

■ Billet du mois

30 ans de cardiologie. Abondance de biens... d'un passé riche vers un avenir encore plus riche

“Le passé est un prologue.”
~ William Shakespeare

“À 976 ans, Mathusalem était si bien conservé qu’il en paraissait à peine 375.”
~ Tristan Bernard



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Au début de l’année 2020, j’avais commencé une série de billets dénommée “30 ans de cardiologie” pour célébrer les 30 ans de *Réalités Cardiologiques*. Cette série a été interrompue par les circonstances justifiant des billets différents : la pandémie, un prix Nobel décerné à la technique CRISPR-Cas9, riche de promesses pour l’évolution de la médecine et la nécessité pour les cardiologues de pouvoir prescrire des traitements devenus nécessaires à l’amélioration du pronostic de l’insuffisance cardiaque et de l’insuffisance rénale, les gliflozines.

Au tournant de l’année 2020-2021, je souhaite en quelque sorte revenir à la série originale mais en adoptant un regard plus large que celui porté sur les seules 30 dernières années pour rendre compte de quelques-uns des éléments qui ont conduit à modifier l’exercice cardiologique et de certains problèmes qui en résultent, et pour envisager, à travers ce qui est déjà en cours en parallèle de l’exercice cardiologique, ce qui modifiera probablement plus encore cette pratique lors des 30 prochaines années. Un tel regard ne peut prétendre à l’exhaustivité et les choix proposés seront donc et personnels et arbitraires.

■ Changement du paysage épidémiologique

Un travail paru en 2005 dans le *JAMA* montre quelle a été l’évolution épidémiologique des maladies cardiovasculaires en 30 ans aux États-Unis. Ses principales données sont résumées et illustrées dans les **figures 1 et 2**.

La **figure 1** rapporte l’évolution, entre 1970 et 2000, de l’incidence des décès cardiovasculaires par tranche d’âge de 10 ans. Il est possible de constater que, quelle que soit la décennie d’âge, l’incidence de la mortalité cardiovasculaire a régulièrement et constamment diminué entre 1970 et 2000. Dans cette période, l’incidence de la mortalité toute cause par décennie d’âge a diminué de 32 %, passant de 1 242,2 à 844,6 pour 100 000, selon l’âge moyen déterminé à l’année 2000. Parmi les six principales causes de mortalité, la plus grande amélioration est venue des décès cardiaques qui ont diminué de 52 %, des décès cérébrovasculaires qui ont diminué de 63 % et des décès par accident qui ont diminué de 41 %.

Billet du mois

Cette **figure 1** permet aussi de constater que l'incidence de la mortalité cardiovasculaire augmente progressivement avec la décennie d'âge et que, même si elle a régulièrement diminué entre 1970 et 2000 quelle que soit la décennie d'âge, elle reste à chaque époque constamment plus élevée pour une décennie d'âge donnée par rapport à la précédente.

La **figure 2** représente l'évolution du nombre absolu des décès cardiovasculaires par décennie d'âge entre 1970 et 2000. On peut constater que, chez les

personnes de plus de 80 ans, le nombre absolu de décès cardiovasculaires n'a cessé d'augmenter alors que la **figure 1** montre que l'incidence des décès cardiovasculaires n'a cessé de diminuer dans cette tranche d'âge. Pourquoi ce paradoxe ? Tout simplement parce que le nombre de personnes de plus de 80 ans n'a cessé d'augmenter entre 1970 et 2000.

Qu'en conclure ? Que les maladies cardiovasculaires, pour autant qu'on puisse en évaluer l'importance par l'in-

dicateur qu'est la mortalité cardiovasculaire, sont essentiellement devenues des maladies du grand âge, et ce même s'il y a eu quelques modifications légères de tendance lors des 10 dernières années aux États-Unis.

