, 27 % des TVNS avec une fréquence inférieure à 180/min (arythmies considérées comme intermédiaires), et 9 % des arythmies ventriculaires considérées comme sévères (TVNS de fréquence ≥ 180 /min). La présence d'arythmies ventriculaires était associée au sexe masculin, à l'inversion des ondes T et/ou au sous-décalage du segment ST dans les dérivations inférieures, à la disjonction de l'anneau mitral en échographie et à la présence d'une redondance marquée des feuillets mitraux (OR multi-variés respectifs pour arythmies sévères : 8 ; IC 95 % : 3,9-16,6/7,0 ; IC 95 % : 3,3-14,8/3,9 ; IC 95 % : 1,9-7,9/ $p < 0,001$ dans tous les cas). La présence et la sévérité des arythmies ventriculaires étaient fortement associées au pronostic (**fig. 3**). Le surrisque de mortalité était multiplié par 3 en cas d'arythmies sévères au Holter (HR ajusté : 3,25 ; IC 95 % : 1,6-6,8 ; $p = 0,002$) [16]. Un bilan comprenant ECG, Holter et échocardiographie permet donc de discriminer les sujets ayant un PVM à plus haut risque rythmique. Les décisions thérapeutiques qui doivent en découler restent en revanche encore à valider.

Parmi les causes de tachycardies ventriculaires (TV) sur cœur pathologique, c'est en présence d'une cicatrice d'infarctus que la probabilité de succès de l'ablation de TV est la meilleure. Cependant, le bénéfice en termes de mortalité n'est pas démontré et le meilleur moment pour l'ablation n'est pas établi. L'étude BERLIN-VT a comparé 2 stratégies temporelles d'ablation. Les patients avec des TV sur cicatrice d'infarctus (FEVG 30 à 50 %) nécessitant l'implantation d'un DAI étaient randomisés pour soit une ablation avant le DAI (ablation préventive), soit une attitude plus attentiste avec ablation uniquement si le patient recevait 3 chocs endocavi-

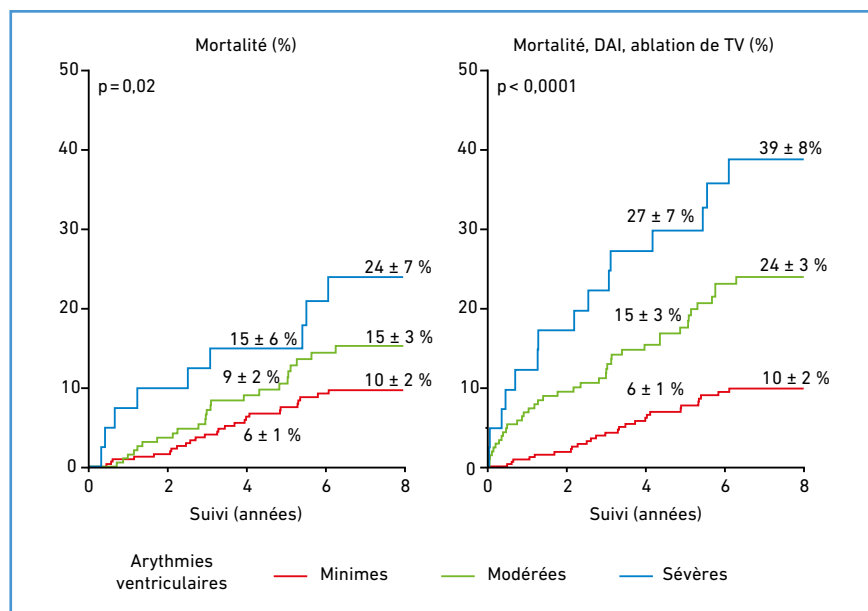


Fig. 3 : Évolution en fonction de la présence et de la sévérité des arythmies ventriculaires dans le prolapsus valvulaire mitral (d'après [16]).

taires pour TV pendant le suivi (ablation différée) [17]. L'étude a été arrêtée en raison de critères présélectionnés de futilité. Après un suivi moyen de 396 ± 284 jours, le critère de jugement principal (mortalité totale et hospitalisation pour TV symptomatique ou aggravation de l'insuffisance cardiaque) est observé chez 25/76 (32,9 %) des patients du groupe ablation préventive *versus* 23/83 (27,7 %) dans le groupe ablation différée (HR : 1,09 ; IC 95 % : 0,62-1,92 ; $p = 0,77$). L'ablation est bien associée à une diminution de survenue des TV soutenues (39,7 % *versus* 48,2 % ; $p = 0,050$) et des thérapies appropriées du DAI (34,2 % *versus* 47,0 % ; $p = 0,020$) mais aussi à une augmentation non significative de la mortalité (7,9 % *versus* 2,4 % ; $p = 0,18$) et des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (10,4 % *versus* 2,3 % ; $p = 0,062$) [17]. Il faut donc retenir qu'il n'y a pas d'intérêt à envisager l'ablation de TV sur cicatrice d'infarctus après un premier épisode lorsqu'un DAI est implanté.

Comme souligné en début d'article, infection et immunité sont passées cette année au devant de l'actualité. Deux études

expérimentales publiées cette année par le même premier auteur semblent ouvrir un nouveau champ de recherche dans lequel des anticorps pourraient être des biomarqueurs, voire même des outils thérapeutiques en rythmologie.

Dans la première étude, les auteurs ont recherché un panel d'autoanticorps dirigés contre les canaux ioniques chez des patients ayant présenté un arrêt cardiaque soit inexpliqué ($n = 23$), soit de cause ischémique ($n = 22$) et un groupe contrôle apparié pour l'âge et le sexe [18]. Des autoanticorps ciblant le pore du canal calcique lent voltage-dépendant ont été retrouvés dans les arrêts cardiaques inexpliqués (classification correcte $\geq 0,83$ avec un taux de d'erreur de 0,007 ; $p = 0,002$). Expérimentalement, ces autoanticorps avaient un effet proarythmique médié par un blocage du canal calcique aboutissant à un raccourcissement de la durée du potentiel d'action [18]. Malgré ce mécanisme potentiel, la présence de ces anticorps pourrait être soit la conséquence, soit la cause de l'arrêt cardiaque. Mais, en tout état de cause, ces autoanticorps semblent représenter

une "signature" des arrêts cardiaques inexpliqués.

D'un autre côté, cette modulation immunologique des canaux ioniques pourrait être utilisée à visée thérapeutique. Dans un travail expérimental, les auteurs ont purifié des anticorps ciblant la sous-unité alpha du canal potassique responsable du courant I_{Ks} [19]. Ces anticorps augmentaient ce courant sur des cardiomyocytes induits à partir de cellules pluripotentes en augmentant la probabilité d'ouverture du canal. Enfin, ces anticorps utilisés sur des cardiomyocytes induits provenant de patients avec un QT long congénital de type 2 entraînaient une normalisation du courant potassique pathologique [19].

L'hétérogénéité des résultats actuels avec les anticorps contre SARS-CoV-2 nous rappelle que la route est longue entre une preuve expérimentale et un bénéfice clinique. Mais ces résultats suggèrent que des diagnostics et des thérapeutiques immunologiques pourraient avoir une place en rythmologie.

Stimulation cardiaque, resynchronisation et défibrillation

Les syncopes vagales/réflexes peuvent avoir une composante cardio-inhibitrice, vasoplégique ou mixte. Elles sont parfois très invalidantes et, lorsque la réponse est purement cardio-inhibitrice, on va parfois jusqu'à l'implantation d'un pacemaker. Cependant, cette stratégie n'était pas parfaitement validée. M. Brignole a présenté, lors du congrès virtuel de l'ESC, une étude randomisée, en aveugle, avec des pacemakers implantés chez 127 patients de plus de 40 ans ayant présenté au moins 2 syncopes et avec un tilt-test positif avec une pause > 3 secondes. La randomisation a porté sur le réglage du pacemaker implanté (pacemaker programmé ON [DDD-CLS] ou OFF [ODO]). Cet aveugle permettait d'éliminer un effet placebo du pacemaker qui a déjà

L'année cardiologique

été documenté. Les taux de récidives de syncope étaient de 19 % (PM ON) vs 53 % (PM OFF) à 1 an, et de 22 % (PM ON) vs 68 % (PM OFF) à 2 ans (HR : 0,23 ; IC 95 % : 0,11-0,47 ; $p = 0,00005$). La stimulation permet donc de diminuer significativement les récidives de syncopes, sans les faire disparaître complètement. Le niveau de preuve de l'implantation de PM dans cette indication est donc maintenant meilleur. Mais il faut garder à l'esprit que cette indication doit rester exceptionnelle.

Le pacemaker sans sonde est sans conteste une des innovations importantes des dernières années. Cependant, le recul sur la tolérance et l'efficacité à moyen/long terme est encore faible. Une étude s'est intéressée à l'impact à 12 mois du pacemaker sans sonde sur le fonctionnement des valves atrio-ventriculaires et les fractions d'éjection ventriculaire droite et gauche [20]. Il s'agit d'une étude échocardiographie cas-témoin (pacemaker conventionnel apparié pour l'âge et le sexe comme groupe témoin). 53 patients avaient eu un pacemaker sans sonde (28 Nanostim Abbott et 28 Micra Medtronic). La fuite tricuspide était aggravée chez 43 % des patients avec un pacemaker sans sonde (en particulier en cas d'insertion septale, OR : 5,2 ; $p = 0,03$). Cependant, l'effet était similaire dans le groupe de patients avec un pacemaker conventionnel. La fuite mitrale était majorée chez 38 % des patients. Enfin, le pacemaker sans sonde était associé à une diminution de la fonction systolique ventriculaire droite et gauche [20]. Cette étude souligne le besoin d'études randomisées comparant pacemakers sans sonde et conventionnel avant d'envisager d'utiliser les pacemakers sans sonde dans les situations dans lesquelles le pacemaker conventionnel est possible.

La resynchronisation cardiaque par stimulation épiscardique (via le réseau veineux coronaire) du ventricule gauche a représenté une amélioration indiscutable fonctionnelle et pronostique chez

les patients insuffisants cardiaques avec un bloc de branche gauche. Cependant, certains patients ne sont pas répondeurs et la stimulation épiscardique est conceptuellement peu satisfaisante. La stimulation hisienne peut être utilisée mais elle reste parfois techniquement difficile et n'est pas toujours efficace. Plus récemment, il a été proposé de stimuler directement la branche gauche en aval du bloc grâce à une électrode vissée profondément dans le septum interventriculaire. La LBBP *collaborative Study* présentée lors du HRS virtuel montre un taux de succès d'implantation de 85 % (277/325) avec des seuils de stimulation inférieurs à 1 volt et des taux acceptables de complications (dont 2,5 % de déplacement de sonde). Une autre étude rapporte les résultats de la resynchronisation obtenue chez 137 patients consécutifs avec 49 stimulations hisiennes, 32 stimulations de la branche gauche et 54 stimulations biventriculaires conventionnelles [21]. Les durées de QRS stimulés étaient respectivement de 101 ± 15 ms (His), 111 ± 11 ms (branche gauche) et 135 ± 20 ms (bi-V). L'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche était plus importante chez les patients avec une stimulation hisienne ou de la branche gauche que chez ceux avec une stimulation biventriculaire (+24 % *versus* +17 % ; $p < 0,005$). Le seuil de stimulation était plus bas pour la stimulation de la branche gauche que pour la stimulation hisienne ($0,49 \pm 0,13$ V/0,5 ms vs $1,35 \pm 0,73$ V/0,5 ms ; $p < 0,001$) [21]. La limite principale de cette étude est bien sûr son caractère non randomisé. Ces éléments justifient d'envisager des études contrôlées.

Les patients qui retrouvent une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale après resynchronisation sont qualifiés de super-répondeurs. Il se pose alors chez eux la question de la poursuite ou de l'arrêt des traitements instaurés pour insuffisance cardiaque à FEVG altérée. L'étude STOP-CRT a randomisé 80 patients en 4 groupes (plan factoriel 2×2) avec poursuite des traitements

($n = 20$), arrêt des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, arrêt des bêtabloquants ($n = 20$) et arrêt des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et des bêtabloquants [22]. Le critère de jugement principal (augmentation du volume systolique ventriculaire gauche > 15 % à 2 ans) est survenu chez 7,5 % des patients (10 %, 0 %, 5 % et 15 %, respectivement). Le critère secondaire (mortalité totale, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, arythmie ventriculaire soutenue) est observé chez 5 % des patients. La reprise des traitements arrêtés a permis de retrouver le volume systolique VG pré-arrêt au bout de 6 mois. Enfin, il a fallu reprendre un traitement chez plus de 1/4 des patients en raison soit d'une hypertension, soit d'une arythmie supraventriculaire [22]. Cette étude pilote montre qu'il est possible d'arrêter les traitements de l'insuffisance cardiaque chez les patients super-répondeurs. Cela doit cependant être fait sous surveillance rapprochée de l'évolution clinique et échocardiographique.

Le défibrillateur sous-cutané (S-ICD) est disponible depuis plusieurs années mais ses indications avaient une estimation de la balance bénéfice/risque basée essentiellement sur des registres. Les résultats de PRAETORIAN viennent combler cette lacune. Il s'agit en effet d'une étude prospective, randomisée, de non-infériorité, qui a inclus 849 patients (âge moyen : 63 ans, 80 % d'hommes) avec une indication de DAI (FEVG : 30 %, cardiopathie ischémique 2/3, 19 % de préventions secondaires) sans besoin de stimulation cardiaque [23]. Après un suivi médian de 49 mois, le critère primaire (complications du système et chocs inappropriés) est observé chez 68 patients dans les 2 groupes (HR : 0,99 ; IC 95 % : 0,71-1,39 ; $p = 0,01$ pour la non-infériorité et $p = 0,95$ pour la supériorité). Cette égalité cache des tendances non significatives à une diminution des complications liées au système mais à une augmentation de survenue des chocs inappropriés avec le S-ICD (fig. 4). La mortalité totale et

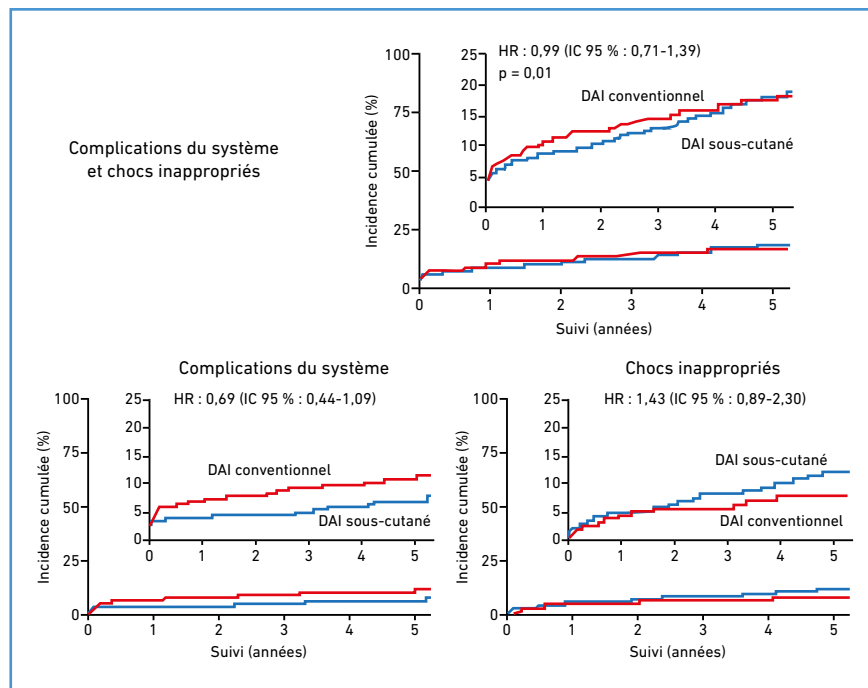


Fig. 4 : Complications liées aux DAI conventionnels et sous-cutanés (d'après [23]).

les chocs appropriés avaient été définis comme des critères secondaires. Il y a eu une tendance non significative à une augmentation de la mortalité dans le groupe S-ICD (16,4 % vs 13,1 % ; HR : 1,23 ; IC 95 % : 0,89-1,70) mais avec le même nombre de morts subites dans les 2 groupes. En revanche, il y a eu significativement plus de patients qui ont reçu au moins un choc approprié dans le groupe S-ICD (19,2 % vs 11,5 % ; HR : 1,52 ; IC 95 % : 1,08-2,12). La stimulation antitachycardie a probablement diminué la nécessité du recours au choc électrique chez les patients avec un DAI endocavitaire. Le nombre de chocs délivrés n'est pas sans importance. En effet, l'étude MADIT-RIT a démontré que la réduction du nombre de chocs était associée à une diminution de la mortalité. PRAETORIAN n'a pas inclus suffisamment de patients pour avoir la puissance permettant d'évaluer la non-infériorité sur un critère de mortalité. On peut donc dire que le S-ICD est équivalent au DAI conventionnel en termes de complications mais cette équivalence n'est pas démontrée en termes d'efficacité.

Conclusion

L'actualité en rythmologie aura été en grande partie éclipsée par la pandémie de SARS-CoV-2. La prise en charge de nos patients a été négativement impactée par la crise sanitaire et les conséquences économiques pèseront très probablement sur les perspectives d'innovations thérapeutiques. Espérons, cependant, que les leçons de 2020 nous pousseront vers de meilleures évaluations des thérapies et stratégies de priorisation des soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZENG JH, YING-XIA LIU YX, JING YUAN J *et al.* First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*, 2020;48:773-777.
2. Kevin J Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*, 2020;141:1648-1655.
3. BERTINI M, FERRARI R, GUARDIGLI G *et al.* Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement.

Europace, 2020 euaa258.

4. GIUDICESSI JR, NOSEWORTHY PA, FRIEDMAN PA. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*, 2020; 95:1213-1221.
5. LIOR JANKELSON L, KARAM G, BECKER ML *et al.* QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm*, 2020; 17:1472-1479.
6. ELOI MARIJON E, KARAM N, JOST D *et al.* Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*, 2020;5:e437-e443.
7. HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2020;ehaa612.
8. JONES NR, TAYLOR CJ, HOBBS FDR *et al.* Screening for atrial fibrillation: a call for evidence. *Eur Heart J*, 2020;41:1075-1085.
9. ELLIOTT AD, DOMINIK LINZ D, RICARDO MISHIMA R *et al.* Association between physical activity and risk of incident arrhythmias in 402 406 individuals: evidence from the UK Biobank cohort. *Eur Heart J*, 2020;41:1479-1486.
10. FOX KAA, VELENTGAS P, CAMM AJ *et al.* GARFIELD-AF Investigators. Outcomes associated with oral anticoagulants plus antiplatelets in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *JAMA Netw Open*, 2020;3:e200107.
11. KEN OKUMURA K, AKAO M, YOSHIDA T *et al.* ELDERCARE-AF Committees and Investigators. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2020. Online ahead of print.
12. IAN GSTIELLIG, SIVILOTTI MLA, TALJAARD M *et al.* Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet*, 2020;395:339-349.

L'année cardiologique

13. KIRCHHOF P, CAMM AJ, GOETTE A *et al.* EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2020;383:1305-1316.
14. PERALTA AA, LINK MS, SCHWARTZ J *et al.* Exposure to air pollution and particle radioactivity with the risk of ventricular arrhythmias. *Circulation*, 2020;142:858-867.
15. PERETTO G, SALA S, RIZZO S *et al.* Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:1046-1057.
16. ESSAYAGH B, SABBAG A, ANTOINE C *et al.* Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:637-649.
17. WILLEMS S, TILZ RR, STEVEN D *et al.* for the BERLIN VT Investigators. Preventive or deferred ablation of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable defibrillator (BERLIN VT): A multicenter randomized trial. *Circulation*, 2020;141:1057-1067.
18. MAGUY A, TARDIF JC, BUSSEUIL D *et al.* Autoantibody signature in cardiac arrest. *Circulation*, 2020;141:1764-1774.
19. MAGUY A, KUCERA JP, WEPFER JP *et al.* KCNQ1 Antibodies for immunotherapy of Long QT syndrome type 2. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2140-2152.
20. BEURSKENS NEG, TJONG FVY, DE BRUIN-BON RHA *et al.* Impact of leadless pacemaker therapy on cardiac and atrioventricular valve function through 12 months of follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019;12:e007124.
21. WU S, SU L, VIJAYARAMAN P *et al.* Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: nonrandomized on-treatment comparison with his bundle pacing and biventricular pacing. *Can J Cardiol*, 2020;S0828-282X(20)30439-6.
22. NIJST P, MARTENS P, DAUW J *et al.* Withdrawal of neurohumoral blockade after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:1426-1438.
23. KNOPS RE, OLDE NORDKAMP LRA, DELNOY PHM *et al.* PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med*, 2020;383:526-536.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires et/ou prises en charge de participation à des congrès de sociétés commercialisant des anticoagulants oraux directs, du matériel d'ablation endocavitaire et des pacemakers et défibrillateurs automatiques.

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans le diabète ?

L'année 2020 a été riche de publications concernant le diabète de type 2 (DT2), notamment du fait de presque 3 000 publications référencées concernant l'association d'un diabète à une contamination par le SARS-CoV-2. Mais ce qui en a fait l'actualité principale pour le cardiologue est la publication d'une série d'études évaluant contre placebo diverses gliflozines chez des patients ayant ou non un diabète.

De nouvelles règles d'évaluation des traitements du diabète aux États-Unis

1. Quoi ?

En mars 2020, l'agence d'enregistrement américaine du médicament (Food and Drug Administration, FDA) a produit un document concernant les nouvelles règles d'évaluation proposées pour les traitements antihyperglycémiant soumis pour enregistrement aux États-Unis dans le traitement du DT2 [1, 2]. Les principes et nouvelles règles proposées dans ce document ont été publiés en septembre par des membres de la FDA dans un commentaire de la *New England Journal of Medicine* (NEJM) [3].

Si ces nouvelles règles sont destinées à la régulation pour le marché américain, elles concernent tous les pays, car, en principe, chaque promoteur d'un nouvel antihyperglycémiant souhaite accéder au marché américain et se conformera pour cela au cahier des charges de la FDA. Ce nouveau guide d'évaluation des médicaments destinés à diminuer la

glycémie a été divulgué sous une forme non encore définitive en mars 2020 et il est pour cela appelé *draft guidance* ou guide préparatoire. Il est issu d'une réunion d'un comité d'expertise de la FDA tenue en octobre 2018. Bien qu'étant un document préparatoire, il est précisé qu'il remplace d'ores et déjà le document de régulation précédent datant de décembre 2018.

2. Pourquoi ?

Les recommandations d'évaluation de 2008 résultaient d'un constat :

- certains traitements du DT2 peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires (CV) ;
- les études d'approbation soumises auparavant à la FDA étaient des études comportant un faible nombre de patients et un faible nombre d'événements CV.

À titre indicatif, dans les études évaluant la rosiglitazone et déposées pour l'enregistrement, il n'avait été comptabilisé que 13 infarctus du myocarde (IDM). De ce fait, en 2008, la FDA avait recommandé qu'un nouveau traitement du DT2 pour lequel un enregistrement était demandé puisse garantir, par la réalisation d'un essai thérapeutique contrôlé, qu'il n'augmente pas le risque d'événements CV de plus de 30 % par rapport au placebo.

La FDA, consciente du retard que cela apporterait à la mise à disposition de nouvelles molécules, avait donc proposé un compromis. Une nouvelle molécule pourrait être commercialisée si elle démontre dans des études préliminaires qu'elle n'augmente pas de plus de 80 %



F. DIÉVERT

Elsan Clinique Villette, DUNKERQUE.

le risque d'événements CV par rapport au placebo, mais le développeur du médicament devait s'engager à fournir rapidement les résultats d'une étude de puissance suffisante démontrant qu'un éventuel excès de risque ne soit pas supérieur à 30 %.

Ces études ont été dénommées études de sécurité CV, terme masquant un paradoxe : pour l'approbation d'un médicament, on ne demande plus qu'il soit supérieur au placebo, mais seulement qu'il soit non inférieur de 30 %. Un traitement qui pourrait potentiellement augmenter le risque d'événements CV de 29 % pourrait donc être qualifié de sûr et être commercialisé et prescrit.

Dès lors, depuis 2008, plusieurs études d'évaluation de la sécurité CV des antihyperglycémiant ont été disponibles. Le comité de la FDA en a fait une analyse dans sa réunion d'octobre 2018 qui aboutit à deux principaux constats et à une conclusion.