Changement du paysage démographique

En France, l'amélioration progressive de l'espérance de vie et l'arrivée à la soixantaine et au-delà des personnes

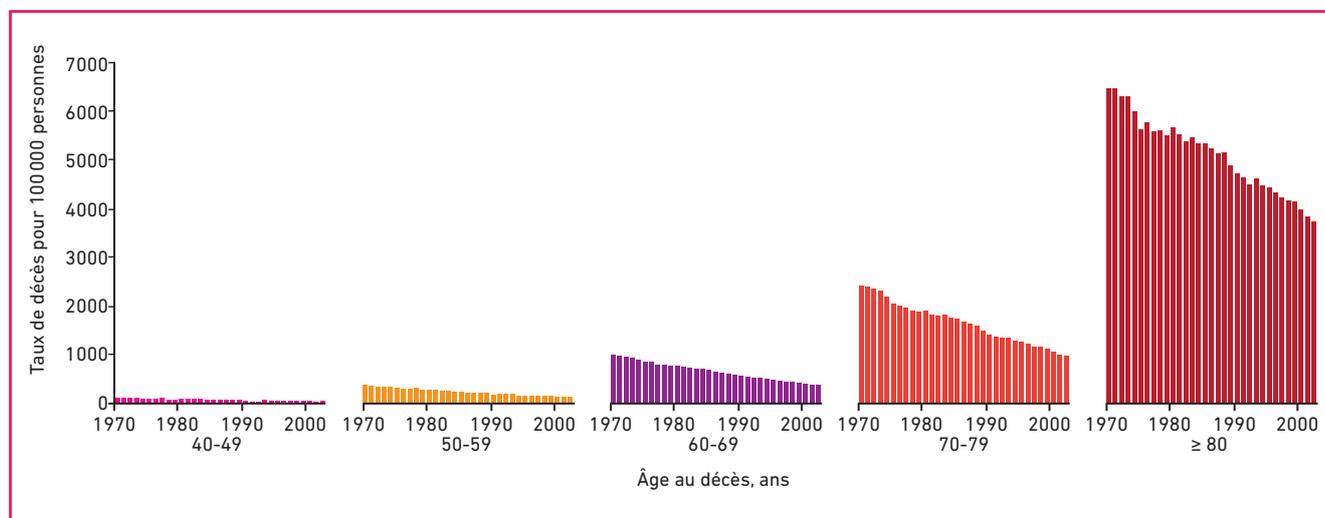


Fig. 1 : Évolution des taux de décès cardiovasculaires pour 100 000 personnes par décennie d'âge entre 1970 et 2000 aux États-Unis.

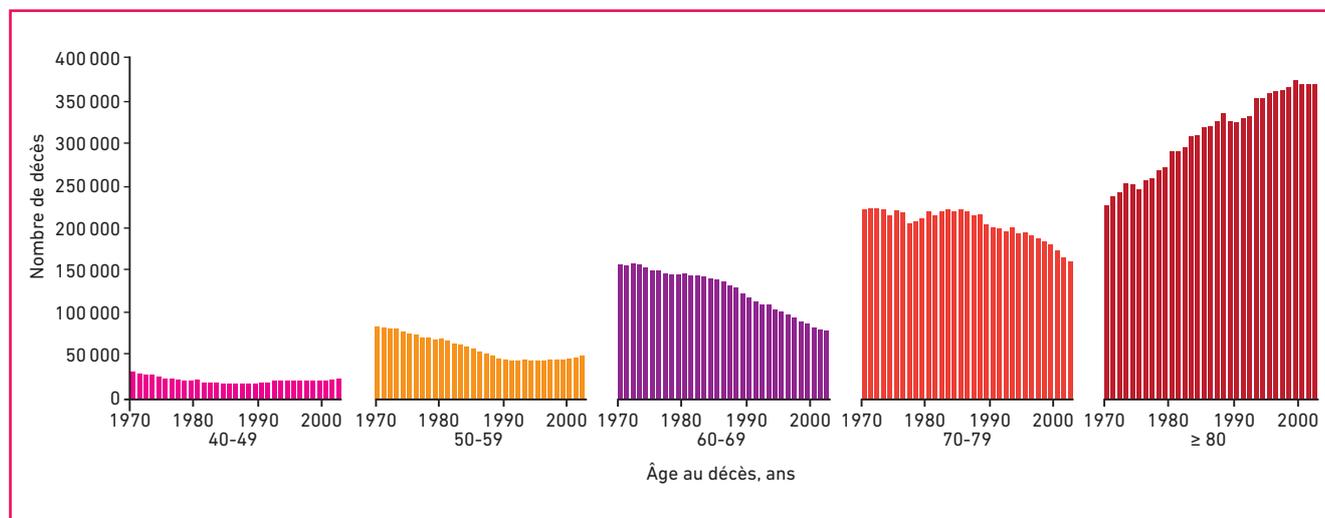


Fig. 2 : Nombre de décès cardiovasculaires par décennie d'âge entre 1970 et 2000 aux États-Unis.

nées après la Seconde Guerre mondiale, génération dite du baby-boom, ont conduit à modifier la forme de la pyramide des âges entre 1960 et 2020. Ainsi, dans la partie gauche de la **figure 3**, on peut voir la pyramide des âges (hommes à gauche, femmes à droite) en 1960. Le rectangle inférieur correspond à la génération du baby-boom, les deux creux sus-jacents correspondent aux saignées des deux guerres mondiales, et la pointe est... pointue. La pyramide des âges en France en 2020 est sur la partie droite de la **figure 3**. Par rapport à 1960, la forme a changé : jusqu'à l'âge de 75 ans, la "pyramide" est devenue un rectangle et la pointe est restée... une pointe, mais beaucoup plus courte. Les données chiffrées correspondantes montrent qu'en 1960 la France avait 45 673 147 habitants dont 11,66 % avaient au moins 65 ans et en 2020, elle en avait 65 273 512 dont 19,49 % ont au moins 65 ans. À noter que si les plus de 65 ans représentent presque 20 % de la population française, ils représentent 50 % des patients vus en consultation de cardiologie.

Ainsi, la population française des plus de 65 ans est passée, entre 1960 et 2020, de 5 325 500 personnes à 12 722 000 personnes. Cette population a donc été multipliée par 2,4 et l'on comprend que, même si l'incidence des décès cardiovasculaires a pu décroître constamment, l'augmentation du nombre de personnes ayant atteint 65 ans a été telle que le nombre absolu de décès cardiovasculaires dans ces classes d'âges a pu soit stagner, soit augmenter (**fig. 2**).

L'évolution démographique a été la même dans l'ensemble des pays d'Europe, et, d'après une étude publiée par l'Insee en 2018, relative à la population européenne de 2016, le pourcentage de la population française d'au moins 65 ans était alors de 18,8 % et équivalent à celui de la population de moins de 15 ans. Les moyennes respectives concernant les personnes d'au moins 65 ans et celles de moins de 15 ans pour l'Europe étaient alors de 19,2 % et 15,6 %, pour l'Allemagne, elles étaient de 21,1 % et 13,2 %, et pour l'Italie, elles étaient de 22 % et de 13,7 %. Globalement, l'Europe vieillit.

Changement du paysage thérapeutique

1. Déficit d'évaluation des traitements dans le grand âge

Il y a donc de plus en plus de personnes âgées de plus de 65 ans et cette strate d'âge ne cesse de devenir une partie de plus en plus importante de la population. Elle concentre l'essentiel des maladies chroniques que sont devenues les maladies cardiovasculaires et l'essentiel des décès cardiovasculaires. Problème, jusqu'alors, les données épidémiologiques et thérapeutiques étaient peu nombreuses les concernant et les patients relativement âgés étaient peu représentés dans les essais thérapeutiques contrôlés, et ce pour diverses raisons. Pour s'en persuader, il suffit de lire les résumés des caractéristiques du produit concernant certains médicaments pour constater que l'utilisation de plusieurs d'entre eux est mal évaluée chez les personnes de plus d'un certain âge, notamment au-delà de 75 ans.