Le premier constat est qu'il a été possible d'effectuer des essais thérapeutiques contrôlés dans le domaine du DT2 incluant un grand nombre de patients à risque CV ou ayant déjà des complications associées au diabète. Le deuxième est qu'aucune de ces études n'a montré d'augmentation du risque CV et, de plus,

L'année cardiologique

Incidence	8 000 patients-années (en randomisation 1:1)	600 patients-années (en randomisation 2:1)
3 pour 100 patients-années		
Nombre espéré d'événements (marge de risque)	240 (1,52)	180 (1,67)
Minimum d'événements (marge de risque)	211 (1,56)	155 (1,74)
1,5 pour 100 patients-années		
Nombre espéré d'événements (marge de risque)	120 (1,81)	90 (2,07)
Minimum d'événements (marge de risque)	99 (1,92)	72 (2,26)
1 pour 100 patients-années		
Nombre espéré d'événements (marge de risque)	80 (2,07)	60 (2,44)
Minimum d'événements (marge de risque)	63 (2,27)	45 (2,81)
0,5 pour 100 patients-années		
Nombre espéré d'événements (marge de risque)	40 (2,81)	30 (3,51)
Minimum d'événements (marge de risque)	28 (3,41)	20 (4,79)

Tableau 1 : Marges de risque estimées pour exclure une augmentation du risque d'un événement rare selon les nouvelles recommandations de la FDA pour l'évaluation des traitements antihyperglycémiants.

certaines études ont montré une diminution de ce risque. La conclusion est que les membres du comité soulignent la nécessité d'obtenir suffisamment de données de sécurité avant l'approbation d'une nouvelle molécule, et reconnaît que ces données de sécurité ne peuvent pas être limitées aux événements athéroscléreux les plus fréquents et qu'il y a un besoin d'études post-commercialisation pour détecter tout signal de sécurité pouvant survenir dans les conditions d'utilisation plutôt que dans l'approche "une taille va pour tout le monde", qui est celle des essais randomisés contrôlés.

3. Nouvelles propositions

Les études d'évaluation de la sécurité CV des antihyperglycémiants débutant après mars 2020 devront comporter un nombre suffisant de patients ayant certains risques de complications CV rares afin d'évaluer la sécurité de ces traitements sur ces événements rares, et ce,

dans une durée d'exposition au traitement jugée suffisante.

Bien que cela ne soit pas écrit, on peut envisager que cette nouvelle recommandation soit pour partie consécutive aux résultats de l'étude SAVOR qui avait montré que la saxagliptine augmente le risque d'insuffisance cardiaque (critère secondaire), alors qu'elle n'était pas inférieure au placebo sur le critère primaire, et aux résultats de l'étude CANVAS qui avait montré que la canagliflozine augmentait le risque d'amputation des membres inférieurs, alors qu'elle avait un effet globalement favorable sur le pronostic CV et rénal des patients traités. L'augmentation du risque d'amputation n'étant par ailleurs pas retrouvée dans un autre essai, l'étude CREDENCE, évaluant lui aussi la canagliflozine contre placebo.

Les régulateurs proposent un guide permettant de juger de la non-infériorité du traitement évalué dans ces essais, avec

une puissance de 90 %, en fonction de l'incidence de l'événement dans l'étude et du nombre de patients exposés au risque sous traitement (**tableau 1**). On pourra constater que si l'événement est rare (moins de 30 cas durant l'étude), la marge de non-infériorité permettant d'exclure un surrisque de cet événement sous traitement est alors relativement élevée, pouvant atteindre plus de 3 fois le risque de survenue de l'événement.

Diabète de type 2 et COVID-19 : de la difficulté d'établir la causalité

La littérature concernant l'association entre DT2 et COVID-19 a été très riche en 2020 : 2 777 publications référencées dans PubMed entre le 1^{er} janvier et le 11 novembre 2020 en tapant "*Diabetes and COVID-19*". S'il est vrai que nous sommes ici à l'intersection de deux pandémies, l'une chronique, l'autre aiguë, et que ce chiffre peut paraître important (soit 9 articles par jour sur le thème depuis début 2020), il ne représente toutefois que 3,8 % des articles référencés en 2020 en tapant le mot "COVID-19".

Quatre des principales questions débattues sur ce sujet seront prises en compte dans les lignes qui suivent. Précisons d'emblée que les réponses apportées à ces questions n'ont pas la fiabilité scientifique requise car les éléments permettant d'y répondre reposent sur des études imparfaites, les arguments retenus pour ces réponses étant issus de corrélations sans pouvoir affirmer la causalité. La grande question posée, et qui fait l'intérêt des études évaluant la relation entre DT2 et COVID-19, est celle de la causalité directe du premier sur le cours évolutif de la seconde.

1. Le DT2 augmente-t-il le risque d'être contaminé par le SARS-CoV-2 ?

Si, selon les séries, le nombre de patients diabétiques parmi les patients contaminés par le SARS-CoV-2 est élevé (20 à

50 %), il n'est pas possible d'affirmer que le diabète augmente le risque de contamination par le SARS-CoV-2 tant les facteurs confondants pour établir un tel lien sont nombreux et quasi impossibles à prendre en compte dans une étude. Aussi, il a été fait appel à des données physiopathologiques pour tenter d'envisager une réponse possible à cette question [4-6].

Ces données théoriques indiquent qu'il est possible d'envisager qu'à charge virale équivalente, par rapport à un patient n'ayant pas de diabète, un patient diabétique pourrait être plus sensible au SARS-CoV-2, c'est-à-dire plus prompt à développer une forme évoluée. Il pourrait donc développer une COVID-19 pour une exposition moindre au virus.

Le diabète, qu'il soit de type 1 (DT1) ou 2, est associé à des altérations de l'immunité traduites par une diminution de la fonction phagocytaire, une diminution du chémotactisme des neutrophiles et de l'immunité à médiation cellulaire. De même, il a été montré dans des modèles expérimentaux (mais sans confirmation chez l'homme) que l'hyperglycémie aiguë régule à la hausse les récepteurs ACE2, récepteurs permettant la fixation de l'épine (*spike*) du SARS-CoV-2 et sa pénétration intracellulaire, ce qui pourrait augmenter la pénétration intracellulaire du virus chez l'homme. Cependant, les données sont complexes à interpréter car il a aussi été montré qu'une hyperglycémie chronique régule à la baisse les récepteurs ACE2. Or, si cela peut théoriquement contribuer à diminuer la pénétration cellulaire du SARS-CoV-2, cela peut aussi, théoriquement, contribuer à rendre les cellules plus vulnérables à l'inflammation et aux conséquences de l'infection virale.

Quoi qu'il en soit, aucune donnée probante ne permet d'affirmer que la présence d'un diabète augmente spécifiquement le risque d'être contaminé par le SARS-CoV-2. À l'inverse, diverses études indiquent que l'infection par le

SARS-CoV-2 pourrait augmenter le risque d'apparition d'un diabète.

2. Le fait d'avoir un DT2 augmente-t-il le risque d'avoir une forme sévère ou de décéder lors d'une contamination par le SARS-CoV-2 ?

La première limite à prendre en compte pour répondre à cette question est que, faute de dépistage large en population de la contamination par le SARS-CoV-2 permettant de réellement comparer tous les diabétiques et les non-diabétiques contaminés, qu'ils soient ou non symptomatiques, la réponse proposée repose sur des séries de patients le plus souvent déjà symptomatiques et, de fait, le plus souvent hospitalisés. En tenant compte de cette limite, l'analyse des principales études indique que l'existence d'un diabète est associée à une augmentation du risque de complications graves de la COVID-19, telles la survenue d'une pneumopathie, la nécessité d'une hospitalisation en réanimation, la survenue d'une détresse respiratoire aiguë ou d'un décès.

Une méta-analyse de 76 études ayant inclus 31 067 patients atteints de COVID-19 permet d'envisager l'ampleur du surrisque associé au diabète [7]. Ce travail a comme limite d'avoir pris en compte des études ayant diverses définitions des complications étudiées notamment concernant le terme "infection sévère", des études ayant évalué des patients ayant le plus souvent déjà une forme grave de COVID-19 et des études n'ayant pas ajusté leurs résultats sur plusieurs variables confondantes. Aussi, le résultat fourni doit être interprété comme montrant le poids du diabète comme marqueur et non comme facteur du pronostic, sans plus. Ce travail a montré que, par rapport à l'absence de diabète, sa présence est associée à un risque double d'infection sévère (21,4 vs 10,6 % ; $p < 0,01$) et de mortalité (28,5 vs 13,3 % ; $p < 0,01$).

Ces données et l'ensemble de celles issues d'études observationnelles

conduites chez des patients hospitalisés sont à nuancer par plusieurs éléments.

Concernant le risque de pneumonie, il semble que l'augmentation du risque constatée chez les diabétiques ne soit pas spécifique à la contamination par le SARS-CoV-2. L'augmentation du risque de complication pulmonaire chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques a aussi été constatée dans diverses autres infections virales à tropisme respiratoire comme la grippe et les contaminations au SARS-CoV-1 et au MERS-CoV. Le diabète serait donc associé à une augmentation du risque d'évolution vers une pneumopathie lors d'une infection virale à tropisme respiratoire, possiblement indépendante du type de virus.

Concernant le surrisque de complications de la COVID-19 associé au diabète, il existe une multitude de facteurs confondants dans les études de corrélation rendant difficile d'affirmer la causalité directe du diabète avec le risque de complications. Ainsi, par exemple [4, 5, 7-9], par rapport aux patients non diabétiques, les patients diabétiques sont en général plus âgés, ont en général plus d'atteintes CV associées, connues ou silencieuses, sont en général plus souvent en excès de poids (notamment chez les moins âgés)... Il en résulte pour les études de corrélation une nécessité d'ajustements multiples faisant perdre de la puissance aux corrélations constatées.

3. Y a-t-il des facteurs associés au DT2 qui influencent le pronostic d'une contamination par le SARS-CoV-2 ?

Pour les raisons expliquées juste avant, il est difficile d'affirmer de façon fiable que certains facteurs associés au diabète modulent le risque de complications chez les patients ayant un diabète et contaminés par le SARS-CoV-2. Si plusieurs études ont corrélé la glycémie à l'admission ou ce qui est appelé le "contrôle glycémique" avec le pronostic, elles sont aussi sujettes à la non-prise en compte de facteurs de confusion.

L'année cardiologique

Un “bon contrôle glycémique” est une expression indiquant que les HbA1c d'un groupe sont plus basses que celles d'un autre groupe. Mais pour envisager une éventuelle causalité entre “contrôle glycémique” et pronostic de la contamination par le SARS-CoV-2, il faut ajuster les résultats à diverses variables parmi lesquelles l'ancienneté du diabète, les comportements diététiques, l'activité physique, le milieu social..., tous éléments qui peuvent contribuer à modifier la relation supposée de causalité directe entre “contrôle glycémique” et pronostic.

Dans le registre français CORONADO [10] ayant analysé les données de 1 317 patients diabétiques (88,5 % de DT2 et 11,5 % de DT1) hospitalisés pour une COVID-19, il a été constaté qu'une majorité était des hommes (65 %) ayant un âge moyen de 70 ans et un indice de masse corporelle (IMC) en moyenne à 28. Parmi ces patients, 47 % avaient une complication microvasculaire du diabète et 41 % une complication macrovasculaire. L'incidence des intubations trachéales pour débiter une ventilation mécanique ou la survenue d'un décès dans les 7 jours ayant suivi l'admission (critère primaire évalué) a été observée chez 29 % des patients, un décès chez 10,6 % des patients. En analyse multivariée, un seul facteur parmi ceux présents avant l'admission a été corrélé au pronostic selon le critère primaire évalué, il s'agit de l'IMC (OR pour toute augmentation d'une déviation standard : 1,28; IC 95 % : 1,10-1,47). Il n'y avait pas d'influence du contrôle glycémique sur le pronostic. Parmi les facteurs présents à l'admission, ceux associés de façon indépendante à la survenue d'un événement du critère primaire étaient la dyspnée (OR : 2,10; IC 95 % : 1,31-3,35), les taux de lymphocytes (OR : 0,67; IC 95 % : 0,50-0,88), de CRP (OR : 1,93; IC 95 % : 1,43-2,59) et d'ASAT (OR : 2,23; IC 95 % : 1,70-2,93). Les variables associées de façon indépendante au décès dans les 7 jours étaient un syndrome d'apnées du sommeil traité (OR : 2,80; IC 95 % : 1,46-5,38), l'âge

(OR : 2,48; IC 95 % : 1,74-3,53) et une atteinte microvasculaire (OR : 2,14; IC 95 % : 1,16-3,94) ou macrovasculaire (OR : 2,54; IC 95 % : 1,44-4,50), sans influence significative de l'IMC ($p = 0,15$) ou de l'HbA1c ($p = 0,91$).

Ainsi, d'un point de vue pratique, bien que dans de nombreuses études il a été constaté que, hors prise en compte de la notion de causalité, moins la glycémie à l'admission ou dans le cours évolutif du diabète est élevée, meilleur apparaît le pronostic d'un patient contaminé par la COVID-19, le facteur majeur qui paraît indépendamment corrélé au pronostic de la COVID, défini comme le risque d'une intubation trachéale pour ventilation mécanique ou de décès à 7 jours, chez un patient diabétique hospitalisé est le poids. Pour les facteurs présents lors de l'hospitalisation, les plus importants paraissent être les marqueurs biologiques de l'inflammation et de l'immunité. Enfin, en matière de pronostic létal, certains critères sont des marqueurs majeurs : l'âge, un syndrome d'apnées du sommeil traité, une atteinte microvasculaire ou macrovasculaire.

4. Faut-il modifier le traitement antihyperglycémiant chez un patient diabétique contaminé par le SARS-CoV-2 ?

Ici, nous reprendrons des considérations qui paraissent de bon sens et proposées par divers groupes d'experts internationaux [4, 6], sachant que l'on ne dispose d'aucun essai thérapeutique ayant comparé maintien ou arrêt de ces traitements. En cas de fièvre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) ou de risque ou de signes patents de déshydratation, il est nécessaire d'arrêter la metformine (risque d'acidose lactique), les gliflozines (risque d'acidocétose) et les sulfamides et glinides. Les agonistes des récepteurs au GLP-1 et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 peuvent être maintenus. L'insuline ne doit pas être arrêtée et une surveillance régulière de la glycémie doit être encouragée. La dose sera ajustée au contrôle glycémique, aux comorbidités et au statut clinique.

Signalons qu'un essai thérapeutique contrôlé dénommé DARE-19 évalue contre placebo l'effet de la dapagliflozine sur le risque d'aggravation d'une COVID-19 chez 900 patients hospitalisés et ayant ou non un DT2. Ses résultats devraient être connus fin 2020-début 2021 et pourraient conduire à modifier les propositions précédentes concernant les gliflozines.

5. En synthèse

L'esprit du premier paragraphe des 10 messages clés proposés par la Société francophone du diabète dès le 14 mars 2020 reste d'actualité 8 mois plus tard : il n'y a pas de preuve que la COVID-19 touche davantage les sujets ayant un diabète par rapport aux autres, mais le risque de forme grave est augmenté par la présence d'un diabète déséquilibré ou compliqué. Si l'étude CORONADO a montré qu'une forme compliquée de diabète, notamment en matière d'atteinte micro- ou macrovasculaire ou de coexistence d'une surcharge pondérale ou d'un syndrome d'apnées du sommeil, est un facteur associé à une forme grave de COVID-19, elle n'a pas montré que le déséquilibre du diabète est corrélé à un plus mauvais pronostic. Il n'est par ailleurs toujours pas démontré que la recherche d'un contrôle optimal de la glycémie soit associée à un meilleur pronostic et, pour mémoire, les résultats d'une étude ancienne NICE-SUGAR n'incitent pas à diminuer trop intensément la glycémie de patients hospitalisés en réanimation. Cette étude avait montré qu'une telle stratégie augmente la mortalité toutes causes.

Enfin, comme le rappelaient des auteurs australiens au terme d'une analyse de la littérature sur le sujet [5], il n'est pas déterminé si une susceptibilité particulière aux infections des patients ayant un diabète est due à une inflammation chronique associée à une altération du métabolisme du glucose et une dysrégulation du système immunitaire ou si elle est due aux complications rénales,

vasculaires et CV fréquemment associées au diabète, et à l'âge élevé.

■ L'étude VERTIS-CV

1. Protocole

L'étude VERTIS [11] a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, afin d'évaluer la sécurité CV d'une gliflozine, l'ertugliflozine, chez des patients ayant un DT2. L'étude a été construite selon un protocole de non-infériorité (marge supérieure de l'intervalle de confiance à 1,30) pour satisfaire aux recommandations de la FDA émises en décembre 2008.

Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 40 ans, avoir un DT2, un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur à 30 mL/min/1,73 m² et une maladie CV stable. Ils étaient randomisés pour recevoir l'ertugliflozine, soit à 5 mg (n = 2 752), soit à 15 mg (n = 2 747), ou le placebo (n = 2 747).

Le critère primaire évalué était un critère composé triple : IDM, AVC et décès CV.

2. Résultats

À l'inclusion, en moyenne, les 8 246 patients étaient âgés de 64,4 ans, 30 % étaient des femmes, 76 % avaient une maladie coronaire et 48 % un antécédent d'IDM, 85 % recevaient un antiagrégant plaquettaire, 82 % une statine et 76 % de la metformine.

Au terme d'un suivi moyen de 3,5 ans, en prenant en compte l'ensemble des patients ayant reçu l'ertugliflozine par rapport aux patients sous placebo et concernant le critère primaire, la non-infériorité a été satisfaite mais pas la supériorité (11,9 % d'événements dans chaque groupe ; HR : 0,97 ; IC 95 % : 0,85-1,11 ; p < 0,001 pour la non-infériorité). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence de chacun des éléments

du critère primaire (soit ertugliflozine vs placebo ; décès CV : 1,8 vs 1,9 %, p = 0,39 ; IDM : 1,7 vs 1,6 %, p = 0,66 ; AVC : 0,8 vs 0,8 %, p = 0,99).

Il y a eu une diminution estimée significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous ertugliflozine (2,5 vs 3,6 % ; p = 0,006). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant la mortalité totale (2,4 vs 2,6 % ; HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,80-1,08).

Parmi les critères intermédiaires évalués, il a été observé sous ertugliflozine, par rapport au placebo, une diminution significative de l'HbA1c (de 0,5 point pour chaque posologie ; p < 0,0001) et une diminution du poids (-2,4 kg sous 5 mg et -2,8 kg sous 15 mg). Il n'y a pas eu de différence significative de survenue d'hypoglycémies symptomatiques entre les groupes mais plus d'infections génito-urinaires sous ertugliflozine (12,1 vs 10,2 % ; p < 0,05). Il y a eu numériquement plus d'amputations sous ertugliflozine (54 soit 2,0 % sous 5 mg et 57 soit 2,1 % sous 15 mg) que sous placebo (45 soit 1,6 %) sans différence significative entre les groupes. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence des événements rénaux (décès de cause rénale, dialyse ou transplantation rénale, doublement de la créatininémie ; 3,2 vs 3,9 % ; p = 0,08).

Dans une analyse complémentaire soumise à la revue *Circulation* [12], l'effet de l'ertugliflozine sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été analysé. Parmi les patients inclus dans l'étude VERTIS-CV, 1 958 (23,7 %) avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était connue chez 5 006 (60,7 %), parmi lesquels 959 patients avaient une FEVG inférieure ou égale à 45 %. Dans l'ensemble de la population incluse, l'ertugliflozine a réduit le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,54-0,90 ; p = 0,006), y compris chez les patients

ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque (si IC : HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,44-0,90 ; si pas IC : HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,54-1,15 ; p pour l'interaction = 0,40). De même, l'effet est apparu indépendant de la valeur de la FEVG (qu'elle soit supérieure ou inférieure ou égale à 45 %).

3. Commentaires

Dans l'étude VERTIS-CV, l'ertugliflozine n'est pas supérieure au placebo pour réduire le risque de décès CV, d'IDM et d'AVC. Ce résultat apparaît divergent de ceux obtenus avec d'autres molécules de cette classe dans de mêmes circonstances cliniques et suscite donc des questions. À l'issue de la présentation des résultats de l'étude VERTIS-CV lors du congrès annuel de l'American Diabetes Association (ADA), Marc Cooper a tenté de répondre à certaines de ces questions.

● Y a-t-il ou non un effet classe des gliflozines dans la prise en charge du DT2 ?

Il n'apparaît pas possible d'affirmer qu'il existe ou non un effet classe des gliflozines dans la prise en charge du DT2. Les différentes molécules de cette classe ont ainsi quelques différences concernant leur inhibition respective de la SGLT1 et de la SGLT2. Par exemple, si la dapagliflozine a un effet 1 200 fois plus fort sur la SGLT2 que sur la SGLT1, l'effet respectif de l'ertugliflozine est encore plus fort, calculé à 2 200 fois. Les différentes molécules ont aussi un effet différent sur la baisse de l'HbA1c (*tableau II*, d'après [13]).

● Le résultat est-il différent entre les études et quelle est l'influence de la population enrôlée sur le résultat constaté ?

Si l'on compare les diminutions moyennes d'HbA1c obtenues dans l'étude VERTIS-CV avec celles obtenues dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les différences sont infimes pourtant, dans la première étude, il n'y a pas de réduction significative de la mortalité

L'année cardiologique

Molécule, mg/j	Diminution de l'HbA1c en points à la 26 ^e semaine de traitement chez des diabétiques recevant d'autres antihyperglycémiants et ayant une HbA1c de base à 8,0 % et un débit de filtration glomérulaire à 90 mg/min/1,73 m ²
Dapagliflozine 5 mg	-0,47 (-0,50 à -0,43)
Luséogliflozine 2,5 mg	-0,50 (-0,59 à -0,39)
Dapagliflozine 10 mg	-0,53 (-0,56 à -0,49)
Luséogliflozine 5 mg	-0,54 (-0,64 à -0,43)
Sotagliflozine 200 mg	-0,56 (-0,73 à -0,27)
Empagliflozine 10 mg	-0,61 (-0,64 à -0,56)
Ipragliflozine 50 mg	-0,65 (-0,73 à -0,55)
Canagliflozine 100 mg	-0,66 (-0,70 à -0,61)
Empagliflozine 25 mg	-0,67 (-0,71 à -0,62)
Ertugliflozine 5 mg	-0,70 (-0,77 à -0,62)
Ipragliflozine 100 mg	-0,70 (-0,78 à -0,60)
Sotagliflozine 400 mg	-0,75 (-0,93 à -0,39)
Canagliflozine 300 mg	-0,77 (-0,82 à -0,72)
Ertugliflozine 15 mg	-0,79 (-0,86 à -0,70)

Tableau II : Effet antihyperglycémiant des diverses gliflozines (d'après [13]).

totale alors qu'il y a en a une dans la deuxième. Dans les deux études, la diminution du poids sous traitement a été comparable (2,8 kg sous la forte dose du traitement), de même que l'a été la diminution de pression artérielle systolique (3,32 mmHg dans EMPAREG, 3,16 dans VERTIS-CV sous la plus forte dose).

Les populations enrôlées dans les différentes études d'évaluation des

gliflozines dans le DT2 ont-elles été différentes ? Non, si l'on prend en compte le taux d'événements CV (décès CV, IDM et AVC) survenus dans ces diverses études (**fig. 1**). Ainsi, en taux pour 1 000 patients-années, ce taux a été, dans les groupes placebo chez les patients en prévention CV secondaire, de 43,9 dans EMPAREG, de 41,3 dans CANVAS, de 41 dans DECLARE et de 40,3 dans VERTIS-CV.

Toutefois, les taux de patients en prévention CV secondaire ont été différents dans ces différentes études, allant de 41 % dans DECLARE à 100 % dans EMPA-REG OUTCOME.

Si les résultats concernant les événements CV majeurs apparaissent différents dans ces études, on notera toutefois qu'il n'y a pas d'hétérogénéité chez les patients en prévention CV secondaire (**fig. 1**). De même, si l'on prend en compte l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients en prévention CV secondaire (**fig. 2**), on remarquera que les différences sont modérées, avec toutefois un taux 40 % supérieur chez les patients du groupe placebo dans l'étude EMPA-REG OUTCOME par rapport à celui observé dans l'étude VERTIS-CV. Cependant, sur ce critère, les résultats sont tout à fait homogènes (**fig. 2**). Il est à noter que l'étude CREDENCE se démarque parmi ces études car elle a inclus des patients ayant une insuffisance rénale, rendant compte d'une incidence des divers événements cités plus élevée, mais sans hétérogénéité de résultat.

De ce fait, et bien que l'on ne dispose pas encore d'études comparant directement une gliflozine à une autre, il semble qu'il y ait un effet classe, notamment en pré-

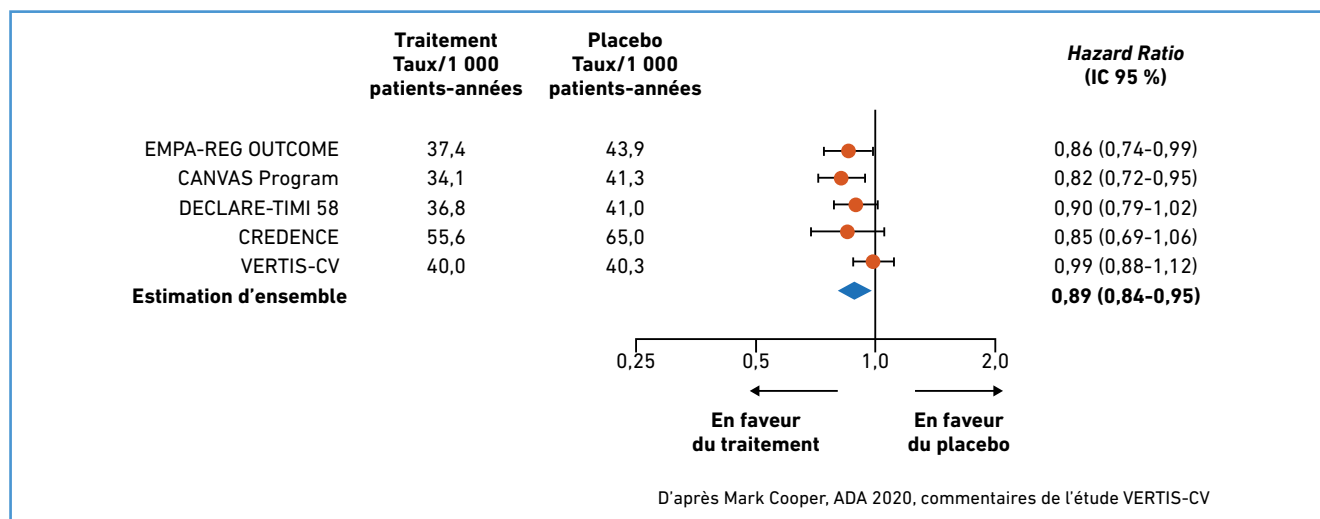


Fig. 1 : Méta-analyse des études ayant évalué une gliflozine dans le DT2. Résultats sur les événements CV majeurs chez les patients en prévention CV secondaire.

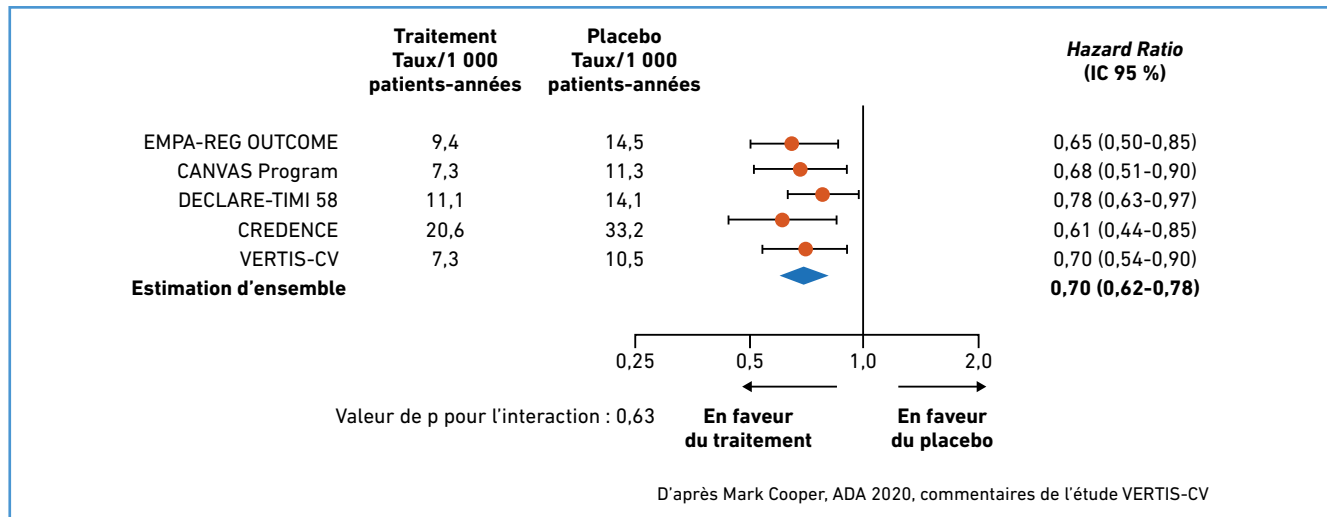


Fig. 2 : Méta-analyse des études ayant évalué une gliflozine dans le DT2. Résultats sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients en prévention CV secondaire.

vention CV secondaire et concernant la prévention de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les événements CV majeurs. Les résultats divergents constatés pourraient donc être le fait d'une variation de ces résultats autour de la moyenne, selon les essais. Ils pourraient aussi être consécutifs au fait que, si des patients sont plus à risque d'insuffisance cardiaque dans une étude (cas des patients de l'étude EMPAREG), il sera peut-être plus probable d'observer un résultat favorable sur un critère primaire comportant les décès CV dans cette étude que dans une autre où cette incidence serait moindre (cas des patients de l'étude VERTIS-CV). C'est du moins ce que l'on a pu conclure au terme du congrès de l'ADA en juin 2020.

4. La méta-analyse finale ?

Des résultats plus complets et un éclairage légèrement différent ont été apportés par une méta-analyse parue le 7 octobre et prenant en compte l'ensemble des études ayant évalué des gliflozines chez des patients ayant un DT2 [14]. Ce travail a inclus les données de 6 essais thérapeutiques contrôlés dont l'étude VERTIS-CV, soit un total de 46 969 patients dont 31 116 (66,2 %) étaient en prévention CV secondaire. La

durée moyenne des études a varié de 2,4 à 4,3 ans et les taux de patients ayant une insuffisance cardiaque inclus dans ces essais a varié de 10 % dans DECLARE à 23,7 % dans VERTIS-CV. Dans ces essais, il a été comptabilisé 4 931 événements CV majeurs, 81,6 % étant survenus chez les patients en prévention CV secondaire.

La conclusion principale est qu'en moyenne, les gliflozines réduisent de 10 % (HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,85-0,95) le risque d'événements CV majeurs, sans hétérogénéité de résultats selon que les patients sont en prévention CV secondaire ou primaire (p pour l'interaction : 0,63) et de façon indépendante de l'HbA1c initiale, de la présence d'une albuminurie, du DFG et d'un antécédent d'insuffisance cardiaque. Il en a été de même concernant l'effet des gliflozines sur le pronostic rénal (amélioration de 38 %) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (diminution du risque de 32 %), sans hétérogénéité que les patients soient en prévention CV primaire ou secondaire.

Toutefois, il est apparu une hétérogénéité significative entre les études concernant les décès CV (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,73-0,93 ; p pour l'interaction : 0,02).

La réduction du risque de décès CV a été majeure dans l'étude EMPA-REG OUTCOME (incidence dans le groupe placebo : 20,2 pour 1 000 patients-années ; HR : 0,62 ; IC 95 % : 0,49-0,77), et il n'y a pas eu d'effet sur ce critère dans l'étude DECLARE (incidence dans le groupe placebo : 7,1 pour 1 000 patients-années ; HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,82-1,17) et dans l'étude VERTIS-CV (incidence dans le groupe placebo : 19,0 pour 1 000 patients-années ; HR : 0,92 ; IC 95 % : 0,77-1,10).

La conclusion des auteurs est que les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des gliflozines rendent compte d'un effet globalement favorable de ces molécules sur le pronostic CV de patients ayant un DT2, mais que ces molécules peuvent exercer des effets différents sur certains critères d'évaluation comme les décès CV, l'empagliflozine apparaissant produire l'effet le plus ample. Il apparaît donc y avoir un effet classe des molécules concernant la prévention de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'amélioration du pronostic rénal, et ce, indépendamment du fait que les patients soient en prévention CV primaire ou secondaire et indépendamment de l'effet sur la glycémie.

L'année cardiologique

De quelques méta-analyses sur les gliflozines

L'année 2020 a aussi été marquée par la publication de plusieurs méta-analyses concernant les effets cliniques des gliflozines et il sera rendu compte des résultats de deux d'entre elles dans les lignes qui suivent.

1. Prévention de la survenue de fibrillation atriale

En reprenant les données des études ayant évalué des gliflozines contre placebo et ayant rapporté l'incidence de survenue d'une fibrillation atriale [15], soit les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, CREDENCE, DAPA-HF, VERTIS-CV et DAPA-CKD, il a pu être conclu que les gliflozines réduisent significativement l'incidence d'une fibrillation atriale de 21 % (incidence dans les groupes traités : 0,9 %, dans les groupes placebo : 1,1 % ; RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,67-0,93).

2. L'effet des gliflozines est indépendant de l'utilisation concomitante de metformine

Lorsque certaines recommandations de pratique clinique ont proposé de pouvoir utiliser une gliflozine ou un agoniste des récepteurs au GLP-1 indépendamment du fait qu'il y ait un traitement par metformine, cette décision a été critiquée en prenant comme arguments le fait que, dans les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué ces molécules, "tous" les patients recevaient de la metformine et donc que l'effet de ces molécules ne pouvait pas être connu chez les patients ne recevant pas de metformine. Cette critique est irrecevable à double titre. Le premier est que "tous" les patients inclus dans ces essais ne recevaient pas de metformine, les taux d'utilisation de metformine étant compris entre 75 et 82 % selon les études. Le deuxième est que les analyses en sous-groupes de ces études, lorsqu'elles ont été faites sur ce critère, ont montré que les résultats

observés étaient indépendants de l'utilisation de metformine.

Une méta-analyse est venue confirmer le résultat de ces analyses en sous-groupe [16]. À partir de 6 études ayant évalué 4 gliflozines différentes et ayant enrôlé 51 743 patients, elle montre que les gliflozines réduisent le risque d'événements CV majeurs de façon homogène (p pour l'hétérogénéité : 0,14), que les patients aient reçu (HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,87-1,00) ou non (HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,71-0,86) de la metformine. Il en est de même pour le critère associant l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les décès CV (avec metformine : HR : 0,79, IC 95 % : 0,73-0,86 et sans metformine : HR : 0,74, IC 95 % : 0,63-0,87 ; p pour l'hétérogénéité : 0,48), et de même pour les événements rénaux majeurs et pour la mortalité toutes causes.

L'étude EMPEROR-Reduced

Comme l'effet des gliflozines sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque est apparu homogène dans les études conduites dans le DT2, il a été supposé que ces molécules pourraient avoir un effet favorable chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, qu'ils aient ou non un DT2. Cette hypothèse a été confirmée en 2019 par les résultats de l'étude DAPA-HF montrant que la dapagliflozine à 10 mg par jour améliore le pronostic de l'insuffi-

sance cardiaque à FEVG réduite et diminue même significativement la mortalité totale. Début novembre 2020, l'Agence européenne du médicament a autorisé la prescription de la dapagliflozine chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite, faisant que ce traitement pourra dorénavant être prescrit par des cardiologues, ce qui n'était pas le cas préalablement.

En 2020, les résultats de l'étude EMPEROR-Reduced ont montré que, chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite, l'empagliflozine réduit le risque de décès CV et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque mais ne réduit pas la mortalité CV ou la mortalité totale [17]. Les détails de cette étude sont rapportés dans un autre article de cette revue.

Le résultat de l'étude EMPEROR-Reduced est globalement concordant avec celui de l'étude DAPA-HF comme l'indique une méta-analyse parue concomitamment [18], les différences entre les deux études pouvant potentiellement être expliquées par une différence de puissance de ces études. On notera que, parmi les principales différences entre les études EMPEROR-Reduced et DAPA-HF, il y a le fait que la mortalité totale a été principalement due à des décès CV dans DAPA-HF alors que l'incidence de la mortalité non CV a été nettement plus élevée dans l'étude EMPEROR-Reduced (*tableau III*). Les décès CV ont repré-

	DAPA-HF (18 mois) (dapagliflozine)	EMPEROR-Reduced (16 mois) (empagliflozine)
Décès CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,75 (0,65-0,85) (877 événements)	0,75 (0,65-0,86) (823 événements)
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,70 (0,59-0,83) (549 événements)	0,69 (0,59-0,81) (588 événements)
Critère composé rénal	0,71 (0,44-1,16) (67 événements)	0,50 (0,32-0,77) (88 événements)
Décès CV	0,82 (0,69-0,98) (500 événements)	0,92 (0,75-1,12) (389 événements)
Mortalité totale	0,92 (0,77-1,10) (515 événements)	0,83 (0,71-0,97) (605 événements)

Tableau III : Principaux résultats comparés des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced.

senté 97 % des causes de décès dans l'étude DAPA-HF et 64 % des causes de décès dans l'étude EMPEROR-Reduced, alors que l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été très proche dans les deux études.

■ L'étude DAPA-CKD

Enfin, la grande étude de l'année a été l'étude DAPA-CKD qui démontre que chez des patients ayant une insuffisance rénale avec protéinurie, avec ou sans diabète, la dapagliflozine diminue le risque d'aggravation de l'insuffisance rénale, diminue le risque d'événements CV majeurs et diminue la mortalité totale [19].

1. Protocole

L'étude DAPA-CKD a été un essai thérapeutique contrôlé, multicentrique, international, conduit en double aveugle contre placebo. Pour être inclus, les patients devaient avoir une insuffisance rénale définie par un DFG au moins égal ou supérieur à 25 et inférieur ou au plus égal à 75 mL/min/1,73 m², et un rapport albuminurie/créatinurie (RAC) au moins égal à 200 mais inférieur ou égal à 5 000 mg/g (22,6 à 565 mg/mmol). Ils pouvaient ou non avoir un diabète, mais pas de diabète de type 1, et devaient recevoir des IEC ou des ARA 2 aux doses préconisées dans les recommandations.

Ils ont été randomisés pour recevoir soit de la dapagliflozine à 10 mg par jour, soit l'équivalent placebo. Le critère primaire était composé d'événements principalement rénaux : diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV.

2. Résultats

L'étude a été arrêtée avant son terme, pour une efficacité démontrée du traitement. Le suivi médian a été de 2,4 ans.

En moyenne, à l'inclusion, les 4 304 patients étaient âgés de 61,8 ans, 67 % étaient des hommes, 67,5 % avaient un DT2, le DFG était à 43 mL/min/1,73 m², le RAC était à 950 mg/g et 97 % recevaient un bloqueur du système rénine-angiotensine.

Au terme du suivi, 197 patients du groupe traité ont eu un événement du critère primaire contre 312 dans le groupe contrôle, soit une réduction significative du risque de 49 % (HR : 0,61 ; IC 95 % : 0,51-0,72 ; p = 0,000000028). Le bénéfice a été homogène chez les patients diabé-

POINTS FORTS

Les points majeurs de l'actualité du diabète de type 2 en 2020 pour le cardiologue sont chronologiquement les suivants :

- En mars 2020, la FDA a émis un nouveau guide destiné à l'industrie et proposant de nouvelles règles pour l'enregistrement aux États-Unis d'un traitement antihyperglycémiant.
- À partir de mars 2020, de très nombreuses publications ont évalué les rapports entre l'épidémie de SARS-CoV-2 et le diabète (corrélation, modalités de prise en charge, facteurs favorisants, aggravants...).
- En avril 2020, pour la première fois, un inhibiteur de la SGLT-2 ou gliflozine, la dapagliflozine, est devenu accessible au remboursement en France, mais avec une restriction, la première prescription devant être faite par un spécialiste en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne.
- En juin 2020, les résultats de l'étude VERTIS-CV, étude de sécurité cardiovasculaire d'une gliflozine, l'ertugliflozine, ont été présentés lors du congrès virtuel de l'American Diabetes Association. Ces résultats ont été publiés en septembre 2020 dans le NJEM.
- En septembre 2020, les résultats de l'étude EMPEROR-Reduced évaluant l'empagliflozine chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et ceux de l'étude DAPA-CKD évaluant les effets de la dapagliflozine chez des patients ayant une insuffisance rénale et une protéinurie, que ces patients soient ou non diabétiques, ont été présentés lors du congrès virtuel de la Société européenne de cardiologie et publiés le même mois dans le NEJM.
- En novembre, la dapagliflozine a obtenu une indication européenne dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et peut être désormais aussi prescrite par les cardiologues chez les diabétiques de type 2 ayant une insuffisance cardiaque.

tiques et non diabétiques, que le RAC ait été supérieur ou inférieur à 1 000 mg/g et que le DFG ait été inférieur ou supérieur à 45 mL/min/1,73 m².

Il y a eu une réduction significative des événements des trois critères secondaires : aggravation de l'insuffisance rénale ou mort de cause rénale (HR : 0,56 ; IC 95 % : 0,45-0,68 ; p < 0,0001), hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou décès CV (HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,55-0,92 ; p = 0,0089) et mortalité totale (HR : 0,69 ; IC 95 % : 0,53-0,88 ; p = 0,0035).

L'année cardiologique

3. Commentaires

Il s'agit de la première démonstration qu'un traitement peut d'emblée diminuer la mortalité totale chez des patients ayant une insuffisance rénale avec une protéinurie, que ces patients soient ou non diabétiques.

La synthèse 2020

En 2020, au terme de plusieurs études ayant évalué les gliflozines chez des patients ayant un DT2, il est possible de discuter de leur effet classe ou non, de leur effet potentiel dans certains sous-groupes de patients ou sur certains critères mais, quoi qu'il en soit, ces molécules exercent un effet globalement favorable avec notamment une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et une amélioration du pronostic rénal.

Ces molécules ont été mises à disposition pour leur effet de diminution de la glycémie et donc pour le traitement du DT2, mais l'ampleur du bénéfice apporté en matière de réduction du risque d'insuffisance cardiaque et d'amélioration du pronostic rénal a conduit à évaluer leur effet spécifique chez des patients ayant une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale, qu'ils aient ou non un diabète.

Les résultats très favorables obtenus dans ces études spécifiques, que les patients soient ou non diabétiques, font que le bénéfice des gliflozines est maintenant étendu aux patients ayant une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque à FEVG réduite qu'ils aient ou non un diabète. Leur statut dépasse maintenant largement le cadre du diabète de type 2.

Les études en cours nous indiqueront si les gliflozines sont aussi efficaces chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

BIBLIOGRAPHIE

- Food and Drug Administration. Type 2 diabetes mellitus: evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control: guidance for industry. March 2020 (www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry). DOI: 10.1056/NEJMp2004889
- Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration [Docket No. FDA-2019-N-6084]. Type 2 diabetes mellitus: evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control; draft guidance for industry. *Federal Register*, 2020;85: 13903-13905.
- CHONG WH, YANOFF LB, ANDRACA-CARRERA E *et al.* Assessing the safety of glucose-lowering drugs - A new focus for the FDA. *N Eng J Med*, 2020;383: 1199-1202.
- BORNSTEIN SR, RUBINO F, KHUNTI K *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:546-550.
- SACKS LJ, PHAM CT, FLEMING N *et al.* Considerations for people with diabetes during the Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020;166:1-10.
- MUNIYAPPA R, GUBBI S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020;318:E736-E741.
- SHANG L, SHAO M, GUO Q *et al.* Diabetes mellitus is associated with severe infection and mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*, 2020;51: 700-709.
- HUANG I, LIM MA, PRANATA R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*, 2020;14:395-403.
- Müller-Wieland D, Marx M, Dreher M *et al.* COVID-19 and cardiovascular comorbidities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020. DOI: 10.1055/a-1269-1405.
- CARIOU B, HADJADJ S, WARGNY M *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*, 2020;63:1500-1515.
- CANNON CP, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S *et al.* Cardiovascular outcomes with Ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383:1425-1435.
- COSENTINO F, CANNON CP, CHERNEY DZI *et al.* Efficacy of Ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: Results of the VERTIS CV trial. *Circulation*, 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
- FEDIUK D, MANDEMA J, SWEENEY K *et al.* Comparative efficacy of Ertugliflozin (ERTU) vs. other sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i): Model-Based Meta-Analysis (MBMA) of HbA1c lowering. *Diabetes*, 2019;68.
- MCGUIRE DK, SHIH WJ, COSENTINO F *et al.* Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2020:e204511.
- OKUNRINTEMI V, MISHRIKY BM, POWELL JR *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*, 2020. DOI: 10.1111/dom.14211.
- NEUEN BL, ARNOTT C, PERKOVIC V *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab*, 2020. DOI: 10.1111/dom.14226.
- PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
- ZANNAD F, FERREIRA JP, POCOCK SJ *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
- HEERSPINK HJL, STEFÁNSSON BV, CORREA-ROTTER R *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2020;383:1436-1446.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer Pharma, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier; honoraires pour conseils : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Novo Nordisk.

L'année cardiologique

Quoi de neuf en imagerie cardiovasculaire ?

L'imagerie cardiovasculaire multimodale est en plein développement ces dernières années à travers les dernières recommandations, dans les articles de recherche récemment publiés et surtout dans notre pratique quotidienne.

Selon un sondage récent réalisé par le Collège des Cardiologues en Formation (CCF, le groupe des jeunes de la Société Française de Cardiologie), l'imagerie cardiovasculaire multimodale serait la spécialité la plus désirée par nos jeunes collègues, devant la cardiologie interventionnelle ou la rythmologie. Ainsi, cet attrait pour l'imagerie cardiovasculaire s'explique notamment par son rôle de plus en plus important pour stratifier le risque de nos patients et pour ensuite adapter au mieux notre prise en charge !

L'imagerie est au cœur de ce que nos amis anglo-saxons appellent le “*decision making*” et nous allons revenir ensemble sur les nouveautés de cette discipline en 2020.

IRM cardiaque

1. Recommandations ESC 2020 : IRM cardiaque systématique pour l'évaluation des MINOCA (classe I)

Incontestablement, le temps fort de cette année 2020 pour l'IRM cardiaque est cette recommandation ESC 2020 dédiée aux syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du ST (NSTEMI). Elle fait progresser l'IRM cardiaque avec une “**indication systématique d'IRM cardiaque pour tous les patients avec MINOCA sans cause évidente**” (classe IB) [1].

Mais, pour comprendre tout l'enjeu de cette recommandation, il est important de rappeler au préalable à quoi correspond un MINOCA, concept assez récent dans la littérature. En effet, MINOCA signifie *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*, littéralement “infarctus du myocarde à coronaires saines”. Cependant, dans la littérature et dans ces recommandations, la définition de MINOCA est en réalité plus subtile car elle équivaut à un diagnostic transitoire posé chez un patient ayant un tableau compatible de syndrome coronaire aigu mais sans sténose coronaire significative à la coronarographie [2]. Ainsi, comme l'évoquent certains experts, il s'agit plutôt d'un “*diagnostic in progress*” (en cours d'évaluation) que d'un diagnostic final.

Devant un patient présentant un MINOCA, les trois principaux diagnostics étiologiques que l'on pourra évoquer seront : la myocardite, l'infarctus à coronaires saines ou le syndrome de Tako-tsubo [2]. Les recommandations de l'ESC exigent maintenant une IRM cardiaque systématique car, dans ces trois cas, le seul examen capable de faire le diagnostic final est l'IRM cardiaque ! En effet, il est important de rappeler que les conséquences en termes de prise en charge de ces diagnostics portés par l'IRM sont majeures : évaluation et prévention du risque rythmique en cas de myocardite ; bilan étiologique d'une thrombophilie ou maladie auto-immune avec parfois indication à une anticoagulation orale à vie, en cas d'infarctus à coronaires saines ; ou encore suivi rapproché d'un patient à risque de récurrence en cas de syndrome de Tako-tsubo.



T. PEZEL¹, J. GAROT²

¹ Département d'imagerie cardiovasculaire, Johns Hopkins Hospital, BALTIMORE, ÉTATS-UNIS.

² Institut Cardiovasculaire Paris Sud, MASSY.

Enfin, il est possible d'aller encore plus loin dans la technique IRM au profit du patient avec le développement de nouvelles séquences IRM de plus en plus sensibles, utiles pour le diagnostic des petits infarctus à coronaires saines par exemple. Ainsi, on peut citer l'article très récemment publié par l'équipe bordelaise du Pr Hubert Cochet évaluant l'intérêt d'une nouvelle séquence de réhaussement tardif haute résolution 3D [3]. Dans cette étude évaluant 229 patients avec MINOCA ayant un résultat d'IRM standard “normal” ou “non concluant”, l'utilisation de cette nouvelle séquence IRM a permis de modifier le diagnostic final dans 26 % des cas (**fig. 1**) ! Ce résultat impressionnant et très prometteur est à contrebalancer avec une durée d'acquisition de la séquence plus longue (environ 10 minutes comparé à 3 à 6 minutes pour la séquence d'IRM conventionnelle).