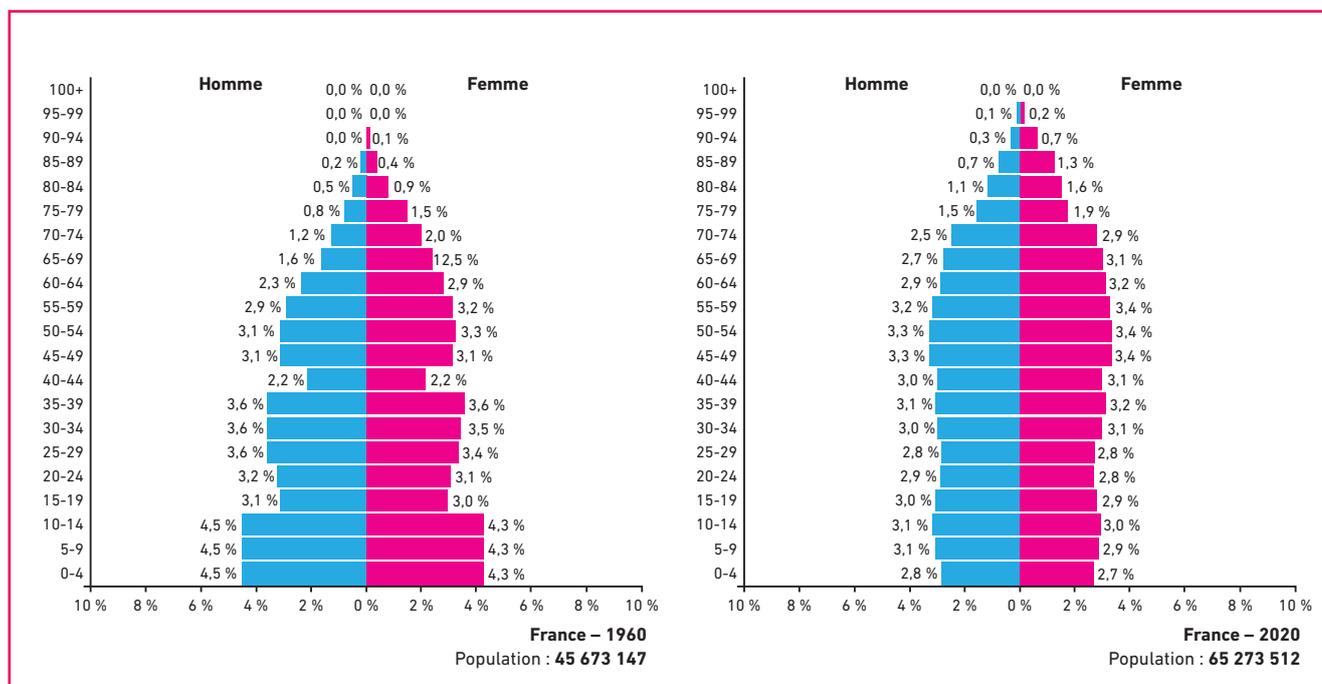


Fig. 3 : Évolution de la population française entre 1960 et 2020, pyramide des âges.

Billet du mois

Quoi qu'il en soit, les données thérapeutiques concernant le grand âge font encore souvent défaut sauf peut-être dans l'hypertension artérielle où des études spécifiques ont progressivement été conduites chez les sujets âgés, mais très peu au-delà de 80 ans, et dans des études où la maladie touche particulièrement les sujets âgés, comme l'implantation d'une valve aortique percutanée (TAVI), où dans une méta-analyse récente de 5 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 3 072 patients, la moyenne d'âge était de 74,5 ans, et dans la fibrillation atriale où la moyenne d'âge des patients enrôlés dans les essais évaluant les anticoagulants oraux directs vs les AVK était de 72 ans.