2. Excellente valeur pronostique à long terme et meilleur rapport coût/efficacité de l'IRM de stress pour le dépistage de la maladie coronaire

Cette année 2020 est aussi marquée par la publication d'une série d'études de grande qualité, issues du registre américain SPINS, évaluant la valeur pronostique et le rapport coût/efficacité de l'IRM de stress chez 2 349 patients avec douleur

L'année cardiologique

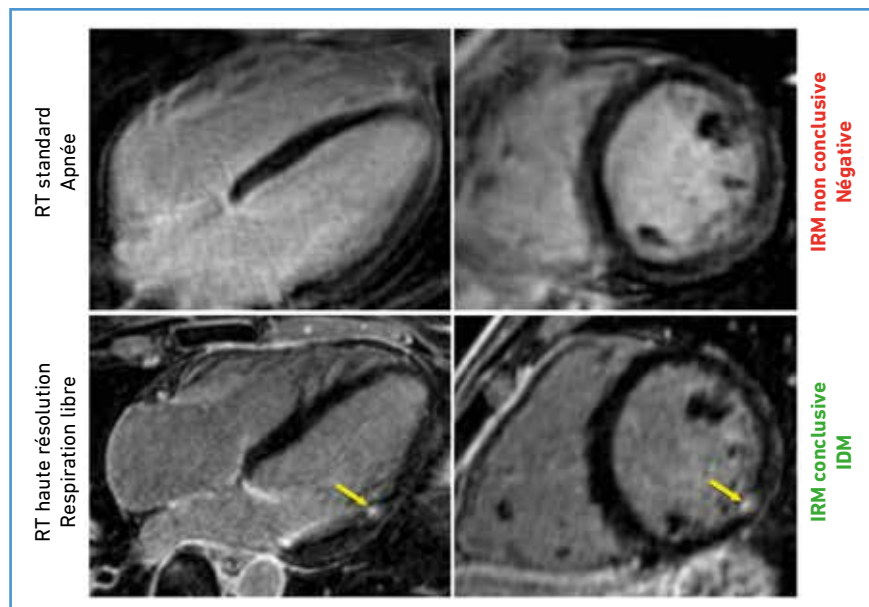


Fig. 1 : Exemple d'un patient avec un diagnostic de MINOCA évalué avec une séquence standard de rehaussement tardif (panel du haut) et une séquence 3D haute résolution de rehaussement tardif (panel du bas) (courtoisie Pr Hubert Cochet, CHU/IHU de Bordeaux). Dans cet exemple issu de la cohorte bordelaise [3], on peut observer que la séquence de rehaussement tardif standard est strictement normale (panel du haut), alors que la séquence 3D haute résolution permet de mettre en évidence la présence d'un infarctus à coronaires saines inféro-latéral par un rehaussement tardif punctiforme sous-endocardique (flèches jaunes, panel du bas).

thoracique au sein de 13 centres [4]. Ainsi, Kwong *et al.* ont montré qu'une stratégie diagnostique reposant sur l'IRM de stress offrait une excellente valeur prédictive négative en l'absence de présence d'une ischémie inducible avec un taux annuel d'événements cardiovasculaires < 1 % [4].

Sur le plan coût/efficacité, une étude ancillaire de SPINS a montré que les patients évalués par IRM de stress présentaient un coût moyen plus bas lors du suivi, comparé à une autre stratégie non invasive par imagerie nucléaire ou comparé à une stratégie invasive avec coronarographie d'emblée [5].

Dans une autre étude issue du registre SPINS, Antiochos *et al.* ont montré que la découverte d'un infarctus non connu lors de l'IRM cardiaque avait exactement la même valeur pronostique qu'un infarctus du myocarde connu et traité [6] (fig. 2). De plus, cette valeur pronostique similaire de l'infarctus, qu'il soit connu ou inconnu, restait significative

de façon indépendante après ajustement sur de nombreux facteurs incluant la présence d'une ischémie myocardique lors du stress. Cela renforce le message que la découverte fortuite d'un infarctus du myocarde lors d'un examen d'IRM

doit entraîner les mêmes mesures de prise en charge que pour un patient qui aurait fait un infarctus du myocarde symptomatique.

Enfin, d'autres équipes ont montré une valeur pronostique de l'IRM de stress importante dans certaines populations très particulières du quotidien comme les patients très âgés > 75 ans sans maladie coronaire connue [7] ou chez les insuffisants cardiaques avec une FEVG réduite < 40 % parfois difficile à évaluer [8].

3. L'IRM cardiaque de demain sera aussi interventionnelle !

Le principe de l'IRM interventionnelle est d'utiliser l'IRM cardiaque pour guider certains gestes invasifs comme le cathétérisme cardiaque droit ou encore l'ablation de flutter, de fibrillation auriculaire ou de tachycardie ventriculaire [9]. L'intérêt pour le patient est avant tout de supprimer le risque d'exposition aux rayons, mais surtout de visualiser et cibler précisément le substrat à ablater et de contrôler l'efficacité du geste d'ablation. En effet, l'IRM offre des mesures précises de la fonction cardiaque, des volumes, ainsi qu'une excellente caractérisation du tissu myocardique permet-

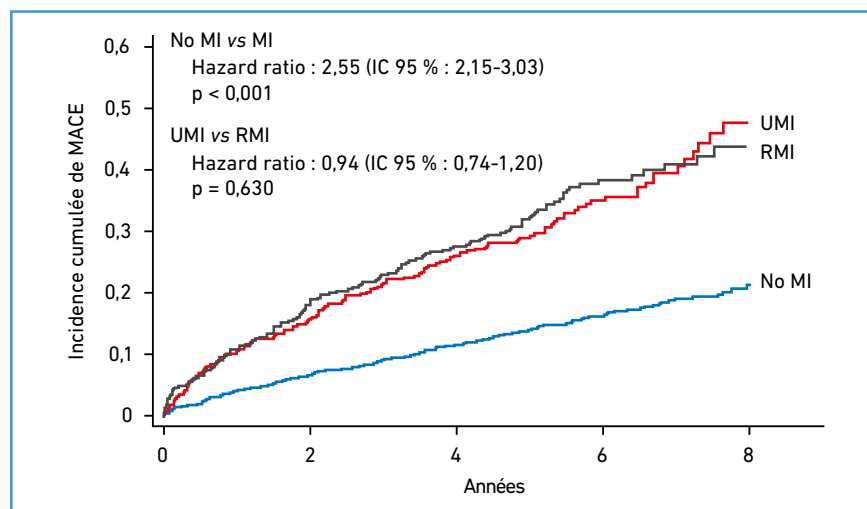


Fig. 2 : Courbes de survie de Kaplan-Meier comparant les patients sans infarctus ("No MI"), avec un infarctus non connu de découverte fortuite ("UMI") et les infarctus connus (RMI) (d'après Antiochos *et al.* [6]). La valeur prédictive d'un infarctus du myocarde est similaire sur la survenue des MACE (mortalité cardiovasculaire ou récurrence d'un infarctus du myocarde) que cet infarctus soit connu ou de découverte fortuite ($p = 0,63$).

tant d'identifier précisément l'œdème et la nécrose myocardiques créés par l'ablation, offrant une "vérification tissulaire" du geste d'ablation [10].

Cependant, si toute cette théorie de l'IRM interventionnelle semble très attractive, il existe diverses contraintes techniques à sa mise en place : à commencer par l'obtention d'un **matériel IRM compatible**, avec un coût aujourd'hui encore très élevé [10].

Les progrès de la technologie et la volonté des grandes équipes internationales travaillant sur le sujet permettront probablement dans un avenir proche de proposer cette technique plus largement

afin d'améliorer encore davantage l'efficacité des techniques de cardiologie interventionnelle.

4. Place de l'IRM cardiaque dans l'évaluation des lésions chroniques de la COVID-19

Nous vivons actuellement une période de pandémie, au cours de laquelle l'IRM cardiaque a d'abord joué un **rôle clé dans le diagnostic de myocardite à COVID-19** à la phase aiguë de la maladie [11] (**fig. 3**). Puis, l'IRM cardiaque joue aujourd'hui un rôle dans **l'évaluation chronique des patients après une infection à SARS-CoV-2**. En effet, une étude alle-

mande récemment publiée dans *JAMA Cardiology* a montré, chez 100 patients avec antécédent récent de COVID-19, la persistance de lésions cardiaques dans 78 % des cas et d'une inflammation persistante dans 60 % des cas, et cela indépendamment de la gravité initiale de la maladie ou du délai à partir du diagnostic initial [12]. Cependant, ces résultats doivent être pris avec précaution au moment de la lecture de cet article, car l'IRM cardiaque était réalisée seulement 1 mois environ après le diagnostic de COVID-19. Autrement dit, cette évaluation était réalisée une semaine, au mieux une quinzaine de jours, après la guérison des patients et donc probablement

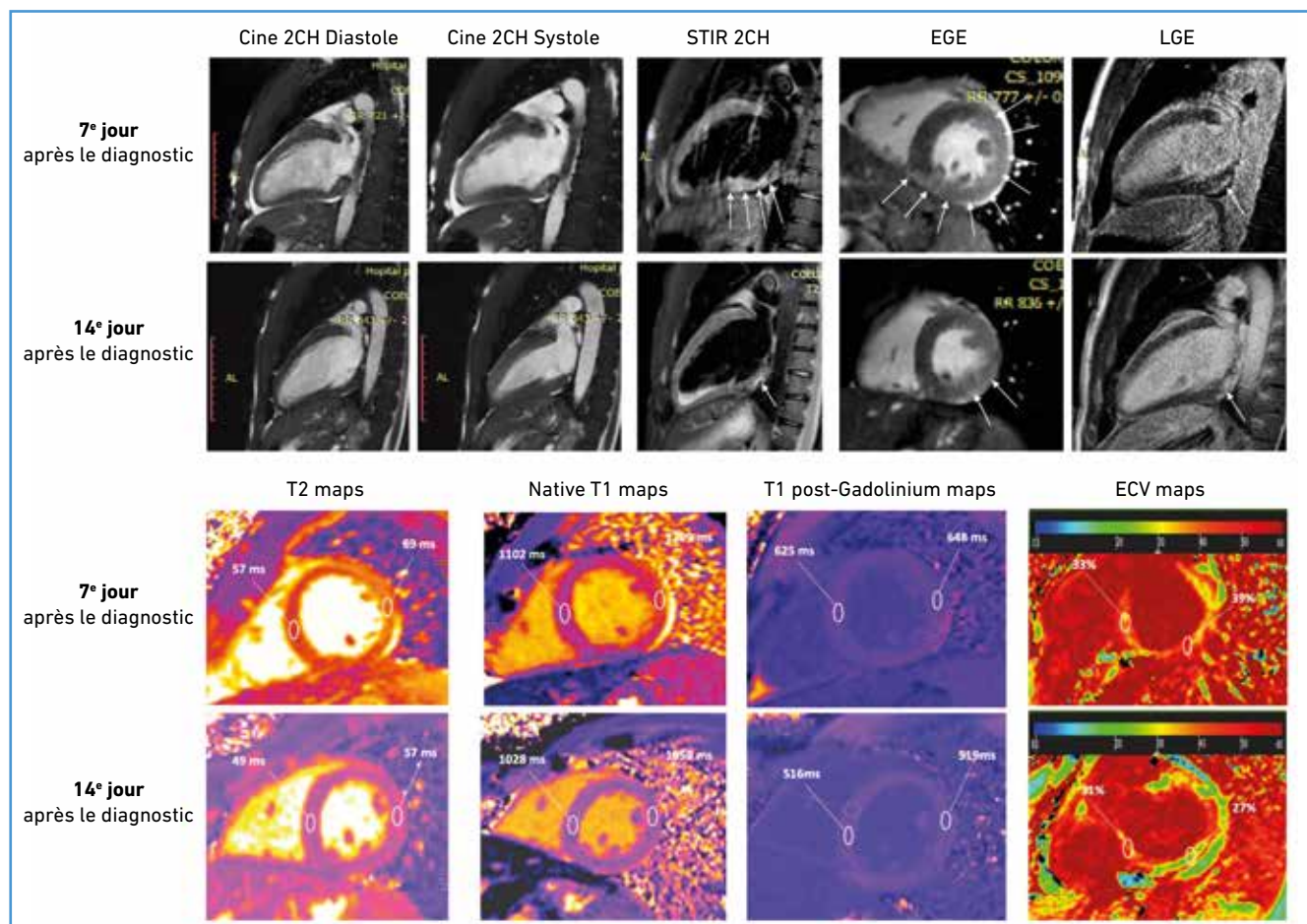


Fig. 3 : Patient de 18 ans avec myocardite fulminante à COVID-19 compliquée d'une altération sévère de la FEVG (7^e jour, **panels du haut**) et qui a présenté une récupération complète en 1 semaine (14^e jour, **panels du bas**) (d'après Garot *et al.* [11]). Sur la première IRM cardiaque réalisée au 7^e jour, on note la présence d'un œdème myocardique visible sur les séquences de rehaussement tardif et de STIR (**flèches blanches, panel du haut**), associée à une augmentation du T1 mapping natif et du volume extracellulaire (ECV). Lors de la seconde IRM réalisée au 14^e jour, on décrit une diminution importante de l'ensemble des signes IRM d'activité de la myocardite (régression de l'œdème en STIR, mais persistance du rehaussement tardif) avec une normalisation de la FEVG.

L'année cardiologique

pas avec assez à distance pour parler de lésions chroniques. Des études complémentaires devront être réalisées.

5. Le coup de tonnerre dans le monde de l'imagerie en 2020 : rétractation de deux papiers du JACC pour falsification de données !

Nous avons déjà parlé de ces deux articles dans des numéros précédents et il nous semblait donc capital de revenir sur cette controverse majeure. En effet, l'équipe d'Oxford (Grande-Bretagne) a présenté depuis 2018 plusieurs articles sur la notion de "T1 mapping réalisé sous stress" permettant la distinction entre maladie microvasculaire et maladie coronaire obstructive. Les résultats plus que spectaculaires (*presque trop beaux*) avaient soulevé de nombreuses questions au sein de notre communauté.

Début septembre 2020, le *JACC* met probablement fin à cette discussion en annonçant la **rétractation de deux articles princeps** [13, 14] et d'un **éditorial** [15] publiés par la même équipe sur ce sujet. La raison évoquée est la falsification de figures IRM et des résultats, ainsi que la falsification des analyses statistiques entre les groupes. La notion de T1 mapping sous stress est donc plus que remise en question et des études ultérieures devront être réalisées pour trancher enfin cette problématique.

6. IRM cardiaque de perfusion quantitative

Le T1 mapping au stress semble donc plus que mal en point, mais rassurons-nous car une autre technique en cours de développement depuis des années au sein de différentes équipes se propose aussi de distinguer "maladie microvasculaire" et "maladie coronaire obstructive". Cette technique, c'est l'IRM cardiaque de perfusion quantitative !

Décrite depuis longtemps comme un outil de diagnostic de la maladie coronaire obstructive, l'IRM cardiaque de per-

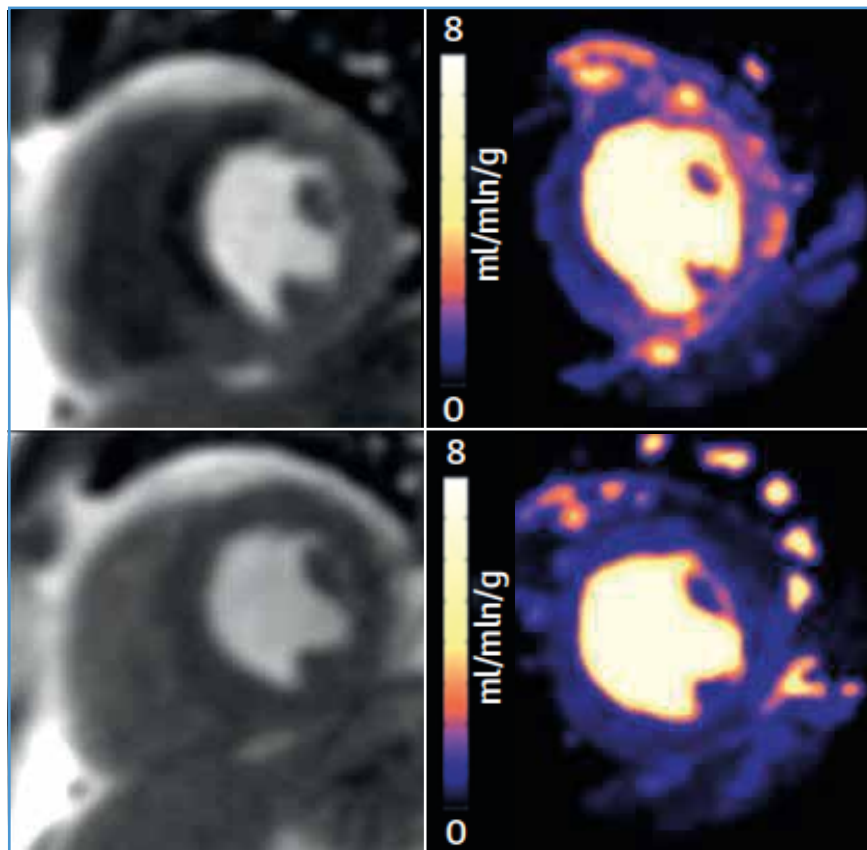


Fig. 4 : Exemple de cartographie quantitative de perfusion avec flux de perfusion myocardique (*myocardial blood flow – MBF*) (Courtoisie Pr. Peter Kellman, National Institute of Health, États-Unis). Image de perfusion myocardique traditionnelle (**image de gauche**) et cartographie quantitative de perfusion par MBF (**image de droite**) avec sur le panel du haut, un patient présentant un défaut de perfusion myocardique septal, et sur le **panel du bas** un patient sain.

sion "semi-quantitative" après injection d'un vasodilatateur permet de révéler une sténose coronaire significative. En effet, le principe est de détecter visuellement un défaut sous-endocardique de perfusion lors de l'injection du gadolinium. Cependant, cette technique ne permet pas d'évaluer les anomalies de la microcirculation coronaire, notamment chez les patients diabétiques et/ou hypertendus.

Et c'est justement là que l'IRM de perfusion "quantitative" nous offre la possibilité d'aller encore plus loin en proposant une véritable **cartographie quantitative de perfusion** [16] (**fig. 4**). Ainsi, cette nouvelle approche en cours de validation sur de grandes études internationales, pourrait nous permettre d'imaginer dépasser les limites de la perfusion semi-quantitative évoquées plus haut.

Lorsque l'on connaît la place nouvelle de "l'angor microvasculaire" dans les dernières recommandations de l'ESC 2019, on peut imaginer un développement important de cette technique non invasive permettant la détection des anomalies de la microcirculation coronaire de façon robuste [17].

Scanner cardiaque

1. Les recommandations ESC 2019 sur la place du coroscaner dans l'angor stable

Le coroscaner prend une place de plus en plus importante dans les dernières recommandations ESC pour le diagnostic de maladie coronaire chronique (**tableau I**) [18]. En effet, les recomman-

Recommandations ESC 2019 : coroscanner et angor stable	Classe
La réalisation d'un test d'ischémie non invasif ou d'un coroscanner est recommandée comme test initial pour diagnostiquer la maladie coronaire chez les patients symptomatiques chez lesquels le diagnostic de maladie coronaire ne peut être exclu par la seule évaluation clinique.	I
La réalisation d'un test d'ischémie non invasif est recommandée si le coroscanner montre la présence d'une sténose coronaire avec un retentissement fonctionnel incertain.	I
Le coroscanner doit être considéré comme une alternative à la coronarographie si un autre test d'ischémie non invasif est non concluant .	IIa
Le coroscanner n'est pas recommandé en cas de calcifications coronaires étendues , de fréquence cardiaque irrégulière , d' obésité sévère , d' incapacité à coopérer avec les commandes d'apnée ou toute autre condition rendant une bonne qualité d'image peu probable.	III

Tableau I : Place du coroscanner dans l'angor stable selon les recommandations ESC 2019 (traduit et adapté de Knuuti *et al.* [18]).

dations proposent de privilégier le coroscanner pour le bilan initial d'un patient symptomatique suspect de maladie coronaire chronique si :

- **probabilité faible de maladie coronaire** devant une douleur atypique chez un patient à faible risque cardiovasculaire (permet de potentialiser l'intérêt de l'excellente valeur prédictive négative du coroscanner) ;
- patient **sans antécédent de maladie coronaire** connu ;
- patient avec **de bons critères de qualité d'image** au scanner : mince, en rythme sinusal, coopérant avec une capacité à tenir l'apnée, pas d'antécédent de radiothérapie thoracique (risque de calcifications coronaires massives) ;

– **expertise locale en coroscanner** avec un volume important de patients et une bonne relation entre l'équipe de scanner et de coronarographie.

La **figure 5** rappelle la stratégie globale pour choisir entre coroscanner ou test d'ischémie non invasif chez un patient symptomatique avec suspicion de maladie coronaire.

2. Les recommandations ESC 2020 renforcent encore la place du coroscanner dans le syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du ST (SCA ST-)

Dans les dernières recommandations ESC 2020, le coroscanner est indiqué comme alternative à la coronarographie devant une suspicion de SCA ST- avec probabilité clinique faible à intermédiaire (classe I) [1].

Ainsi, cette nouvelle place du coroscanner combinée avec le rôle renforcé de la troponine ultra-sensible traduit l'objectif de ces nouvelles recommandations d'exclure le plus vite possible les patients à faible risque de maladie coronaire pour libérer les services d'urgences et de soins intensifs cardiologiques (**tableau II**).

3. Scanner de perfusion de stress

Le coroscanner cardiaque connaît une période de développement incroyable permettant d'associer des **performances toujours plus importantes**

Recommandations ESC 2020 : coroscanner et SCA ST-	Classe
Le coroscanner est recommandé comme alternative à la coronarographie pour exclure un SCA quand il y a un risque faible à intermédiaire de maladie coronaire et quand troponine ultra-sensible et/ou ECG de repos sont normaux ou non conclusifs.	I

Tableau II : Place du coroscanner dans le SCA ST- selon les recommandations ESC 2020 (traduit et adapté de Collet *et al.* [1]).

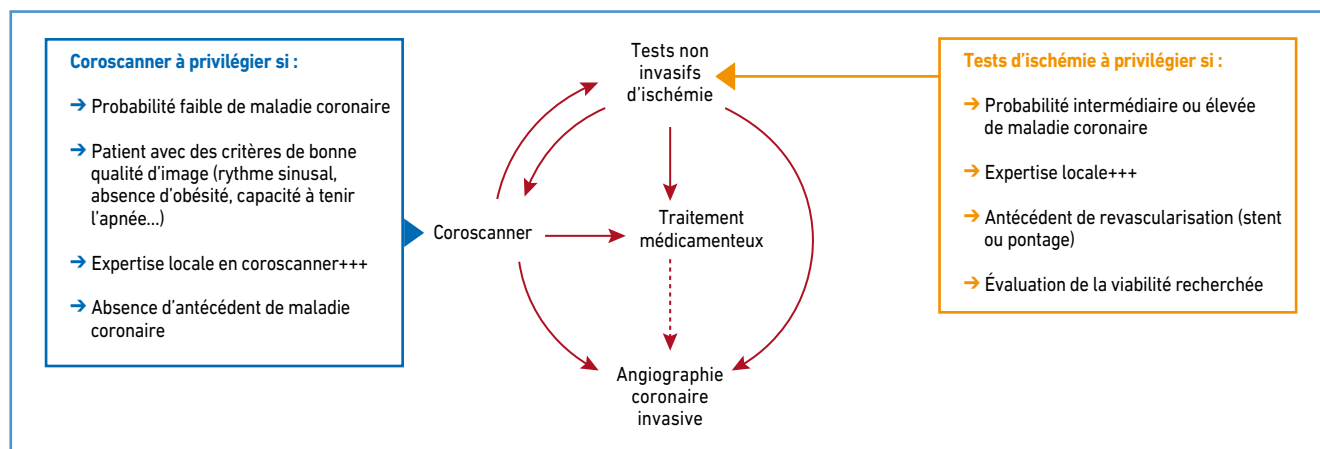


Fig. 5 : Synthèse de la stratégie diagnostique de maladie coronaire stable selon les recommandations ESC 2019 (traduit et adapté de Knuuti *et al.* [18]).

L'année cardiologique

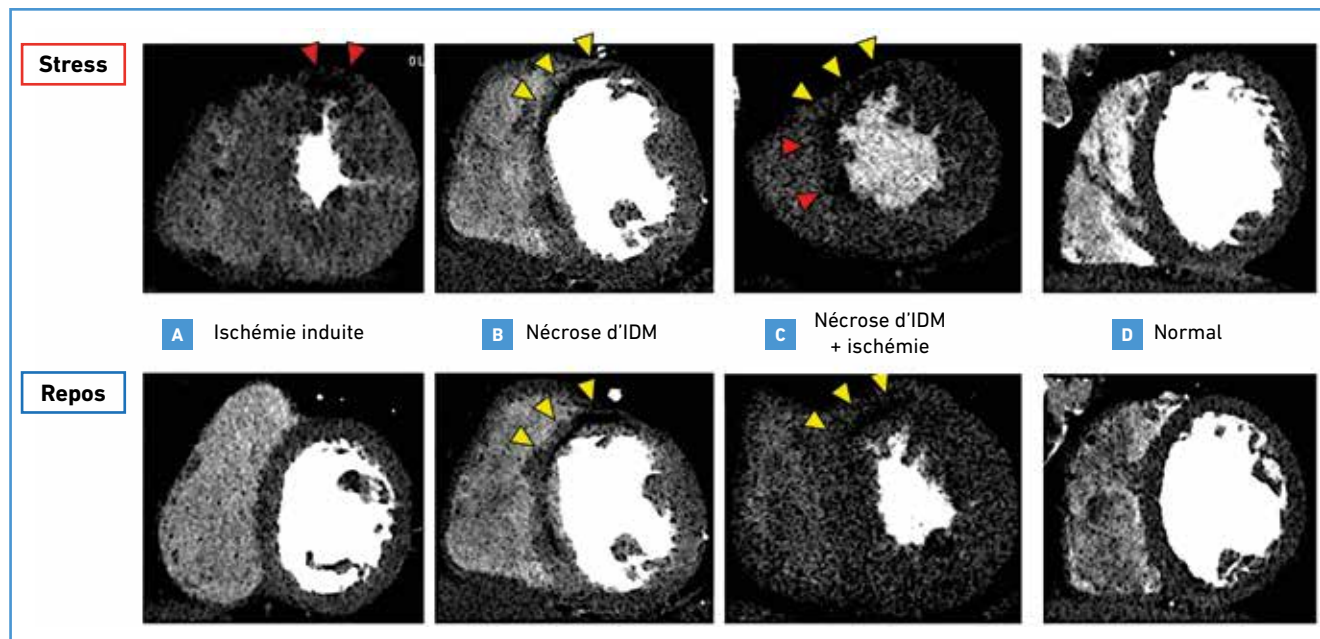


Fig. 6 : Sémiologie du scanner de perfusion au repos (**panel du bas**) et au stress après injection de vasodilatateur (**panel du haut**) (d'après S. Mushtak *et al.* [19]). **A :** Ischémie induite : hypoperfusion sous-endocardique antérieure (**têtes de flèche rouges**) sur l'acquisition de stress et aucune anomalie sur l'acquisition de repos. **B :** Nécrose d'infarctus du myocarde (IDM) : hypoperfusion sous-endocardique antéro-septale à l'identique au stress et au repos (**têtes de flèche jaunes**). **C :** Nécrose d'IDM avec ischémie péri-nécrotique : hypoperfusion sous-endocardique (voire transmurale) de la paroi antérieure présente au stress et à l'effort qui correspond à l'IDM (**têtes de flèche jaunes**) ; hypoperfusion sous-endocardique du septum présente uniquement au stress et pas au repos qui correspond à une ischémie surajoutée autour de l'IDM existant (**têtes de flèche rouges**). **D :** Normal : perfusion myocardique homogène sans anomalie de perfusion visible au repos et au stress.

tout en **réduisant de façon drastique la dose de radiations délivrée**. En effet, les améliorations permanentes des machines en termes de résolution spatiale et temporelle, permettent le développement de nouveaux outils très puissants comme le **scanner de perfusion de stress** ou la **FFR-CT**. Ainsi, au-delà du coroscaner traditionnel, les recommandations de l'ESC abordent l'existence de la possibilité du **scanner de stress** ± couplé avec la mesure d'une **FFR-CT**, suite à de récentes études de non-infériorité comparant la FFR-CT à la FFR invasive [18].

Le **scanner de perfusion** de stress réalisé après l'injection d'un vasodilatateur (adénosine, dipyridamole ou plus récemment régadénoson) permet d'obtenir des informations fonctionnelles. En effet, exactement comme l'IRM de stress, le scanner de stress permet de mettre en évidence un défaut de perfusion sous-endocardique sous vasodilatateur, traduisant une limite de réserve

coronaire que l'on peut assimiler à une ischémie myocardique induite [19]. L'intérêt est de pouvoir **associer les données anatomiques du coroscaner et les données fonctionnelles du scanner de perfusion de repos et de stress (fig. 6)**.

Une méta-analyse récente publiée par Sørgaard *et al.* incluant 1 188 patients à partir de 19 études a également montré que la performance diagnostique du scanner de perfusion était semblable à celles des autres imageries non invasives que sont l'IRM de stress et le PET-scanner comparé au test de référence par FFR invasive, avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 80 % [20].

4. FFR-CT

La FFR-CT est une technique utilisant des **algorithmes de traitement du signal en lien avec la physique de la mécanique des fluides appliquée aux images du coroscaner afin d'analyser quantitativement le flux coronaire** [21, 22].

En effet, le principe est d'obtenir une mesure proche de celle de la FFR traditionnelle mesurée de façon invasive.

Plusieurs études ont montré que la FFR-CT non invasive du scanner coronaire donne des résultats proches de la FFR traditionnelle communément utilisée en salle de cathétérisme [23]. Le but est de guider au mieux la revascularisation coronaire, en évitant d'être inutilement invasif, en adressant un patient en coronarographie pour une lésion non responsable de ses symptômes.

Cependant, le coroscaner standard n'est pas à laisser de côté. En effet, très récemment, l'étude multicentrique **CREDENCE** a montré chez 612 patients que les données anatomiques du coroscaner et l'analyse de la plaque (*spotty* calcification, remodelage positif de la plaque, *napkin ring sign* et présence de plaque à faible atténuation < 50 UH) était supérieure à l'imagerie fonctionnelle comprenant analyse de la perfu-

sion et FFR-CT pour le diagnostic de FFR < 0,80 comme *gold standard* [24].

Finalement, on pourrait imaginer coupler le coroscaner, le scanner de perfusion de stress et la FFR-CT dans un même examen. Cette double évaluation à la fois **morphologique et fonctionnelle au niveau de la coronaire et fonctionnelle au niveau de la perfusion du myocarde** pourrait permettre d'orienter au mieux les patients les plus complexes, comme les patients pluritronculaires ou pontés.

5. Place du scanner cardiovasculaire dans l'évaluation des patients COVID-19

Après avoir évoqué le rôle incontournable de l'IRM cardiaque pour l'évaluation de l'atteinte myocardique liée à la COVID-19, il est important d'évoquer le rôle du scanner selon les recommandations de la Société américaine de scanner cardiaque (Society of Cardiovascular Computed Tomography) [25].

Tout d'abord, il est primordial d'évoquer le rôle du scanner thoracique non injecté dans le diagnostic positif de COVID-19, avec des performances supérieures à celle de la RT-PCR comme cela a été montré notamment dans cette étude française menée par nos collègues radiologues [26]. De plus, le scanner thoracique injecté permet d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire devant tout état respiratoire grave sans atteinte pulmonaire sévère permettant d'expliquer la sévérité du tableau. En effet, la prévalence de l'embolie pulmonaire a été évaluée à 8,3 % des patients hospitalisés [27].

Par ailleurs, certaines études ont été très récemment publiées sur le **potentiel rôle du score calcique coronaire** dans la stratification du risque de sévérité de la COVID-19. En effet, Dillinger *et al.* ont montré que plus le score calcique évalué sur le scanner thoracique est élevé et plus le risque de ventilation mécanique, d'ECMO ou de décès est important [28].

Conclusion

Nous vivons une période d'innovation sans précédent dans le monde de l'imagerie cardiovasculaire multimodale, et tout particulièrement de l'IRM et du scanner cardiaques : véritables bras armés d'une cardiologie non invasive toujours plus précoce pour nos patients, tant sur le plan préventif que curatif.

À l'instar du diagnostic de maladie coronaire, on peut se demander si la coronarographie telle qu'on l'appréhende actuellement ne se limitera pas dans un futur proche uniquement aux gestes thérapeutiques d'angioplastie coronaire ou de remplacement valvulaire...

En effet, l'année dernière, les recommandations de l'ESC 2019 mettaient en avant le coroscaner et les tests d'ischémie non invasifs comme l'IRM de stress, pour la stratégie diagnostique de maladie coronaire chronique. Cette année, les recommandations ESC 2020 frappent fort en indiquant la réalisation d'une IRM cardiaque systématique pour tous les patients avec diagnostic de MINOCA avec une classe I.

À l'image de ces recommandations, l'imagerie multimodale, de plus en plus présente dans notre quotidien, joue un rôle de plus en plus crucial et décisif dans la prise de décision des cliniciens.

BIBLIOGRAPHIE

1. COLLET JP, THIELE H, BARBATO E *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2020 [online ahead of print].
2. PASUPATHY S, AIR T, DREYER RP *et al.* Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*, 2015;131:861-870.
3. LINTINGRE PF, NIVET H, CLÉMENT-GUINAUDEAU S *et al.* High-Resolution late gadolinium enhancement magnetic resonance for the diagnosis of myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:1135-1148.
4. KWONG RY, GE Y, STEEL K *et al.* Cardiac magnetic resonance stress perfusion imaging for evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:1741-1755.
5. GE Y, PANDYA A, STEEL K *et al.* Cost-effectiveness analysis of stress cardiovascular magnetic resonance imaging for stable chest pain syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:1505-1517.
6. ANTIOCHOS P, GE Y, STEEL K *et al.* Imaging of clinically unrecognized myocardial fibrosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:945-957.
7. PEZEL T, SANGUINETI F, KINNEL M *et al.* Prognostic value of dipyridamole stress perfusion cardiovascular magnetic resonance in elderly patients >75 years with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020 [online ahead of print].
8. PEZEL T, SANGUINETI F, KINNEL M *et al.* Safety and prognostic value of vasodilator stress cardiovascular magnetic resonance in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020;13:e010599.
9. KNIGHT DS, KOTCHA T, MARTINEZ-NAJARRO A *et al.* Cardiovascular magnetic resonance-guided right heart catheterization in a conventional CMR environment - predictors of procedure success and duration in pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019;21:57.
10. ROGERS T, LEDERMAN RJ. Interventional CMR: Clinical applications and future directions. *Curr Cardiol Rep*, 2015;17:31.
11. GAROT J, AMOUR J, PEZEL T *et al.* SARS-CoV-2 Fulminant myocarditis. *JACC Case Rep*, 2020;2:1342-1346.
12. PUNTMANN VO, CARERJ ML, WIETERS I *et al.* Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020;e203557.
13. LIU A, WIJESURENDRA RS, LIU JM *et al.* RETRACTED: Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:969-979.
14. LIU A, WIJESURENDRA RS, LIU JM *et al.* Gadolinium-free cardiac MR stress T1-mapping to distinguish epicardial from microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:957-968.

L'année cardiologique

15. KARAMITSOS TD. RETRACTED: Mapping the future of myocardial ischemia testing with cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:980-982.
16. KOTECHE T, MARTINEZ-NAHARRO A, BOLDRINI M *et al*. Automated pixel-wise quantitative myocardial perfusion mapping by CMR to detect obstructive coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction: validation against invasive coronary physiology. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019; 12: 1958-1969.
17. KNOTT KD, SERAPHIM A, AUGUSTO JB *et al*. The prognostic significance of quantitative myocardial perfusion: an artificial intelligence-based approach using perfusion mapping. *Circulation*, 2020;141:1282-1291.
18. KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A *et al*. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020;41:407-477.
19. MUSHTAQ S, CONTE E, PONTONE G *et al*. State-of-the-art-myocardial perfusion stress testing: Static CT perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020; 14:294-302.
20. SØRGAARD MH, KOFOED KF, LINDE JJ *et al*. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2016;10:450-457.
21. SCHMERMUND A, ECKERT J, SCHMIDT M *et al*. Coronary computed tomography angiography: a method coming of age. *Clin Res Cardiol*, 2018;107:40-48.
22. CHINNAIYAN KM, SAFIAN RD, GALLAGHER ML *et al*. Clinical use of CT-derived fractional flow reserve in the emergency department. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:452-461.
23. DRIESSEN RS, DANAD I, STUIJFZAND WJ *et al*. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:161-173.
24. STUIJFZAND WJ, VAN ROSENDAEL AR, LIN FY *et al*. Stress myocardial perfusion imaging vs coronary computed tomographic angiography for diagnosis of invasive vessel-specific coronary physiology: predictive modeling results from the Computed Tomographic Evaluation Of Atherosclerotic Determinants Of Myocardial Ischemia (CREDENCE) Trial. *JAMA Cardiol*, 2020;e203409.
25. CHOI AD, ABBARA S, BRANCH KR *et al*. Society of Cardiovascular Computed Tomography guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 pandemic Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020; 14: 101-104.
26. HERPE G, LEDERLIN M, NAUDIN M *et al*. Efficacy of chest CT for COVID-19 pneumonia in France. *Radiology*, 2020; 202568.
27. FAUVEL C, WEIZMAN O, TRIMAILLE A *et al*. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*, 2020;41:3058-3068.
28. DILLINGER J-G, BENMESSAOUD FA, PEZEL T *et al*. Coronary artery calcification and complications in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:2468-2470.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans les valvulopathies ?

Au cours de cette année si particulière sur le plan sanitaire, la prise en charge des valvulopathies, comme celle de toutes les autres pathologies, a été sérieusement compliquée par la pandémie, avec des retards aux conséquences parfois catastrophiques [1]. Aucune nouveauté majeure n'a été observée, mais de nombreuses études ancillaires de grands essais et registres sont venues confirmer et compléter les résultats des articles princeps, dans l'attente des prochaines recommandations européennes prévues en 2021.

Valve aortique/TAVI

1. Le choix des prothèses TAVI

>>> L'étude française menée à partir du registre France-TAVI a comparé par score de propension 3 910 patients traités par prothèse déployée par ballon (Edwards) et 3 910 par prothèse auto-déployée (Medtronic) [2]. Le critère primaire de jugement (fuite périprothétique au moins moyenne et/ou mortalité hospitalière) a été observé plus souvent dans le groupe prothèse auto-déployée (11,0 % ; RR : 1,68 ; IC 95 % : 1,46-1,91 ; $p < 0,001$), de même que chacune des 2 composantes de ce critère. La mortalité à 2 ans a été de 29,8 % dans le groupe prothèse auto-déployée, contre 26,6 % dans le groupe prothèse déployée par ballon ($p = 0,003$). Pour les auteurs, cette étude non randomisée suggère donc une supériorité des prothèses déployées par ballon sur les prothèses auto-déployées dans la survenue de fuites périprothétiques et des décès hospitaliers et à 2 ans. Mais une étude

randomisée est nécessaire pour confirmer ce résultat.

>>> L'étude randomisée SOLVE-TAVI a justement comparé 447 patients traités par une prothèse Evolut R (Medtronic) ou une SAPIEN 3 (Edwards) [3]. Il s'agit d'une étude d'équivalence. Le critère primaire de jugement (mortalité toutes causes, AVC, fuite prothétique au moins moyenne, pacemaker à J30) est survenu chez 28,4 % des patients du groupe Evolut R et 26,1 % de ceux du groupe SAPIEN 3, remplissant le critère d'équivalence préspecifié (p équivalence = 0,04). Toutes les autres composantes du critère de jugement remplissaient également le critère d'équivalence, sauf le taux de pacemakers (23,0 % vs 19,2 % ; p équivalence = 0,06) (fig. 1). Les auteurs concluent raisonnablement que les



D. HIMBERT

CHU Bichat – Claude Bernard, AP-HP, PARIS.

prothèses de dernières générations ont la même efficacité et peuvent être utilisées avec sécurité chez la majorité des patients, les caractéristiques anatomiques de ces derniers pouvant cependant faire privilégier l'une par rapport à l'autre.

2. Durabilité des prothèses TAVI

La durabilité de la valve SAPIEN XT a été évaluée sur la population à risque intermédiaire de l'étude PARTNER 2,

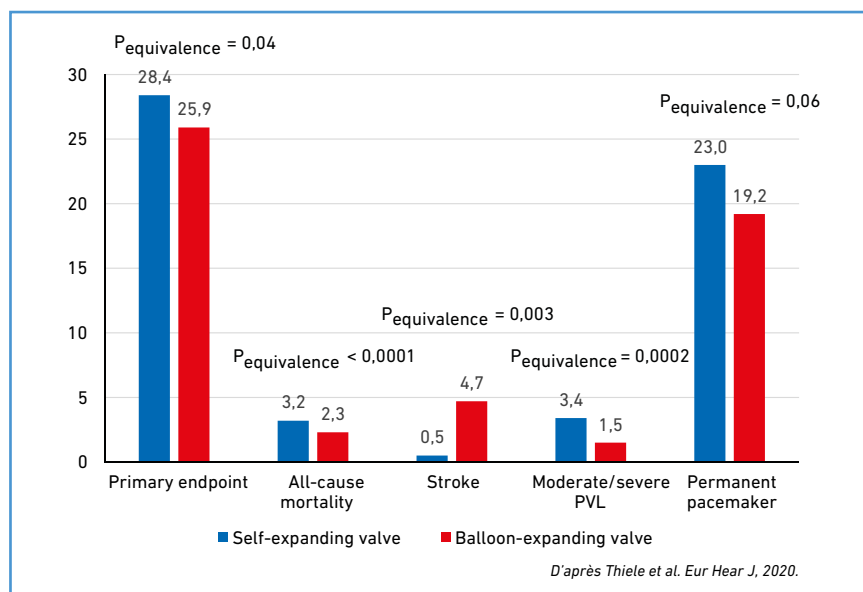


Fig. 1 : Principaux résultats de l'étude SOLVE-TAVI comparant prothèses auto-déployées et déployées par ballon.

L'année cardiologique

avec un critère de jugement principal combinant décès de toutes causes et AVC invalidants [4]. À 5 ans, aucune différence sur ce critère n'a été observée entre les patients traités par TAVI et chirurgie (47,9 % vs 43,4 % ; $p = 0,21$). En revanche, plus de patients du groupe TAVI avaient une fuite périprothétique au moins minime (33,3 % vs 6,3 %). De même, les réhospitalisations y étaient plus fréquentes que dans le groupe chirurgie (33,3 % vs 25,2 %), ainsi que les réinterventions (3,2 % vs 0,8 %). Les améliorations fonctionnelles à 5 ans étaient identiques dans les 2 groupes.

La durabilité de la CoreValve a été évaluée sur 990 patients implantés entre 2007 et 2011 [5]. La durée médiane du suivi a été de 4,4 ans et la durée maximale de 11 ans. La courbe de Kaplan-Meier montre une mortalité de 78,3 % à 8 ans. 79,3 % des survivants étaient en classes NYHA $\leq$ II à 8 ans. Le gradient transprothétique moyen est resté stable (9 ± 4 mmHg à la sortie, 9 ± 5 mmHg à 8 ans). Le taux de fuites périprothétiques est resté stable sur l'analyse païrée ≥ 5 ans. L'incidence cumulée des détériorations structurelles valvulaires moyennes et sévères à 8 ans était respectivement de 3,0 % et de 1,6 % et celle des défaillances de bioprothèses de 2,5 %.

L'ensemble de ces données portant sur des valves d'anciennes générations est donc très rassurant, tant pour les prothèses déployées par ballons que pour celles auto-déployées. On peut penser que les prothèses de dernières générations feront au moins aussi bien que leurs aînées.

3. Anticoagulation/thrombose des prothèses TAVI

Cette question reste débattue, avec des implications cliniques importantes. Trois études randomisées ont porté sur les stratégies d'anticoagulation après TAVI :

>>> La première, POPular TAVI Cohorte A, a évalué l'indication du clopidogrel chez les patients nécessitant par ailleurs une

anticoagulation orale [6]. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, l'un recevant en plus du clopidogrel pendant 3 mois, l'autre ne recevant que l'anticoagulation orale. Le critère primaire de jugement comportait les saignements toutes causes et les saignements non liés à la procédure sur 12 mois. Un saignement est survenu chez 21,7 % des patients du groupe anticoagulation seule et 34,6 % de ceux du groupe anticoagulation + clopidogrel ($p = 0,01$). La plupart des saignements étaient situés au site d'accès du TAVI. Des saignements non liés à la procédure sont survenus chez 21,7 % et 34 % des patients, respectivement. **L'adjonction de clopidogrel à une anticoagulation orale augmente donc le risque de saignement après TAVI et ne doit pas être proposée.**

>>> La deuxième, l'étude POPular TAVI EU Cohorte B, publiée simultanément à sa présentation au congrès de l'ESC [8], a randomisé 665 patients pour recevoir de l'aspirine seule ou associée au clopidogrel pendant 3 mois en post-TAVI. Un saignement est survenu chez 15,1 % des patients du groupe aspirine seule et 26,6 % du groupe aspirine + clopidogrel (RR : 0,57 ; IC 95 % : 0,42-0,77 ; $p = 0,001$). Des saignements non liés à la procédure sont survenus chez 15,1 % et 24,9 % des patients, respectivement (RR : 0,61 ; IC 95 % : 0,44-0,83 ; $p = 0,005$). Le premier critère secondaire de jugement (décès cardiovasculaires, saignement non lié à la procédure, AVC ou infarctus du myocarde à 1 an) est survenu chez 23,0 % et 31,1 % des patients, respectivement ($p < 0,001$ pour la non-infériorité et $p = 0,004$ pour la supériorité). Le deuxième critère secondaire de jugement (décès cardiovasculaire, AVC ischémique, ou infarctus du myocarde à 1 an) est survenu chez 9,7 % et 9,9 % des patients, respectivement ($p = 0,004$ pour la non-infériorité et $p = 0,93$ pour la supériorité). **En conclusion, l'incidence des accidents hémorragiques isolés ou associés à des accidents thromboemboliques est plus faible chez les patients traités par aspirine seule que chez ceux**

traités par aspirine + clopidogrel pendant 3 mois en post-TAVI.

>>> La troisième, l'étude GALILEO, a porté sur l'indication du rivaroxaban en alternative aux antiagrégants plaquettaires chez les patients n'ayant pas d'indication autre à une anticoagulation [7]. 1 644 patients ont été randomisés en 2 groupes : rivaroxaban 10 mg/j (+ aspirine pendant 3 mois) et aspirine 75 à 100 mg/j (+ clopidogrel pendant 3 mois). Au terme d'un suivi moyen de 17 mois, le critère primaire de jugement (décès ou accident thromboembolique) est survenu chez 105 patients du groupe rivaroxaban et 78 du groupe aspirine ($p = 0,04$). Des saignements majeurs, invalidants ou menaçant le pronostic vital, sont survenus chez 56 et 31 patients, respectivement ($p = 0,08$). 64 décès sont survenus dans le groupe rivaroxaban et 38 dans le groupe aspirine. **Le rivaroxaban est donc associé à un excès de mortalité, d'accidents thromboemboliques et hémorragiques par rapport à l'aspirine après TAVI chez les patients n'ayant pas d'indication à une anticoagulation orale.**

>>> Deux autres études ancillaires des essais randomisés sur le faible risque ont analysé les thromboses infracliniques des prothèses au scanner :

– la sous-étude de PARTNER 3 a montré la survenue de HALT (*hypoattenuated leaflet thickening*), stigmates de thrombose infraclinique, dans 10 % des cas à 30 jours et jusqu'à 24 % à 1 an [9]. La résolution spontanée à 1 an des HALT observés à 30 jours est survenue dans 54 % des cas, alors que l'apparition de nouveaux cas a été observée chez 21 % des patients. Les HALT étaient plus fréquents sur les prothèses percutanées que chirurgicales à 30 jours (13 % vs 5 % ; $p = 0,03$), mais pas à 1 an (28 % vs 20 % ; $p = 0,19$) (fig. 2). La présence de HALT n'a pas modifié les gradients moyens à 30 jours ou 1 an. Mais les patients ayant des HALT à 30 jours et 1 an avaient des gradients plus élevés que ceux n'en ayant ni à 30 jours ni à 1 an ($17,8 \pm 2,2$ mmHg vs

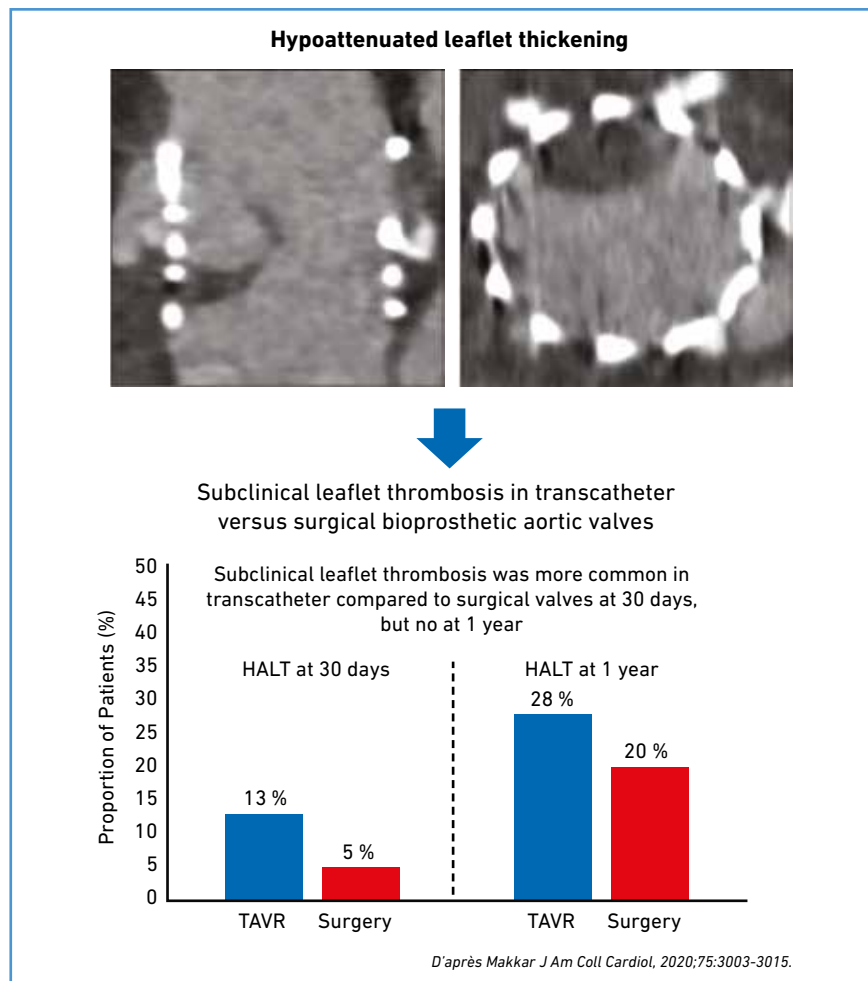


Fig. 2 : Sous-étude scanner de PARTNER 3. Thromboses infra-cliniques (HALT : *hypoattenuated leaflet thickening*) 30 jours et 1 an après TAVI ou chirurgie.