2. Difficulté à évaluer la balance bénéfice/risque dans le grand âge

Autre problème, dans le grand âge, pour diverses raisons, il est nécessaire de proposer un antithrombotique, voire plusieurs, que ce soit pour une fibrillation atriale (qui touche plus de 10 % des personnes de 80 ans) ou pour une maladie athérotrombotique. Or, si avec l'âge le risque ischémique ou thrombotique augmente, le risque hémorragique augmente aussi et, le plus souvent, il y a chevauchement entre les critères de risque ischémique et hémorragique au point qu'il est

difficile de juger de quel côté penchera la balance bénéfice/risque du traitement. Ainsi, par exemple, il n'y a qu'à comparer le score embolique CHA₂DS₂-VASC et le score hémorragique HASBLED pour se rendre compte que ces deux scores ont trois critères communs : l'âge, l'hypertension artérielle (même si la définition en est légèrement différente) et un antécédent d'AVC. Le score HASBLED intègre par ailleurs l'insuffisance rénale qui, si elle n'est pas incluse dans le score de risque embolique n'en est pas moins un puissant marqueur de risque thrombotique.

Enfin, toujours au chapitre de la balance bénéfice/risque des antithrombotiques, les études d'observation ont montré que chez les patients ayant eu un TAVI, s'il existe un risque élevé d'AVC et d'IDM, notamment du fait de l'âge, risque qui incite à proposer un traitement antithrombotique, le risque d'hémorragie majeure ou fatale est 2 à 3 fois plus élevé que les risques cumulés d'AVC ou d'IDM chez ces patients. Et ainsi, alors que nous disposons d'une abondance de traitements antithrombotiques, la situation clinique spécifique des sujets âgés, et notamment du TAVI, conduit à rechercher le traitement minimal efficace, qui en l'occurrence serait une monothérapie faisant encourir le risque hémorragique le plus faible.

Devant tous ces problèmes et en toute logique, de nouveaux antithrombotiques ont été développés et seront développés pour tenter d'améliorer l'efficacité et/ou de diminuer le risque encouru. De nouvelles stratégies sont envisagées et certaines sont ou ont été évaluées, associant divers antithrombotiques, en en faisant varier le nombre, le type, la dose et la durée.

Et ici, arrive un élément nouveau et spécifique à l'abondance de biens. En 2017, paraissait un travail simple dans le *Journal of American College of Cardiology*. Ce travail prenait une situation clinique, l'angioplastie coronaire avec stent chez des patients ayant une fibrillation atriale justifiant d'un traitement anticoagulant. Il exposait les différentes possibilités de traitements antithrombotiques (aspirine à dose et durée variables), thiénoxyridines (diverses et à durée de prescription variable) et anticoagulants (AVK ou divers AOD, avec dose variable) et aboutissait à la conclusion qu'il existait alors 2,8 millions de possibilités d'associations ou stratégies thérapeutiques en prenant en compte ces diverses variables. Et cela, uniquement pour le traitement antithrombotique d'une situation fréquente dans le grand âge (fig. 4).