12,7 ± 0,3 mmHg; $p = 0,04$). **L'impact des HALT sur les complications thrombo-emboliques et la détérioration valvulaire structurelle reste inconnu ;**

– la sous-étude de l'étude Evolut LOW-RISK a montré la survenue de HALT à 30 jours chez 17,3 % des patients après TAVI et 16,5 % après chirurgie [10]. Une diminution de mobilité des feuillets était observée chez 14,6 % des patients après TAVI et 14,3 % après chirurgie. À 1 an, la fréquence des HALT était de 30,9 % après TAVI et de 28,4 % après chirurgie et celle des diminutions de mobilité des feuillets de 31,0 % après TAVI et de 27,0 % après chirurgie. L'hémodynamique des prothèses n'était influencée ni par la présence ni par la

sévérité des HALT ou la diminution de mobilité des feuillets. Cette étude confirme donc **la fréquence et le caractère dynamique des thromboses infra-cliniques des prothèses percutanées et chirurgicales, et leur absence d'impact sur l'hémodynamique valvulaire.**

4. TAVI et myocarde

>>> Sur 1434 patients inclus dans les différentes études et registres PARTNER, la relation entre la régression de l'HVG et le pronostic après TAVI a été analysée [11]. Après ajustement, une association entre le degré de régression de l'HVG et la mortalité toutes causes à 1 an a été observée. La persistance d'une HVG sévère à 1 an

a été observée chez 39 % des patients et corrélée à un excès de mortalité. Des associations identiques ont été trouvées pour la mortalité cardiovasculaire et les réhospitalisations. Ces résultats posent la question du bénéfice potentiel des traitements interférant avec le remodelage VG, en particulier les IEC, sur le pronostic post-TAVI.

>>> Cette question a fait l'objet d'une étude portant sur 3 979 patients à risque intermédiaire inclus dans les essais et registres PARTNER 2 [12]. La prise d'un traitement IEC/ARA2 a été associée à une diminution de la mortalité toutes causes à 2 ans (18,6 % vs 27,5 % ; $p < 0,0001$), cardiovasculaire (12,3 % vs 17,9 % , $p < 0,001$) et non cardiovasculaire (7,2 % vs 11,7 % , $p < 0,001$). Cette association était confirmée pour la mortalité toutes causes et cardiovasculaire à 2 ans après ajustement multivarié et comparaison par score de propension.

Ces 2 études confirment donc la relation étroite entre la régression de l'HVG et le pronostic post-TAVI et le bénéfice des traitements interférant avec elle dans cette population. Leurs conséquences pour la pratique clinique sont importantes.

>>> Une étude s'est intéressée à la prévalence de l'amylose cardiaque dépistée par scintigraphie osseuse chez les patients âgés d'au moins 75 ans adressés pour TAVI et son impact sur le pronostic clinique [13]. Sur 200 patients recrutés dans 2 centres aux États-Unis, âgés en moyenne de 85 ans, avec 50 % d'hommes, une amylose a été découverte chez 26 % des patients. Ces derniers étaient plus âgés (88 vs 85 ans ; $p = 0,001$), leur qualité de vie était plus altérée (EQ-5D-EL : 50 vs 65 ; $p = 0,04$). L'épaisseur des parois VG était plus importante (14 mm vs 13 ; $p = 0,02$) et les voltages ECG plus faibles (Sokolow-Lyon : 1,9 vs 2,5, $p = 0,003$). Les marqueurs sériques troponine ultra-sensible et NT-pro-BNP étaient plus élevés. La sévérité du RAC, la prévalence d'une hypertrophie disproportionnée et les

L'année cardiologique

taux de complications post-TAVI étaient identiques. Au terme d'un suivi médian de 19 (10-27) mois, il n'y avait pas de différence de mortalité. L'évolution des patients a été améliorée, tant dans la population générale que chez les patients ayant une amylose. **L'amylose cardiaque est fréquemment associée au RAC. Le TAVI améliore le pronostic de ces patients comme celui de la population générale ayant un RAC isolé. Le TAVI ne doit donc pas être refusé aux patients ayant une amylose cardiaque.**

5. TAVI et troubles de conduction

Les troubles de la conduction restent le talon d'Achille du TAVI. Une méta-analyse de 30 études [14] a montré que les BBG *de novo* sont associés à une augmentation de la mortalité toutes causes (RR: 1,32; $p < 0,001$) et cardiovasculaire (RR: 1,46; $p < 0,001$), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR: 1,35; $p = 0,02$) et de l'implantation de pacemakers (RR: 1,89; $p < 0,001$) à 1 an. L'implantation péripécédurale de pacemaker après TAVI est associée à une augmentation de la mortalité toutes causes (RR: 1,17; $p < 0,001$) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR: 1,18; $p = 0,02$). L'implantation de

pacemaker n'est pas associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (RR: 0,84; $p = 0,13$). **Cette méta-analyse confirme l'impact pronostique délétère des BBG *de novo* et des pacemakers post-TAVI et souligne une nouvelle fois la nécessité d'améliorer leur prévention et leur prise en charge.**

6. Valve-in-valve

TAVI ViV: l'analyse des bases de données nationales a permis d'apparier 717 patients traités par TAVI *valve-in-valve* et réintervention chirurgicale entre 2010 et 2019 [15]. À 30 jours, le TAVI était associé à des taux plus faibles de mortalité toutes causes, d'AVC, d'infarctus du myocarde et de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital (OR: 0,62; $p = 0,0033$). Au terme d'un suivi médian de 516 jours, le critère combinant décès cardiovasculaires, AVC, infarctus du myocarde et hospitalisations pour insuffisance cardiaque était identique dans les 2 groupes (OR: 1,18; $p = 0,26$). Les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque et implantation de pacemaker étaient plus fréquentes après TAVI. Une interaction chronologique entre la mortalité toutes causes et cardiovasculaire après TAVI a été observée ($p < 0,05$).

La même analyse a été conduite sur des bases de données américaines chez des patients traités entre 2012 et 2016 [16]. En analyse multivariée, la chirurgie était un facteur de risque de mortalité (aOR TAVI ViV vs chirurgie: 0,48; IC 95 %: 0,28-0,81) et de morbidité (OR: 0,54; IC 95 %: 0,43-0,68). Après comparaison appariée (2 181 paires) à 30 jours, le TAVI ViV était associé à une moindre mortalité (OR: 0,41; IC 95 %: 0,32-0,74), moindre morbidité (OR: 0,53; IC 95 %: 0,43-0,72) et à moins de saignements (RR: 0,66; IC 95 %: 0,51-0,81). Le TAVI ViV était également associé à une diminution de la durée du séjour hospitalier et à un taux plus élevé de retours à domicile.

L'évolution à long terme après TAVI ViV a été analysée chez 1 006 patients traités il y a au moins 5 ans [17]. La survie à 8 ans était plus faible chez les patients ayant de petites bioprothèses (diamètre interne ≤ 20 mm) que chez ceux ayant de larges prothèses (33,2 % vs 40,5 %; $p = 0,01$) (**fig. 3**). Les facteurs indépendants liés à la mortalité étaient les petites prothèses, l'âge et l'abord non transfémoral. 40 réinterventions ont été nécessaires après TAVI ViV. Les facteurs prédictifs de ces réinterventions étaient les mismatch prothèse-patient

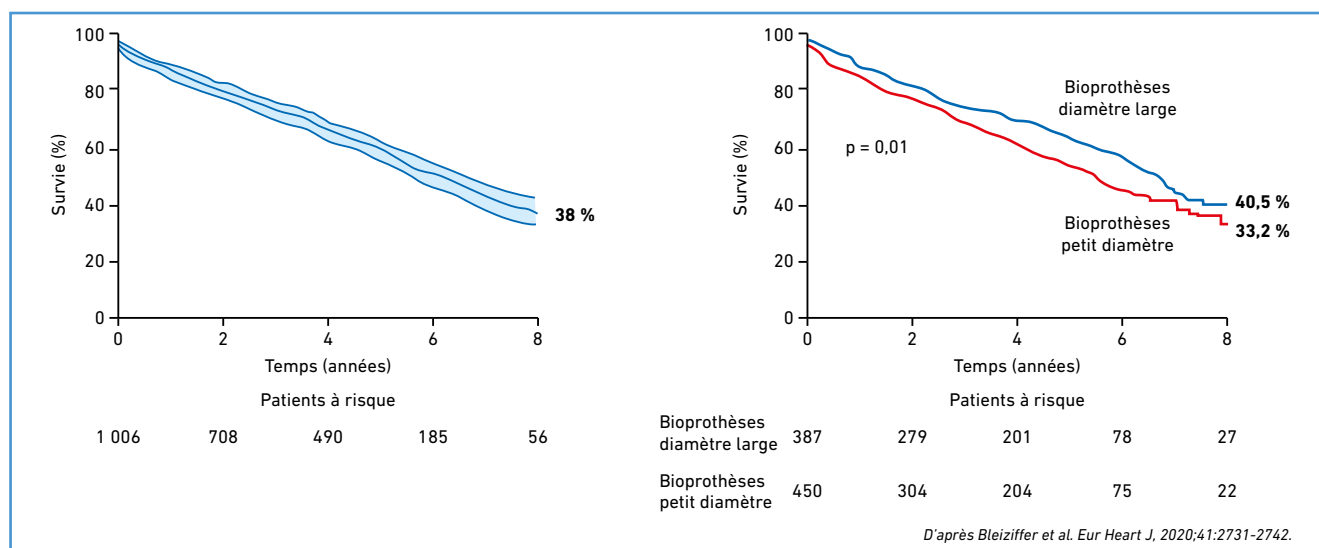


Fig. 3 : Survie à long terme après TAVI valve-in-valve (Kaplan-Meier). **A :** Population globale. **B :** Survie des patients avec prothèses de petit diamètre interne (≤ 20 mm) et de diamètre plus large.

sévères et les mauvais positionnements du dispositif.

Ces différentes études montrent donc que le TAVI ViV doit maintenant être le traitement de première intention chez les patients ayant une défaillance de bioprothèse nécessitant une réintervention. Le diamètre de la prothèse défaillante est un facteur prédictif majeur du pronostic à long terme après TAVI ViV.

TAVI-in-TAVI [18] : les données recueillies dans 37 centres ont permis de colliger 212 TAVI-in-TAVI, soit 0,33 % des 63 876 procédures réalisées dans ces centres : 74 dans l'année suivant la procédure initiale et 138 au-delà. Pour ces 2 groupes, les délais étaient respectivement de 68 (38-154) jours et 5 (3-6) ans. Les indications étaient une sténose du TAVI dans 16,2 % et 37,0 % des cas ($p = 0,002$) et une fuite ou une dysfonction combinée dans 83,8 % et 62,3 % des cas ($p = 0,028$), respectivement. Le taux de succès du dispositif était de 85,1 %, la plupart des échecs étant liés à des gradients résiduels élevés (14,1 %) et des fuites (8,9 %). À 1 an, le gradient résiduel moyen était de $12,9 \pm 9$ %, la surface valvulaire de $1,51 \pm 0,57$ cm² et les fuites faibles observées dans 91 % des cas. Les complications périopératoires étaient rares : AVC : 1,4 %, malposition 3,3 %, obstruction coronaire 0,9 %, pacemaker 9,6 %, aucun décès. Les survies à 30 jours étaient de 94,6 % et 98,5 % et à 1 an de 83,6 % et 88,3 % pour les patients ayant des dysfonctions valvulaires précoces et tardives, respectivement. **Le "TAVI-in-TAVI" est donc une procédure sûre et efficace chez des patients sélectionnés ayant une dysfonction de prothèse percutanée. Cette observation est essentielle pour l'extension du TAVI à des populations dont l'espérance de vie est longue et où la durabilité de ces prothèses pose question.**

7. RAC asymptomatique

La question du timing et des indications de la chirurgie chez les patients

asymptomatiques ayant un RAC serré reste controversée. Une étude multicentrique a permis de randomiser 145 patients asymptomatiques porteurs d'un RAC très serré (surface $\leq 0,75$ cm² et Vmax $\geq 4,5$ m/s ou gradient moyen ≥ 50 mmHg) entre chirurgie précoce et traitement conservateur suivant les recommandations en cours [19]. Dans le groupe chirurgie précoce, 95 % des patients ont été traités dans les 2 mois suivant la randomisation et il n'y a eu aucun décès. En intention de traitement, le critère principal de jugement (décès pendant ou dans les 30 jours suivant la chirurgie ou décès cardiovasculaire pendant la période de suivi) est survenu chez 1 % des patients du groupe chirurgie et 15 % du groupe conservateur ($p = 0,003$). La mortalité toutes causes a été de 7 % dans le groupe chirurgie et de 21 % dans le groupe conservateur. Dans ce dernier, l'incidence cumulée des morts subites a été de 4 % à 4 ans et de 14 % à 8 ans (**fig. 4**). Ces résultats plaident en faveur d'une intervention chirurgicale précoce chez les patients asymptomatiques ayant un RAC très serré et, s'ils sont confirmés, devront aboutir à une modification des recommandations actuelles.

■ Valve mitrale

1. Mise à jour des recommandations de l'ACC sur la prise en charge de l'insuffisance mitrale

Le principal changement par rapport au consensus de 2017 est représenté par la prise en compte des données provenant des essais randomisés sur la réparation percutanée bord-à-bord chez les patients ayant une IM secondaire avec insuffisance cardiaque [20]. Les études MITRA-FR et COAPT ont été publiées en 2018 et suivies en mars 2019 par l'approbation par la FDA de l'utilisation du MitraClip dans cette indication. Dans la version précédente, les indications du MitraClip étaient restreintes à l'IM primaire. Dans cette nouvelle version, elles sont étendues aux IM secondaires après documentation de la persistance de symptômes malgré un traitement médical optimal, en association à une dysfonction ventriculaire gauche. L'IM secondaire apparaît maintenant dans tous les algorithmes de sélection des patients, de faisabilité, de décision thérapeutique en rapport avec le traitement bord-à-bord par cathéter. Enfin, le document comporte une mention spécifique

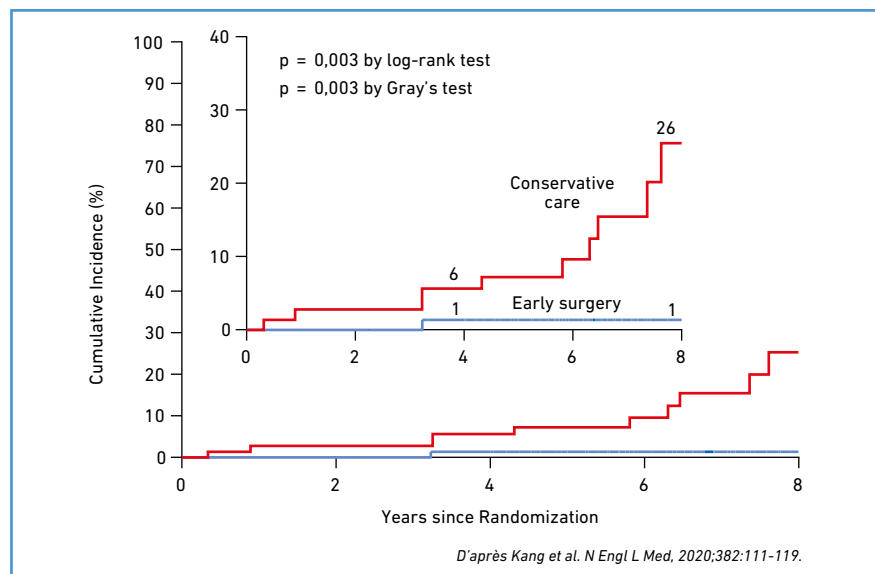


Fig. 4 : Mortalité périopératoire ou cardiovasculaire chez les patients ayant un RAC serré asymptomatique randomisés dans les groupes chirurgie précoce et traitement conservateur.

L'année cardiologique

sur le bénéfice en termes de survie de cette technique chez des patients sélectionnés porteurs d'une IM secondaire.

En France, le décret permettant le remboursement du MitraClip dans l'IM secondaire est paru récemment au *Journal Officiel*. Les critères échographiques nécessaires au remboursement comportent une fraction d'éjection comprise entre 20 et 50 %, une surface de l'orifice régurgitant > 30 mm² et un volume télédiastolique ventriculaire gauche ≤ 96 mL/m².

2. Évolution fonctionnelle et pronostic dans COAPT

Une sous-étude de COAPT a analysé la relation entre l'amélioration fonctionnelle précoce des patients et leur pronostic à long terme [21]. Sur 551 patients inclus dans l'essai et vivants à 1 mois, ceux randomisés dans le bras MitraClip avaient plus souvent une amélioration ≥ 10 points du score du questionnaire de Kansas City par rapport à l'état basal que ceux traités médicalement (58 % vs 26 %). L'amélioration fonctionnelle précoce était inversement corrélée au risque de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque entre 1 mois et 2 ans. Après ajustement pour les facteurs démographiques et cliniques, cette association était encore renforcée (HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,73-0,86 ; p < 0,01). **Ces résultats soulignent l'importance de l'évaluation fonctionnelle précoce pour identifier les patients à mauvais pronostic à long terme dans cette population.**

3. L'histoire naturelle de la sténose mitrale calcifiée

Bien que la prévalence des sténoses mitrales calcifiées dégénératives soit élevée chez les sujets âgés, leur histoire naturelle et leur association avec les symptômes et les comorbidités des patients reste mal connue. Sur 491 patients identifiés comme porteurs d'une sténose mitrale isolée entre 2003 et 2017, 200 (41 %) avaient une sténose calcifiée : âge

moyen 78 ± 11 ans, 18 % d'hommes, 32 % de fibrillations atriales. La surface mitrale était de 1,26 ± 0,19 cm² et le gradient transmitral moyen de 8,1 ± 3,8 mmHg. Les symptômes étaient d'emblée présents chez 60 % des patients et sont survenus dans 10 % des cas sur un suivi de 2,8 ± 3,0 ans. La survie par Kaplan-Meier était de 72 % à 1 an sans intervention. L'inactivité, un index de comorbidités de Charlson > 5, un gradient transmitral moyen ≥ 8 mmHg et une pression ventriculaire droite ≥ 50 mmHg étaient indépendamment associés à la mortalité. Les symptômes n'étaient pas associés à la mortalité. **Les patients ayant une sténose mitrale calcifiée ont donc un mauvais pronostic en l'absence d'intervention. Les degrés de sténose et de pression ventriculaire droite sont prédictifs de la mortalité, mais pas les symptômes [22].**

■ Valve tricuspide

Bien que la tricuspide se soit maintenant hissée au même niveau des préoccupations cliniques que les valves du cœur

gauche et que de nombreux dispositifs percutanés de réparation ou de remplacement soient en cours d'évaluation, de nombreux aspects de l'insuffisance tricuspide restent mal compris : son histoire naturelle, la stratification du risque chirurgical ou interventionnel, les facteurs prédictifs de succès, le moment et le type d'intervention adéquats... La revue de Chang *et al.* [23] offre une mise au point claire et exhaustive sur l'ensemble de ces questions et sur les perspectives thérapeutiques interventionnelles.

■ Endocardite infectieuse

1. Une épidémiologie inquiétante en Angleterre

Alors que l'incidence de l'endocardite infectieuse était restée stable jusqu'en 2009, avec 27 cas/million, une augmentation continue a été observée en Angleterre depuis cette date, avec 50 cas/million en 2019, soit une augmentation de 86 % (**fig. 5**). La recommandation faite en 2008 par le National

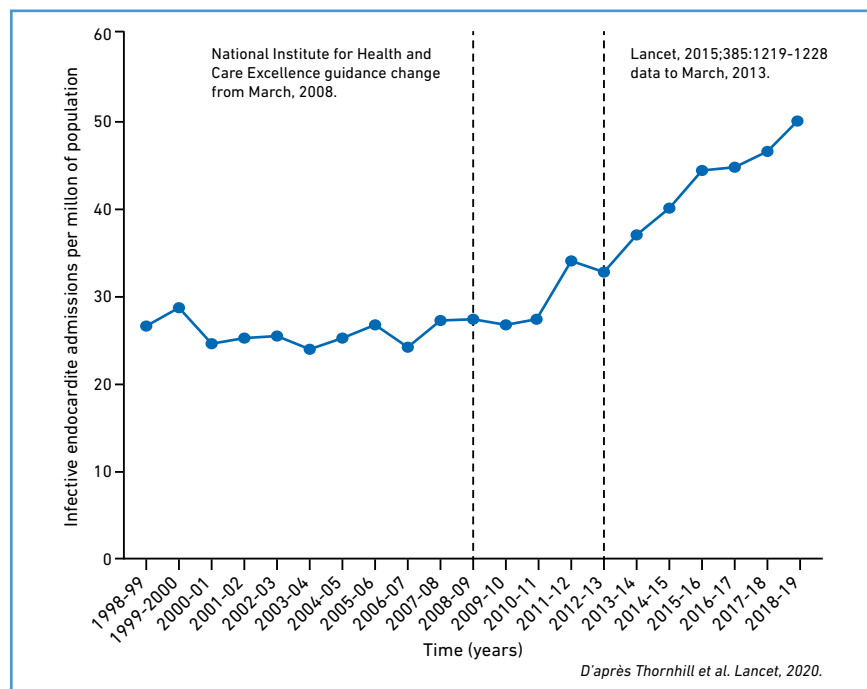


Fig. 5 : Évolution des hospitalisations pour endocardite infectieuse en Angleterre.

Institute for Health and Care Excellence (NICE) d'arrêter toute antibioprophylaxie n'est certainement pas étrangère à cette évolution, mais ne semble pas tout expliquer. De nombreux autres facteurs sont évoqués : le vieillissement de la population, la multiplication des dispositifs implantés (pacemakers, défibrillateurs, valves cardiaques...), l'utilisation de drogues par voie intraveineuse, l'émergence de nouveaux agents pathogènes, en particulier les staphylocoques et les entérocoques. Pourtant, ces conditions sont également observées dans les autres pays européens, où l'incidence de l'endocardite reste globalement stable. **Parallèlement à l'éducation de la population, d'autres investigations sont nécessaires pour mieux comprendre cette épidémiologie spécifique à l'Angleterre [24].**

2. Antibiothérapie préopératoire

Sur 231 valves réséquées chez des patients opérés pour endocardite infectieuse (dont 66 % de valves natives), les cultures valvulaires ont été positives dans 25 % des cas. Une analyse multivariée ajustée pour le type de bactérie, la classification de McCabe-Jackson et le type de valve a montré un *odds ratio* pour une culture de valve positive de 6,35 (IC 95 % : 1,93-20,78 ; $p = 0,002$) pour les entérocoques et de 3,93 (IC 95 % : 1,57-9,84 ; $p = 0,003$) pour les staphylocoques. L'antibiothérapie était associée à un *odds ratio* de culture de valve positive de 0,64 (IC 95 % : 0,61-0,68) à 7 jours, de 0,74 (IC 95 % : 0,70-0,78) à 13 jours et 0,98 (IC 95 % : 0,93-1,02) à 21 jours. **Les entérocoques et les staphylocoques sont donc associés à des cultures de valves positives. Au-delà de 7 jours de traitement, l'antibiothérapie n'a pas d'effet majeur sur la culture de valve. Elle n'a plus aucun effet au-delà de 21 jours [25].**

3. Endocardite post-TAVI

Les données du registre SwissTAVI ont permis de colliger toutes les endocardites

infectieuses survenues entre 2011 et 2018, classées en endocardites périprocédurales (< 100 jours), retardées/précoces (100 jours à 1 an) et tardives (> 1 an) [26]. Sur un suivi de 14 832 patients-années, une endocardite est survenue chez 149 patients. L'incidence des endocardites périprocédurales, retardées/précoces et tardives a été de 2,59, 0,71 et 0,40 pour 100 patients-années. L'entérocoque était le micro-organisme le plus fréquent dans les endocardites précoces (30 %). Dans les endocardites périprocédurales, près de 48 % des pathogènes n'étaient pas couverts par l'antibioprophylaxie. L'âge jeune, l'absence de pré-dilatation et l'intervention en salle de cathétérisme, par comparaison avec la salle hybride, étaient indépendamment associés à la survenue d'une endocardite. Celle-ci exposait à un risque élevé de mortalité (HR : 6,55 ; IC 95 % : 4,44-9,67) et d'AVC (HR : 4,03 ; IC 95 % : 1,54-10,52). **L'endocardite post-TAVI est souvent précoce, causée par un entérocoque et grevée d'un risque élevé de décès et d'AVC.**

BIBLIOGRAPHIE

- SHREENIVAS S, CHOO J, ANSWINI G *et al.* TAVR During the COVID-19 Pandemic: The ACC/SCAI Consensus Statement. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020;13:1605-1606.
- VAN BELLE E, VINCENT F, LABREUCHE J *et al.* Balloon-expandable versus self-expandable transcatheter aortic valve replacement. A propensity-matched comparison from the France-TAVI registry. *Circulation*, 2020;141:243-259.
- THIELE H, KURZ T, FEISTRITZER HJ. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J*, 2020;41:1890-1899.
- MAKKAR RR, THOURANI VH, MACK MJ *et al.* Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. PARTNER 2 Investigators. *N Engl J Med*, 2020;382:799-809.
- TESTA L, LATIB A, BRAMBILLA N *et al.* Long-term clinical outcome and performance of transcatheter aortic valve replacement with a self-expandable bioprosthesis. *Eur Heart J*, 2020;41:1876-1886.
- NIJENHUIS VJ, BROUWER J, DELEWI R *et al.* Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*, 2020;382:1696-1707.
- DANGAS GD, TIJSSEN JGP, WÖHRLE J *et al.* GALILEO Investigators. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*, 2020;382:120-129.
- BROUWER J, NIJENHUIS VJ, DELEWI R *et al.* Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic valve implantation. *N Engl J Med*, 2020;383:1447-1457.
- MAKKAR RR, BLANKE P, LEIPSIK J *et al.* Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:3003-3015.
- BLANKE P, LEIPSIK JA, POPMA JJ *et al.*, for the Evolut Low Risk LTI Substudy Investigators. Bioprosthetic aortic valve leaflet thickening in the evolut low risk sub-study. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2430-2442.
- CHAU KH, DOUGLAS PS, PIBAROT P *et al.* Regression of left ventricular mass after transcatheter aortic valve replacement. The PARTNER Trials and Registries. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2446-2458.
- CHEN S, REDFORS B, NAZIF T *et al.* Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of from the PARTNER 2 trial and registries. *Eur Heart J*, 2020;41:943-954.
- SCULLY PR, PATEL KP, TREIBEL TA *et al.* Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2020;41:2759-2767.
- FAROUX L, CHEN S, MUNTANE-CAROL G *et al.* Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2020;41:2771-2781.
- DEHARO P, BISSON A, HERBERT J *et al.* Transcatheter valve-in-valve aortic valve replacement as an alternative to surgical re-replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:589-599.
- HIRJI SA, PERCY ED, ZOGG CK *et al.* Comparison of in-hospital outcomes and readmissions for valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement vs. reoperative surgical aortic valve replacement: a contemporary assessment of real-world outcomes. *Eur Heart J*, 2020;41:2747-2755.

L'année cardiologique

17. BLEIZIFFER S, SIMONATO M, WEBB JG *et al.* Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic valves. *Eur Heart J*, 2020;41:2731-2742.
18. LANDES U, WEBB JG, DE BACKER O *et al.* Repeat transcatheter aortic valve replacement for transcatheter prosthesis dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:1882-1893.
19. KANG DH, PARK SJ, LEE SA *et al.* Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2020;382:111-119.
20. BONOW RO, O'GARA PT, ADAMS DH *et al.* 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation. A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2236-2270.
21. ARNOLD SV, STONE GW, MACK MJ *et al.* Health status changes and outcomes in patients with heart failure and mitral regurgitation. COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2099-2106.
22. KATO N, PADANG R, SCOTT CG *et al.* The natural history of severe calcific mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:3048-3057.
23. CHANG CC, VEEN KM, HAHN RT *et al.* Uncertainties and challenges in surgical and transcatheter tricuspid valve therapy: a state-of-the-art expert review. *Eur Heart J*, 2020;41:1932-1940.
24. THORNHILL MH, DAYER MJ, NICHOLL J *et al.* An alarming rise in incidence of infective endocarditis in England since 2009: why? *Lancet*, 2020;395:1325-1327.
25. GISLER V, DÜRR S, ITINCHEVA I *et al.* Duration of pre-operative antibiotic treatment and culture results in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:31-40.
26. STORTECKY S, HEG D, TUELLER D *et al.* Infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:3020-3030.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Proctor pour Edwards Lifesciences et Abbott Vascular.

L'année cardiologique

Quoi de neuf en échographie cardiaque ?

Infection à COVID-19 et échographie cardiaque

L'année 2020 a été évidemment marquée par l'infection à COVID-19. Le virus responsable de cette infection est le SARS-CoV-2, qui pénètre dans les cellules de l'organisme *via* le récepteur ACE2, présent au niveau du poumon mais aussi dans le myocarde. Les atteintes cardiovasculaires rapportées en cas d'infection à COVID-19 regroupent des lésions myocardiques, des syndromes coronariens aigus, des insuffisances cardiaques, des troubles du rythme et des complications thromboemboliques veineuses [1].

Les mécanismes des atteintes cardiaques sont multiples : atteinte myocardique directe du SARS-CoV-2 responsable de myocardites virales, atteinte secondaire à l'état d'inflammation systémique, hypoxémie responsable de souffrance myocardique, cardiomyopathie de stress. On note aussi un état prothrombotique ou une coagulopathie pouvant entraîner une embolie pulmonaire, un thrombus intracardiaque et une aggravation de la maladie coronarienne. Les patients avec comorbidité cardiaque ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire sont plus à risque d'être infectés et avec un risque d'infection plus sévère.

L'atteinte cardiaque et le rôle de l'échographie cardiaque dans l'infection à COVID-19 ont fait l'objet de nombreuses publications cette année. Des recommandations de l'American Society of Echocardiography (ASE) et de l'European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) ont été publiées pour

préciser les règles de sécurité de réalisation d'une échographie cardiaque trans-thoracique chez les patients suspects ou confirmés COVID-19. L'échographie cardiaque doit être privilégiée dans les cas où elle peut apporter un réel bénéfice et/ou modifier la prise en charge [2, 3]. Ces recommandations suggèrent de réaliser une échographie cardiaque en cas de douleur thoracique, de dyspnée, de signes d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme, de modifications de l'ECG ou d'élévation des marqueurs cardiaques. L'échographie cardiaque en réanimation est indiquée en cas d'instabilité hémodynamique, de signes de dysfonction ventriculaire droite ou d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les recommandations de l'Agence régionale de la santé Île-de-France [4] et de la filiale d'imagerie cardiovasculaire de la Société française de cardiologie [5] préconisent une utilisation des échographies cardiaques à leur strict minimum, et les indications doivent être motivées et discutées de senior à senior. Il est recommandé soit de dédier un appareil d'échographie mobile aux patients COVID-19, soit d'isoler une salle et un appareil d'échographie dédiés aux patients COVID-19. Cette salle doit pouvoir être aérée (ouverture extérieure) 20 minutes entre chaque patient. La sonde est revêtue d'un dispositif de protection à usage unique. Le clavier peut être revêtu d'une protection plastique du type utilisé en échographie interventionnelle s'il existe un risque de souillure par des liquides biologiques. Le patient porte un masque chirurgical et effectue, si cela lui est possible, un lavage des mains avec une



C. MEULEMAN

Service de Cardiologie, Clinique Rhône Durancé, AVIGNON.

solution hydroalcoolique. L'opérateur doit appliquer les mesures de protection de type contact renforcé : effectuer une désinfection hydroalcoolique des mains avant et après l'examen, porter un masque chirurgical (ou FFP2 si recommandations locales), être habillé par un aide ou un collègue et porter une tenue adaptée. Il faut privilégier le positionnement à la droite du patient. Après l'examen, les recommandations du comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) doivent être appliquées pour le bionettoyage de l'appareil incluant la sonde, les câbles, le clavier et les porte-sondes, la désinfection de la table d'examen, la désinfection de la salle d'examen (**fig. 1**).

Pour l'échographie transœsophagienne (ETO), tout acte diagnostique non indispensable et qui peut être différé après discussion au cas par cas au terme de cette période de pandémie doit l'être. En cas de réalisation d'une ETO, les mesures de protection de l'échographie transthoracique doivent s'appliquer (**fig. 2**).

Les premières publications sur l'infection à COVID-19 et l'atteinte cardiaque ont d'abord montré une élévation de la troponine dans l'infection à COVID-19, d'origine ischémique ou non ischémique, associée ou non à des modifications de l'électrocardiogramme. Cette élévation de la troponine est associée à

L'année cardiologique

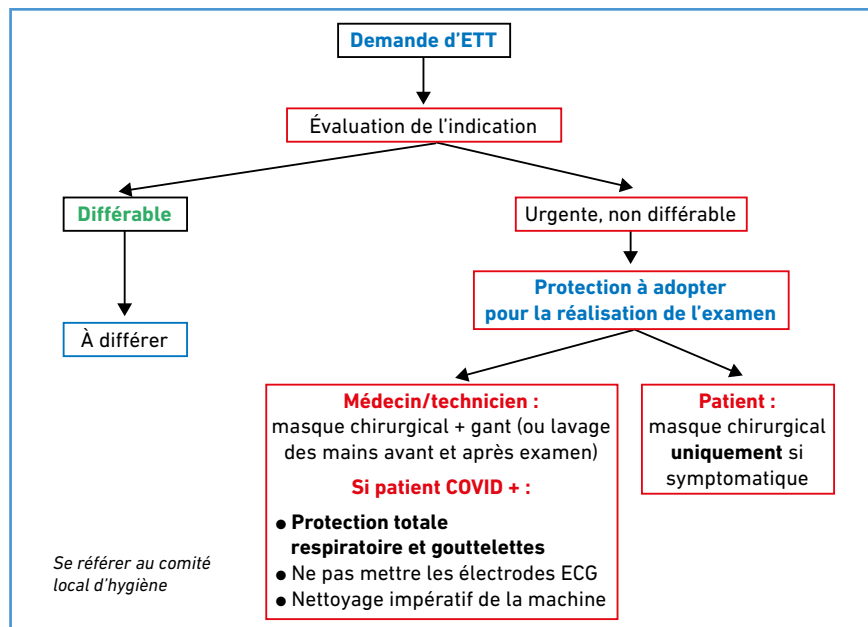


Fig. 1 : Demande d'ETT en période de COVID-19.

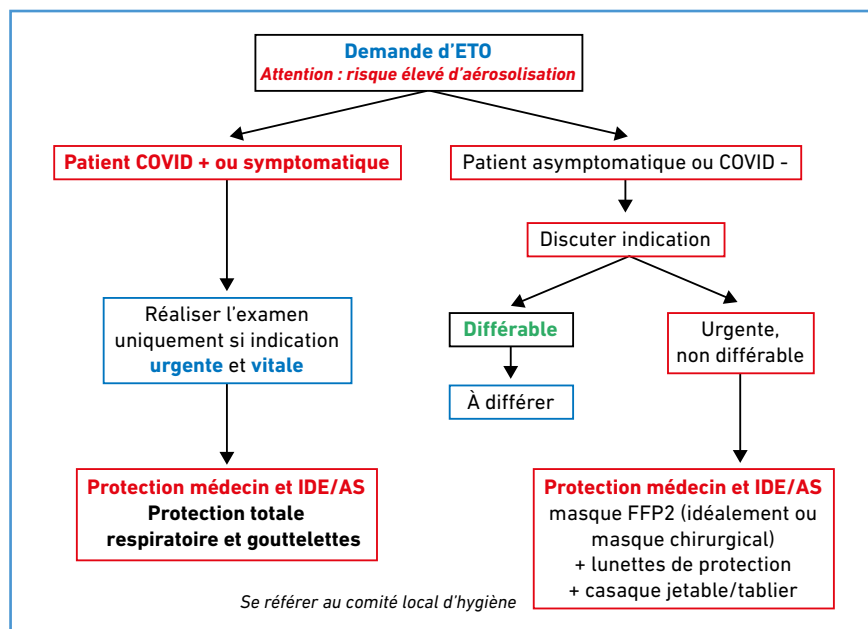


Fig. 2 : Demande d'ETO en période de COVID-19.

un mauvais pronostic. Dans une étude chez 416 patients hospitalisés dans la région de Wuhan, une élévation de la troponine (19,7 %) chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 était associée à un taux de mortalité hospitalière significativement plus élevé (51,2 %)

par rapport à ceux sans lésion myocardique (4,5 %) [6].

Parmi les études sur l'échographie cardiaque, une étude prospective internationale multicentrique publiée dans l'*European Heart Journal* –

Cardiovascular Imaging [7, 8] a répertorié les données échocardiographiques entre le 3 et le 20 avril chez 1 216 patients COVID-19 (âge moyen 62 ans [51-71 ans], 70 % d'hommes) dans 69 pays/6 continents. L'indication de l'échographie cardiaque était une suspicion d'insuffisance ventriculaire gauche (40 %), une élévation des biomarqueurs (26 %), une dysfonction ventriculaire droite (20 %), une douleur thoracique avec modification du ST (9 %), un état de choc (8 %), une arythmie ventriculaire (3 %) ou une suspicion de tamponnade (2 %). L'échographie cardiaque était anormale chez 55 % des patients : anomalies ventriculaires gauches pour 39 %, anomalies ventriculaires droites pour 33 %, nouvel infarctus du myocarde pour 3 %, myocarde pour 3 % et Takotsubo pour 2 %. Une atteinte cardiaque sévère (dysfonction VG sévère ou tamponnade) a été observée chez 182 patients (15 %). Chez les patients sans cardiopathie préexistante (n = 901), l'échographie cardiaque était anormale chez 46 % et une atteinte cardiaque sévère était observée chez 13 %. L'échographie cardiaque a modifié la prise en charge des patients chez 33 % des patients.

Une autre étude rétrospective sur les indications et les données de l'échographie cardiaque chez 749 patients COVID-19 hospitalisés entre le 1 et le 3 avril dans un hôpital à New York a été publiée dans le *Journal of the American Society of Echocardiography* [9]. Parmi ces 749 patients COVID-19 hospitalisés, 72 patients (9,6 %) ont eu une échographie cardiaque (72,2 % d'hommes, âge moyen 61 ans, 66,7 % d'HTA, 43 % de diabétiques, 47 % d'obèses, 18,1 % d'antécédents de coronaropathie, 20,8 % de dysfonctions VG préexistantes, 55,6 % sous ventilation mécanique au moment de l'ETT). Les indications de l'ETT étaient un événement cardiovasculaire aigu majeur (45,8 %) ou une instabilité hémodynamique (29,2 %). 59,7 % des patients avaient une FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) > 50 %, 35 % avaient une FEVG < 50 % et la FEVG

était non évaluable chez 5,6 % d'entre eux. 4 patients avaient une suspicion de cardiomyopathie de stress. Une dysfonction VD moyenne ou sévère était présente chez 13,9 % des patients. L'échographie cardiaque a entraîné une modification de la prise en charge clinique chez 24 % des patients chez lesquels l'ETT était indiquée pour événement cardiovasculaire majeur et 14,3 % des patients pour évaluation hémodynamique.

Enfin, sont publiées des revues de la littérature complètes détaillant les différentes atteintes cardiaques de la COVID-19 (à partir d'études chinoises, européennes et américaines) et précisant les indications de l'échographie cardiaque pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients COVID-19 [1, 10].

Une revue publiée dans l'*European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* [11] a étudié le rôle de l'échographie pulmonaire dans l'évaluation de l'atteinte pulmonaire des patients COVID-19. Cette revue décrit en détail les principes d'acquisition et caractéristiques techniques de l'échographie pulmonaire. Elle précise les atteintes pulmonaires des patients COVID-19 et compare avec les atteintes de l'œdème pulmonaire cardiogénique, du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA), de la pneumopathie bactérienne ou des pathologies pulmonaires interstitielles chroniques. En cas d'infection à COVID-19, on peut voir :

- de multiples lignes B avec une distribution irrégulière, les lignes B peuvent être séparées ou coalescentes (*white lung*, **fig. 3**);
- des consolidations sous-pleurales petites et périphériques, plus importantes en phase avancée de l'infection ou en cas de surinfection bactérienne associée;
- un épanchement pleural rare.

Les auteurs soulignent les avantages de l'échographie pulmonaire en termes de disponibilité, de coût relativement faible mais en insistant sur la nécessité d'une expertise. De plus, il n'existe pas

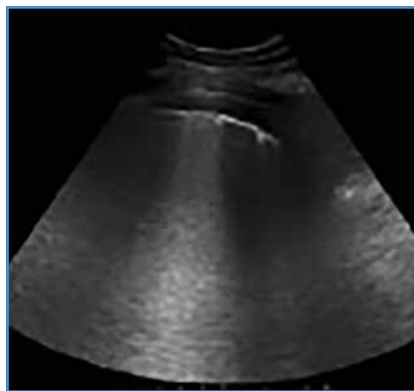


Fig. 3 : Lignes B coalescentes (*white lung*).

à l'heure actuelle de données robustes sur la performance diagnostique de cette technique, son intérêt pronostique, les valeurs *cut-off* diagnostiques ou les indications sur le timing ou les principes de monitoring des patients.

Quantification des cavités cardiaques, FEVG, échographie 3D et déformation myocardique

Une étude EACVI [12] sur la standardisation de l'évaluation des cavités cardiaques en échographie cardiaque transthoracique, notamment l'utilisation de l'échocardiographie 3D et de la déformation myocardique en routine, a été réalisée à l'aide d'un questionnaire posé à 96 laboratoires d'échographie cardiaque parmi 22 pays européens (majoritairement des centres universitaires ou tertiaires). Pour la plupart des paramètres standard de taille et de fonction des cavités cardiaques, les réponses des centres étaient homogènes et ont démontré une bonne adhésion aux recommandations actuelles. Tous les centres évaluent la taille du ventricule gauche et de l'oreillette gauche en combinant les mesures de diamètre avec les volumes obtenus en utilisant la méthode de Simpson biplan. Une plus grande variabilité a été observée dans les mesures des cavités cardiaques droites et de l'aorte thoracique. Plus de 90 % des centres ont accès à l'échographie 3D et à la déformation myocardique. Cependant, la grande

majorité des centres réservent l'utilisation de ces techniques pour certains cas : – la mesure des volumes et de la fraction d'éjection du VG en 3D chez les patients avec discussion de resynchronisation cardiaque ou pose d'un défibrillateur automatique implantable, d'intervention chirurgicale pour une cardiopathie valvulaire ou pour le dépistage de la cardiotoxicité aux chimiothérapies, 2 centres au cours de l'échographie de stress ;

– la mesure du *strain* myocardique en cas de suspicion de dysfonction VG en présence d'une FEVG préservée, comme chez les patients en cours de chimiothérapie, patients avec cardiomyopathie ou pathologie valvulaire ou insuffisance à FEVG préservée, seulement 2 centres utilisent le *strain* pour l'évaluation de l'asynchronisme.

Seulement 10 % des centres utilisent le 3D pour les volumes ventriculaires droits et les volumes de l'oreillette gauche. Enfin, moins de 30 % des centres évaluent la déformation myocardique de l'oreillette gauche.

L'intérêt pronostique de la FEVG fait toujours l'objet de publications, comme dans cette étude publiée dans le *JASE* qui évalue sa valeur pronostique dans une large population de patients hospitalisés pour une cause cardiaque ou non cardiaque [13]. 27 323 patients avec mesure de la FEVG et 19 445 contrôles ont été suivis pendant 223 034 personnes-années. Dans l'étude de cohorte (âge moyen 68 ans [58-77], 31,7 % de femmes), le *hazard ratio* (HR) de décès toute cause était de 1,67 (1,57-1,77), 1,30 (1,24-1,36) et 1,17 (1,11-1,23) quand la FEVG était < 25 %, à 25-35 % ou à 36-45 % en comparaison avec une FEVG à 46-55 % ($p < 0.001$). Les taux de décès cardiovasculaires, d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque étaient de manière similaire plus élevés en cas de FEVG basse. Les taux de mortalité et d'hospitalisation augmentaient comparativement à une diminution de la FEVG

L'année cardiologique

pour les hospitalisations d'origine cardiaque ou non cardiaque. L'évaluation quantitative de la FEVG permet donc de stratifier le risque de décès et d'hospitalisations dans un large éventail de situations cliniques incluant les hospitalisations non cardiaques.

L'impact pronostique des variations de FEVG sur la mortalité à long terme a été présenté à l'ESC par le Pr Geoffrey Strange à partir du registre NEDA (*National Echocardiography Database Australia*, incluant 1 007 145 échocardiographies chez 631 824 patients) [14]. 117 275 patients ont eu des mesures initiales et répétées (≥ 6 mois) de la FEVG. Durant un suivi de 7,6 années, 29,1 % des patients sont décédés. Même une diminution minime de FEVG ($-0,6$ à $-2,9$ %) était associée à une augmentation du risque ajusté de la mortalité cardiovasculaire (1,20; IC 95 % : 1,09-1,33; $p < 0,001$) et de la mortalité toute cause (1,06; IC 95 % : 1,01-1,12; $p < 0,001$), augmentant à 3,18 (IC 95 % : 2,94-3,45; $p < 0,001$) et 2,15 (IC 95 % : 2,05-2,15; $p < 0,001$) respectivement pour une diminution de plus de 16 % de la FEVG. Parmi les patients avec une augmentation de la FEVG (5 à 35 %), le risque ajusté de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toute cause diminuait de 20 à 40 % ($p < 0,001$). Un plateau du risque de mortalité a été observé pour un niveau final atteint de FEVG à 54-58 %. Ces données montrent l'importance pronostique de variations même modestes de la FEVG.

Une relation entre la mortalité et la fonction diastolique ventriculaire gauche basée sur les recommandations ASE et EACVI a aussi été présentée à l'ESC par le Pr Playford à partir du registre australien NEDA [15]. Parmi les 436 360 adultes inclus, les recommandations ASE/EACVI n'ont pu être appliquées chez 10 % des patients. Chez les patients avec une FEVG > 50 % (87,6 %), la fonction diastolique était normale chez 69,3 %, anormale chez 9,2 % et indéterminée chez 21,5 %. Parmi les patients avec

une FEVG < 50 % (11,4 %), les pressions de remplissage étaient normales chez 4,8 %, élevées chez 33 % et indéterminées chez 62,2 %. Durant un suivi moyen de 4,3 années, 23 % sont décédés. Après ajustement pour l'âge et le sexe, il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre les 3 groupes en cas de FEVG préservée, alors que les patients avec pressions de remplissage normales avaient une mortalité plus faible que les groupes pressions de remplissage élevées et indéterminées en cas de dysfonction VG. Les auteurs ont analysé chaque paramètre de fonction diastolique et tous sont significativement associés à la mortalité cardiovasculaire. Un excès de mortalité est noté pour une onde E > 90 cm/s, une onde e' < 9 cm/s, un rapport E/e'septal > 9 et un volume VG indexé > 32 mL/m².

Échographie cardiaque et cœur d'athlète

Des recommandations sur l'imagerie cardiovasculaire multimodalité chez l'athlète de compétition ont été publiées par l'ASE en collaboration avec la société d'IRM cardiovasculaire et de scanner cardiaque [16].