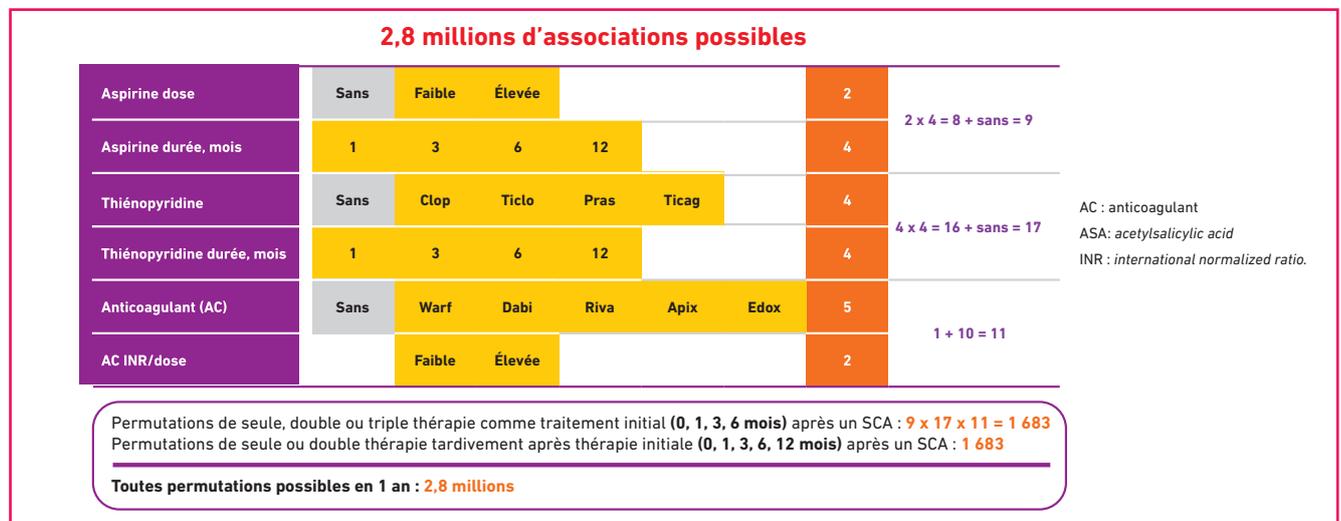


Fig. 4 : Associations possibles d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants chez des patients ayant une fibrillation atriale et une angioplastie coronaire avec stent. D'après Gibson CM. *JACC*, 2017;69:172-175.

3. Abondance de stratégies thérapeutiques, certes mais des problèmes liés à l'ancienneté des traitements

Les premiers pontages coronaires datent des années 1960, les premières angioplasties coronaires des années 1970, les premiers stents coronaires des années 1980 et leur usage large des années 1990, les premiers stents actifs datent des années 2000, les statines des années 1980, la validation de l'utilisation de l'aspirine de la décennie 1980, celle des P2Y₁₂ des années 1980 et 1990. Que de progrès complémentaires qui font la pratique cardiologique quotidienne et qui ont augmenté le nombre de stratégies possibles pour la prise en charge de la maladie coronaire ou la prévention des événements athérotrombotiques !

Si l'on regarde la chronologie de développement de ces traitements et parallèlement l'évolution des données démographiques, il semble que, plus que jamais, des essais thérapeutiques de forte puissance comparant diverses stratégies restent nécessaires afin de vérifier que la vérité des années 1980 voire 1990 reste bien celle des années 2020. Problème, les traitements évalués dans les années 1960 à 1990 sont maintenant généralisés et il n'y a pas de sponsor pour en financer une nouvelle évaluation, notamment chez les sujets âgés. On conçoit donc qu'il est nécessaire que des instances publiques participent au financement de telles études devenues indispensables à la qualité de la prise en charge thérapeutique.

Pour illustrer l'importance de la recherche sur fond public, prenons un exemple important pour la pratique. Alors qu'ils étaient contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque et en passe d'être généralisés, il a fallu la persévérance de certains médecins et le bon vouloir de laboratoires commercialisant quelques rares nouveaux bêtabloquants pour arriver à faire des essais thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque et ainsi découvrir que ces traitements sont

parmi les plus efficaces à améliorer le pronostic de cette maladie. Problème, les études complémentaires et notamment les méta-analyses indiquent que, lorsqu'il y a insuffisance cardiaque et fibrillation atriale, les bêtabloquants ne seraient pas efficaces. Qui, aujourd'hui, prendrait le risque d'évaluer les bêtabloquants spécifiquement chez des patients âgés ayant une insuffisance cardiaque et une fibrillation atriale afin de démontrer qu'effectivement ils ne sont pas efficaces ? Pourtant la question est d'importance.

Prenons un autre exemple, celui de l'aspirine et du sujet âgé. À la fin des années 1980, des données ont indiqué que l'aspirine serait efficace à diminuer le risque cardiovasculaire en prévention primaire. Dans les années 2000, il a été admis que l'aspirine devait être prescrite aux patients ayant le risque cardiovasculaire le plus élevé en prévention primaire. Plus encore, lors des 15 dernières années, des données ont suggéré que l'aspirine pourrait réduire le risque de cancer, voire le risque de décéder chez des personnes ayant un cancer. De ce fait, en toute logique, les patients âgés étant à risque cardiovasculaire élevé et à haut risque de cancer, ils devaient pouvoir bénéficier d'une prescription d'aspirine en prévention primaire. Or, en 2018, les résultats d'une étude dénommée ASPREE, effectuée en double aveugle contre placebo et spécifiquement conduite chez 19 114 personnes de plus de 70 ans et en prévention primaire, ont montré que l'aspirine :

- ne réduit pas le risque d'événements cardiovasculaires majeurs ;
- augmente significativement le risque d'hémorragies majeures ;
- augmente significativement la mortalité totale ;
- augmente significativement la mortalité par cancer.

Cette étude essentielle n'a pu être financée que par des subventions publiques (National Institute on Aging and the National Cancer Institute at the National

Institutes of Health et National Health and Medical Research Council of Australia, Monash University et Victorian Cancer Agency).

4. Manque cruel de stratégies thérapeutiques

À l'opposé de l'abondance de stratégies parmi lesquelles il nous faut maintenant trier et faire des choix, l'évolution démographique traduite par un nombre grandissant de patients âgés a conduit à augmenter la prévalence de certaines maladies. Pour le cardiologue, une des plus emblématiques de ces maladies est l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Mais à part le cas particulier de l'amylose à transthyrétine où un traitement efficace a récemment été découvert et qui ne constitue qu'une des causes minoritaires de ce syndrome, aucun traitement bénéfique n'a encore été découvert pour cette entité qui ne se résume peut-être pas à un phénotype reposant sur une triade (signes d'insuffisance cardiaque, fraction d'éjection préservée, augmentation des peptides natriurétiques) mais qui devra être décomposée en de nombreuses sous-catégories. À moins que les gliflozines ne démontrent prochainement qu'elles sont globalement favorables sur ce phénotype...

Quoi qu'il en soit, il est fort probable que cette entité clinique nécessitera quand même d'être décomposée en de multiples sous-entités justifiant de traitements spécifiques, c'est-à-dire justifiant d'une médecine personnalisée. Nul doute que la recherche fondamentale, la génétique, l'utilisation de bases de données gigantesques et l'imagerie multimodale seront nécessaires pour identifier toutes les causes de ce syndrome et ainsi permettre des progrès thérapeutiques.

■ L'avenir

Si le passé – et notamment le passé récent – a été très riche, si tant le paysage démographique que sanitaire et théra-

I Billet du mois

peutique a considérablement évolué, nul doute que les prochaines années seront encore plus riches pour plusieurs raisons.

1. La génétique

Un des grands progrès de l'histoire de l'humanité a été le séquençage complet du génome humain, abouti en 2003. Même si ce progrès n'a pas encore livré toutes ses promesses, il est riche d'avenir à plusieurs titres.

Le premier est une meilleure compréhension possible et progressive du déterminisme des maladies. Le deuxième, qui lui est corrélé, sera une meilleure prédiction du risque. Le troisième est potentiellement une modification du génome. Nul doute que, dans certaines maladies monogéniques, la manipulation du génome, notamment par la technique CRISPR-Cas9, permettra de modifier radicalement l'évolution de la maladie voire d'en faire disparaître certaines, et notamment certaines cardiomyopathies.