Les examens d'imagerie cardiovasculaire chez les athlètes de compétition doivent être réalisés et interprétés par des spécialistes connaissant la physiologie de l'exercice et du remodelage cardiaque induit par l'exercice. Les dimensions/volumes des cavités cardiaques, l'épaisseur relative et la géométrie ventriculaire gauche (excentrique vs concentrique) de l'adaptation ventriculaire gauche dépendent de nombreux facteurs, comprenant le type de sport, le sexe, l'origine ethnique et la durée d'exposition à l'exercice.

L'épaississement myocardique attribuable au remodelage induit par l'exercice est classiquement modéré entre 11-13 mm chez l'athlète caucasien et jusqu'à 15 mm chez l'athlète noir ou cau-

casien avec grande surface corporelle. Des valeurs au-delà de ces valeurs seuils doivent faire suspecter un remodelage VG pathologique.

Les mesures d'épaisseur myocardique doivent être réalisées en échographie cardiaque transthoracique en incidence parasternale gauche grand axe en excluant faux tendons ou trabéculations des mesures. Une hypertrophie myocardique associée à des anomalies des indices Doppler pulsé ou DTI de la fonction diastolique et/ou une diminution du *strain* longitudinal doivent faire suspecter un remodelage VG pathologique. Un épaississement VG d'étiologie indéterminée ou une visualisation incomplète des parois VG en échographie cardiaque doivent inciter à une imagerie complémentaire par IRM.

L'évaluation initiale des volumes ventriculaires gauches doit être réalisée en échocardiographie. En cas de suspicion de dilatation pathologique, une IRM doit être réalisée pour confirmer la dilatation et caractériser structure et fonction du VG et des autres cavités. La dilatation du VG et de l'OG chez l'athlète de compétition ne permet pas à elle seule de différencier le remodelage induit par l'exercice d'une dilatation pathologique. L'intégration de l'histoire clinique, de la fonction myocardique et d'autres examens additionnels sont nécessaires.

Une FEVG limite basse/dysfonction VG minime (45-55 %) avec dilatation VG est commune chez les athlètes asymptomatiques et peut être considérée comme physiologique avec des indices normaux de fonction diastolique et une dilatation concomitante du ventricule droit (VD) et biatriale.

La dilatation VD en association avec la dilatation VG est commune chez les athlètes d'endurance. Une dilatation VD physiologique peut se produire sans anomalie structurelle (anévrisme ou épaississement focal) ou fonctionnelle (hypokinésie localisée) du VD. Les seuils

cliniques de dilatation du VD ne peuvent être utilisés isolément pour différencier le remodelage induit par l'exercice du remodelage pathologique. L'échographie cardiaque a de nombreuses limitations dans l'évaluation du ventricule droit, une IRM cardiaque doit donc être réalisée en cas de dilatation suspecte du VD.

Des trabéculations physiologiques de l'apex VG sont communes chez l'athlète de compétition et doivent être accompagnées d'épaisseurs de parois normales et d'indices normaux de fonctions systolique et diastolique. Elles sont observées plus fréquemment chez les athlètes noirs et chez les athlètes d'endurance. L'injection de produit de contraste permet d'optimiser l'imagerie en échographie. Une IRM cardiaque doit être réalisée en cas de suspicion de non-compaction du VG.

Une dilatation minime des sinus de Valsalva ou de l'aorte ascendante peut se voir chez des jeunes athlètes de compétition mais des mesures absolues > 40 mm chez l'homme et > 34 mm chez la femme sont rares. Une découverte de sinus de Valsalva ou de dimensions aortiques ascendantes dépassant ces seuils doit inciter à la prise en compte clinique de la pathologie aortique et à la réalisation d'une imagerie additionnelle par IRM ou scanner aortique.

Les recommandations européennes sur la pratique du sport et de l'exercice chez les patients avec pathologie cardiovasculaire ont été présentées à l'ESC [17]. Ces recommandations concernent les athlètes de compétition mais aussi les patients souhaitant pratiquer une activité sportive. Ces recommandations détaillent :
– l'identification de la pathologie cardiovasculaire (rôle central de l'électrocardiogramme dans le dépistage associé à un interrogatoire et un examen physique complet) et la stratification du risque individuel pour la pratique d'un sport de loisir ou de compétition ;

– la définition des différents types d'exercice physique ;
– les recommandations de l'activité physique, du sport de loisir et du sport de compétition chez les patients avec facteur de risque cardiovasculaire et chez les patients âgés ;
– la pratique du sport de loisir et de compétition dans différentes situations cliniques (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, valvulopathie, aortopathie, cardiomyopathie, myocarde, péricardite, troubles du rythme, cardiopathies congénitales).

BIBLIOGRAPHIE

1. DRIGGIN E, MADHAVAN MV, BIKDELI B *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2352-2371.
2. KIRKPATRICK JN, MITCHELL C, TAUB C *et al.* ASE statement on protection of patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:3078-3084.
3. SKULSTAD H, COSYNS B, POPESCU BA *et al.* COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and health-care personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020;21:592-598.
4. COHEN A, LOGEART D, AMARA W *et al.* Recommandations régionales COVID 19, Cardiologie au stade épidémique. 28/03/2020. Agence régionale de santé Île-de-France.
5. Communiqué Filiale d'imagerie cardiovasculaire 24 Mars 2020, Société française de cardiologie.
6. SHI S, QIN M, SHEN B *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 2020; 802-810.
7. DWECK MR, BULARGA A, HAHN RT *et al.* Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020;21:949-958.
8. NG ACT, DELGADO V, BAX JJ. An international, multicentre survey of echocardiographic abnormalities in COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020;21:959-960.
9. JAIN SS, LIU Q, RAIKHEKAR J *et al.* Echocardiography in COVID-19 clinical investigation: Indications for and findings on transthoracic echocardiography in COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020;33:1278-1284.
10. CAMELI M, PASTIRE MC, ABOUMARIE HS *et al.* Usefulness of echocardiography to detect cardiac involvement in COVID-19 patients. *Echocardiography*, 2020 [online ahead of print].
11. GARGANI L, SOLIMAN-ABOUMARIE H, VOLPICELLI G *et al.* Why, when, and how to use lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: enthusiasm and caution. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020;21:941-948.
12. MARSAN NA, MICHALSKI B, CAMELI M *et al.* EACVI survey on standardization of cardiac chambers quantification by transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020;21:119-123.
13. ANGARAN P, DORIAN P, HA ACT *et al.* Association of left ventricular ejection fraction with mortality and hospitalizations. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020; 33:802-811.
14. STRANGE G. Change in ejection fraction and mortality in 117.275 cases. ESC 2020.
15. PLAYFORD P. NEDA: Diastolic function and mortality in 436 360 individuals. ESC 2020.
16. BAGGISH AL, BATTLE RW, BEAVER TA *et al.* Recommendations on the use of multimodality cardiovascular imaging in young adult competitive athletes: a report from the American Society of Echocardiography in Collaboration with the Society of Cardiovascular Computed Tomography and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020;33:523-549.
17. PELLICCIA A, SHARMA S, GATI S *et al.* 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2020 [online ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Clustering des big data par intelligence artificielle : comprendre les enjeux d'une révolution en marche !



T. PEZEL
Service de Cardiologie,
CHU Lariboisière, PARIS ;
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

L'intelligence artificielle (IA) bouleverse particulièrement le monde de la cardiologie ces dernières années. En effet, l'IA permet le développement d'algorithmes pour l'analyse d'ECG, d'images d'échocardiographie ou d'IRM cardiovasculaire.

Au-delà de nous permettre d'interpréter ces données techniques, l'IA est également utile pour l'analyse statistique de grandes bases de données comportant plusieurs milliers de patients avec des dizaines de paramètres mesurés : la fameuse "gestion des big data".

Ces toutes dernières années, de nombreuses études cardiologiques ont été publiées à très haut niveau, utilisant ce type d'outil d'IA et permettant de mieux classer les patients en fonction de la meilleure analyse possible des données disponibles.

Le **clustering** est incontestablement l'entité la plus fréquemment rencontrée avec ce type d'outil. Ainsi, dans cet article nous présenterons, de façon simple, les grands principes du **clustering** dans le but de nous permettre d'analyser les résultats d'une étude utilisant ce type de méthode.

■ Principe du clustering

Le **clustering** est une méthode d'analyse statistique utilisée pour **organiser des données brutes sous la forme de groupes les plus homogènes possibles : les clusters**. À l'intérieur de chaque groupe (*cluster* ou phénogroupe), les données sont regroupées selon certaines caractéristiques communes identifiées par un outil d'IA. En français, on emploie couramment le terme de "regroupement de données".

Cet outil correspond à un algorithme qui mesure la distance entre chaque patient

dans un espace construit à partir de certaines variables prédéfinies (âge, sexe, présence d'un diabète, d'un antécédent d'infarctus du myocarde...). Une fois que cet outil a mesuré cette "distance" entre les patients, il tente de les classer au mieux afin de créer autant de *clusters* qu'il semble nécessaire tout en minimisant au maximum cette distance.

Au final, on obtient une figure permettant de visualiser l'appartenance de chaque patient à un *cluster* tout en appréciant à quel point le **clustering** est performant avec des *clusters* séparés les uns des autres (**fig. 1**).

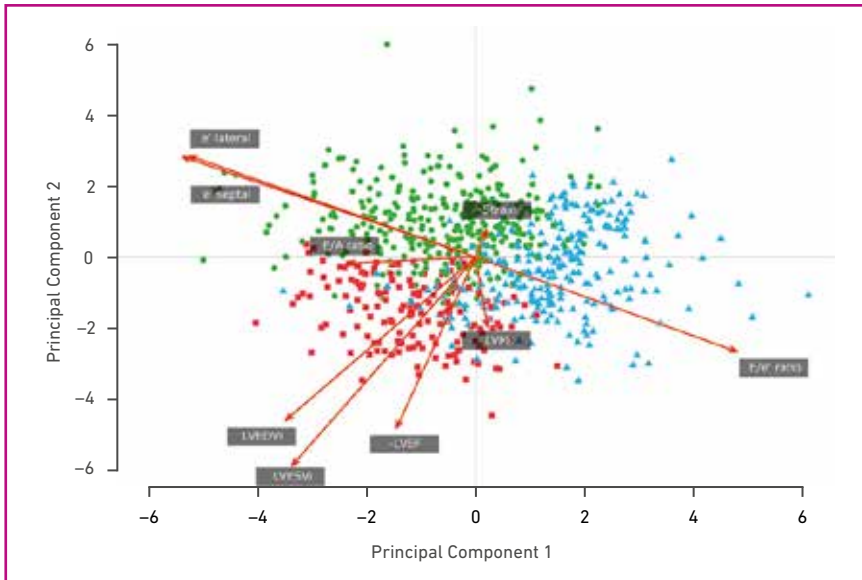


Fig. 1: Exemple de représentation dans l'espace de chaque patient en fonction d'un ensemble de données prédéfinies mesurées en échocardiographie (d'après Ernande *et al.* JACC, 2017). Chaque patient est représenté par un rond vert s'il appartient au *cluster 1 (vert)*, par un triangle bleu s'il appartient au *cluster 2 (bleu)* ou par un carré rouge s'il appartient au *cluster 3 (rouge)*. Chaque variable mesurée en échocardiographie est représentée par une vignette portée par un vecteur permettant d'évaluer à quel point une variable participe à la constitution de chaque *cluster*. Ainsi, on peut par exemple dire que la valeur du "ratio E/e" tout à droite de la figure est une variable majeure pour définir le *cluster 2 (bleu)* situé du même côté.

Qu'appelle-t-on une “méthode d'analyse non supervisée” ?

La méthode d'analyse non supervisée la plus fréquemment utilisée est l'**analyse en composantes principales (ACP)**. L'ACP est un outil mathématique qui permet de réduire le nombre de variables en trouvant de **nouvelles variables qui en synthétisent plusieurs**. Ainsi, trouver une variable synthétique permet de remplacer plusieurs anciennes variables par une seule et donc **facilite le regroupement de patients (*clustering*)** ensuite. Cependant, cette transformation entraînera forcément une perte d'information.

Différence entre méthode d'analyse non supervisée ou supervisée :

>>> La **classification non supervisée** consiste en l'organisation d'individus en groupes homogènes à partir d'une population hétérogène mal définie. En résumé, on caractérise des classes que l'on ne connaît pas à l'avance avant le début de l'étude.

>>> La **classification supervisée** consiste à "ranger" les individus dans des classes connues.

Pour réaliser cette “simplification” des variables, l’ACP utilise grossièrement deux mesures :

- la variabilité entre les patients, c'est-à-dire quelles sont les différences et les ressemblances entre les patients de la population totale;
- les liaisons entre les variables : existe-il des groupes de variables très corrélées entre elles qui peuvent être regroupées en de nouvelles variables synthétiques ?

Comment apprécier la qualité d'un clustering lorsqu'on lit l'article ?

L'enjeu d'un *clustering* est de proposer une classification suffisamment performante afin de distinguer, de façon claire, les différents groupes en fonction des variables mesurées.

Ainsi, le premier outil permettant d'évaluer facilement cette distinction entre les *clusters* et les potentielles zones de chevauchement (*overlaps*) est le "**radar-chart**" (fig. 2).

Bien que ce type de figure permette une visualisation rapide et facile des caractéristiques de chaque *cluster*, cela ne

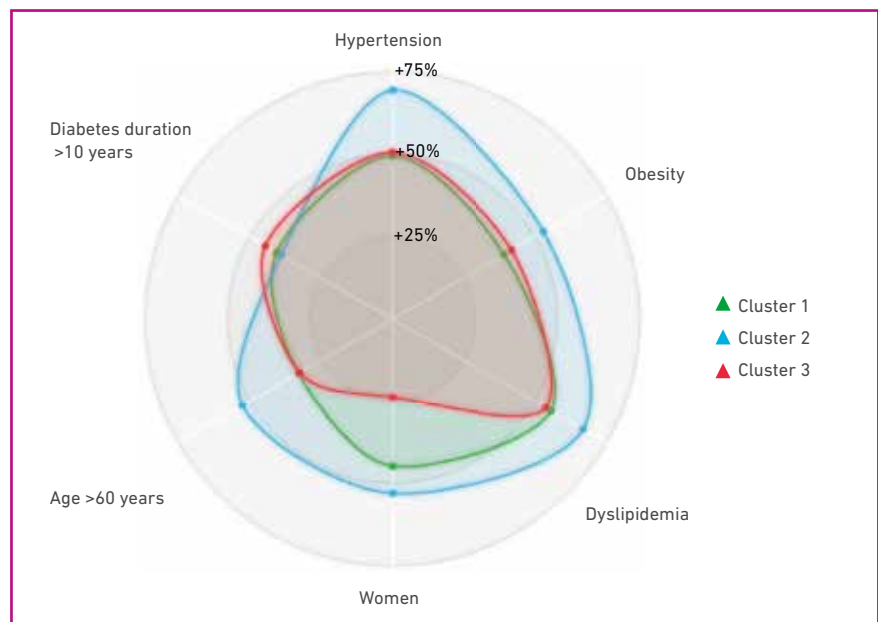


Fig. 2: Exemple de *radar-chart* présentant la répartition de 3 *clusters* selon les variables cliniques mesurées dans l'étude (d'après [1]). On note ici qu'il existe par exemple un chevauchement complet de l'hypertension entre les *clusters* 1 et 3, alors que le *cluster* 2 présente le taux de patients avec hypertension le plus élevé.

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

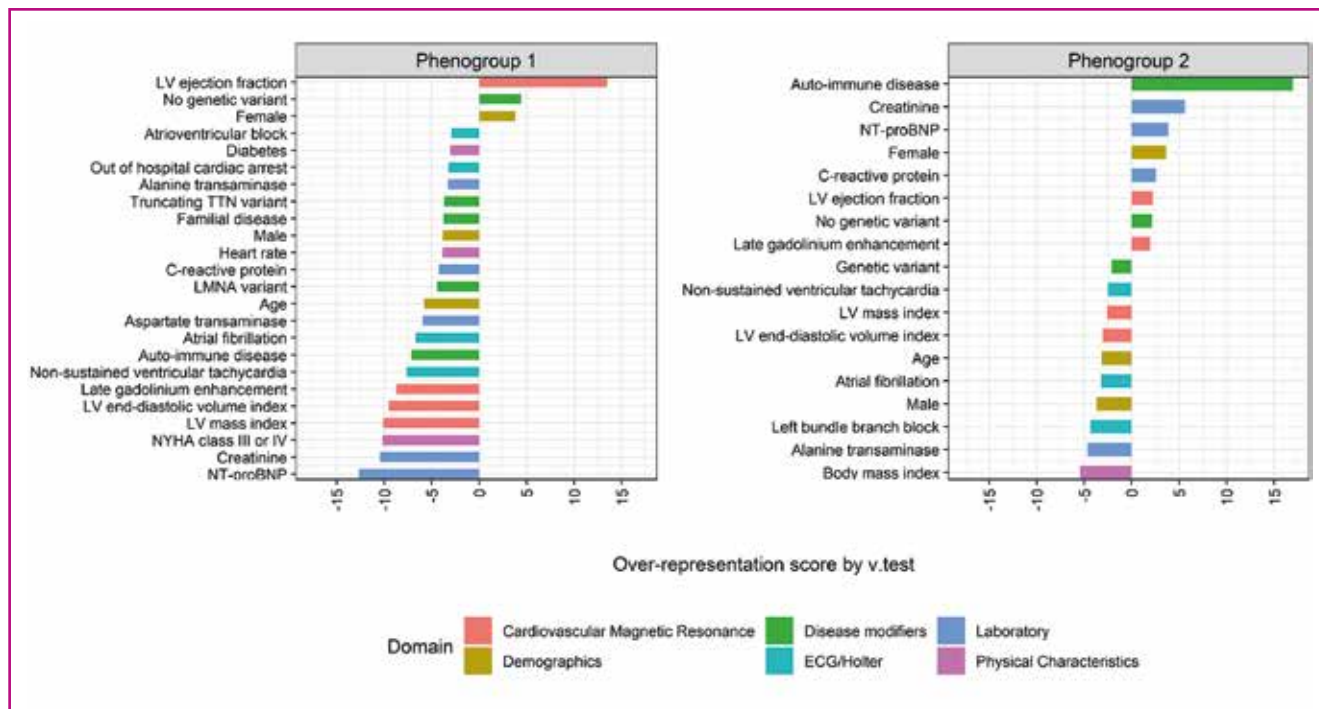


Fig. 3 : Représentation de la participation de chaque variable dans la création des *clusters* en utilisant le "v. test" (d'après [2]). Une valeur positive indique une surreprésentation de la variable dans le *cluster* étudié, alors qu'une valeur négative indique une sous-représentation de la variable correspondante. Quel que soit le signe de la valeur, plus cette valeur est élevée et plus cela signifie que cette variable participe à la constitution du *cluster*. De plus, notez les nombreuses catégories de variables utilisées : variables cliniques, biologiques, génétiques, démographiques, d'ECG/Holter et d'IRM cardiaque.

permet pas une mesure précise de la composante de chaque variable dans la caractérisation de chaque *cluster*. C'est pour cette raison que les auteurs de ce type d'étude utilisent de plus en plus souvent un outil statistique dédié appelé le "v. test". Son interprétation est simple : "plus le v. test d'une variable dans un *cluster* est élevé et plus cela signifie que cette variable est importante dans la caractérisation du *cluster*" (fig. 3).

Enfin, dans quel type d'étude un clustering peut-il être utile ?

La méthode statistique utilisant une analyse non supervisée pour réaliser du *clustering* doit être appliquée sur une population hétérogène que l'on a du mal à définir. Par exemple, Shah *et al.* ont été les premiers à utiliser ce type d'outil pour caractériser l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée [3]. C'est

un magnifique exemple d'utilisation du *clustering* car l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée correspond bien à un ensemble de patients hétérogène difficile à stratifier et encore partiellement mal défini.

Une fois que la population à caractériser est bien définie, il est important d'évaluer le maximum de variables possibles permettant de caractériser ces patients. De plus, il est recommandé d'étudier des catégories de variables les plus différentes possibles : variables cliniques, biologiques, génétiques, sociologiques, d'ECG ou de Holter, d'échocardiographie, d'IRM cardiaque (fig. 3)...

L'importance d'évaluer la valeur pronostique du clustering

Lorsqu'on réalise un *clustering* comme décrit précédemment, on peut parfai-

tement s'arrêter à une étape purement descriptive qui correspondrait au fait de décrire une population très hétérogène sous la forme de *clusters* avec une signification clinique éventuelle. On parle d'études "à visée exploratoire".

Cependant, le plus souvent, les auteurs vont plus loin en recherchant des différences de pronostic entre les *clusters* ! En effet, dans ce cas, **les clusters présentent des valeurs pronostiques distinctes**, ce qui aide les cliniciens à mieux stratifier le risque d'événements cardiovasculaires dans cette population initialement hétérogène et mal définie. Dans cette situation, on utilise presque toujours une courbe de survie de Kaplan-Meier permettant de comparer les courbes entre chaque *cluster* (fig. 4).

Enfin, une meilleure stratification du risque permet d'identifier les patients les plus à risque et donc de **guider la prise en charge diagnostique et thérapeutique**.

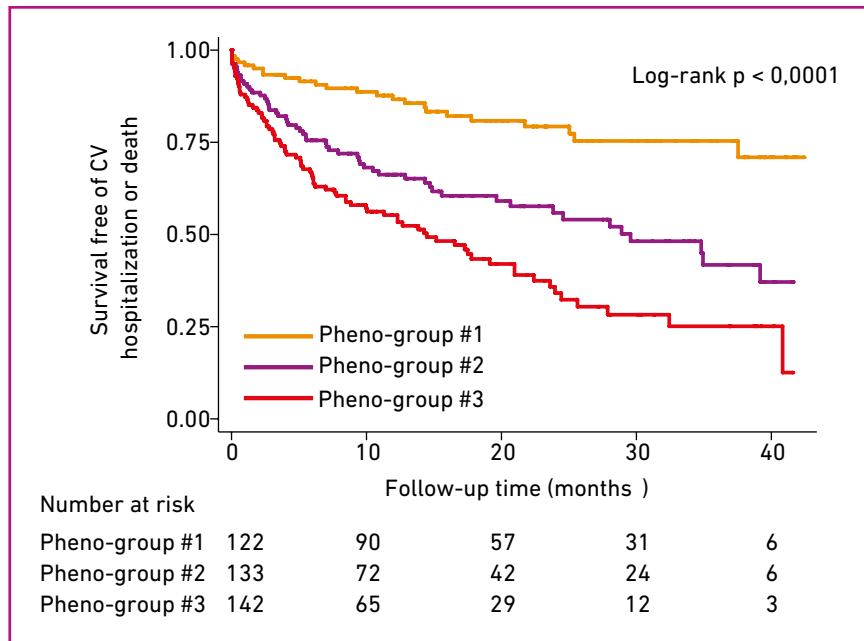


Fig. 4: Courbe de survie de Kaplan-Meier classique évaluant la survenue d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire ou décès dans chaque *cluster* (= phénogroupe). Cette figure permet de comparer la valeur pronostique de chaque *cluster* à l'aide d'un *log-rank test*.

■ Conclusion

Le *clustering* est un outil d'IA très puissant pour nous permettre de mieux comprendre des populations hétérogènes que l'on a du mal à définir comme, par exemple, les insuffisants cardiaques à

FEVG préservée, les patients avec une hypertension pulmonaire ou une cardiomyopathie dilatée.

Son intérêt majeur réside dans le fait de nous permettre de voir des "réalités cliniques associatives" que l'esprit humain

seul n'arrive pas à synthétiser. En effet, le développement des techniques est tel à notre époque que le nombre de données obtenues pour chaque patient nécessite l'utilisation de ces analyses non supervisées pour être associées puis percées à jour.

Enfin, l'objectif final de ces travaux est de mieux stratifier le risque de ces populations hétérogènes afin de proposer ensuite des études thérapeutiques randomisées de qualité.

BIBLIOGRAPHIE

1. ERNANDE L, AUDUREAU E, JELLIS CL *et al.* Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1704-1716.
2. VERDONCHOT JAJ, MERLO M, DOMINGUEZ F *et al.* Phenotypic clustering of dilated cardiomyopathy patients highlights important pathophysiological differences. *Eur Heart J*, 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa841.
3. SHAH SJ, KATZ DH, SELVARAJ S *et al.* Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015;131:269-270.

Insuffisance Cardiaque, aller au-delà des apparences

SYMPTÔMES

AUGMENTATION
DES PRESSIONS
DE REMPLISSAGE

ALTÉRATION DE LA FONCTION POMPE

REMODELAGE CARDIAQUE

VASOCONSTRICTION

Insidieusement, l'Insuffisance Cardiaque progresse et impacte le pronostic de vos patients même lorsque les symptômes n'évoluent pas.¹

1. Butler J et al. Moving away from symptoms-based heart failure treatment: misperceptions and real risks for patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:350-52.