En matière de compréhension et de prédiction, d'importantes études de séquençage entier du génome dans de larges populations sont en cours. Ainsi, par exemple, aux États-Unis, trois programmes sont en cours dont l'objectif est le séquençage du génome de milliers voire de millions de personnes : All of Us, The Cancer Moonshot et The Million Veteran Program. En cardiologie et au-delà, la question peut être posée de l'utilité réelle de la méthode si elle ne peut encore aboutir à modifier le risque et si l'influence du génome sur le risque est modulée par de nombreux autres facteurs comme l'environnement par exemple. Mais il est hautement probable que cette technique permettra, et certaines études le démontrent déjà, d'identifier plusieurs marqueurs génétiques modestes qui, agrégés, permettront d'améliorer la prédiction du risque ou de mieux comprendre le déterminisme de certaines maladies.

2. Le numérique

Analyser des milliers voire des millions de génomes justifie de posséder les moyens de stockage des données et plus encore des moyens d'analyse de ces données avec des méthodes adaptées. En la matière, les progrès sont immenses et plusieurs grandes sociétés dotées d'importants moyens financiers et de recherche, comme Google par exemple, travaillent particulièrement sur de tels programmes. L'analyse de ces données aidée par intelligence artificielle conduira aussi probablement à des progrès de plus en plus importants. Le médecin qui pensait que la médecine se résumait à faire du soin avait déjà eu du mal à admettre que sa pratique devait être guidée par les essais thérapeutiques contrôlés consacrant en quelque sorte le pouvoir des méthodologistes. Acceptera-t-il que demain sa pratique soit aussi guidée par des mathématiciens et statisticiens spécialistes en analyse de données, des extracteurs de données dénommés en anglais *data miners*? Qu'il le veuille ou non, il y a fort à parier qu'il ne pourra faire autrement.

Mais les avancées numériques et celles de l'intelligence artificielle ne se limiteront pas à l'analyse du génome et des données massives, mais concernent déjà et concerneront d'abord et surtout le traitement de l'image, le traitement des milliards de données provenant des objets connectés et tout indique que ces analyses fourniront des diagnostics plus pertinents que ceux fournis actuellement par un simple cerveau humain. Elles concerneront aussi l'analyse des milliers de données informatiques informant sur l'efficacité des traitements en fonction de profils particuliers de patients : c'est ce que réalise déjà le programme Watson développé par IBM en cancérologie. Ici, le futur est déjà là.

Plus encore, la collecte de milliers de données à l'échelle des populations est maintenant permise, de même que leur traitement, permettant de conférer une

puissance encore jamais atteinte pour l'analyse de ces données. Que l'on songe à l'étude de Framingham qui, en 1948, avait récolté sur fiches cartonnées les premières données de 5 200 personnes, alors qu'actuellement des données de plusieurs centaines de milliers de personnes sont analysées prospectivement à l'échelle de populations.

■ Le cardiologue de demain

La modification démographique avec augmentation du nombre de patients âgés, augmentant de ce fait le nombre de patients ayant des maladies cardiovasculaires, contraste avec l'évolution démographique propre des cardiologues en France, qui est à la baisse et qui, si la tendance venait à s'inverser, ne croîtra pas de façon proportionnelle à la demande. Plus encore, le cardiologue, s'il ne veut pas être rapidement dépassé, sera confronté à une nécessité : se familiariser avec les nouvelles possibilités techniques, les nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques, dans son domaine mais aussi à la frontière de celui-ci et l'exemple de la pandémie virale actuelle l'illustre. Alors qu'il ne pourra satisfaire à la demande de soins, il devra en parallèle consacrer du temps à la mise à jour de ses connaissances, à sa formation et à son adaptation à de nouveaux outils et concepts. Tout ceci fait que la pratique de la cardiologie de demain ne sera probablement pas la même que celle d'aujourd'hui. Plus complexe, plus diverse et donc avec nécessité d'une réflexion sur l'organisation d'un cabinet de cardiologie, de la disponibilité d'un plateau technique et plus encore sur les fins et moyens.

Le cardiologue ne pourra plus être seul dans son exercice, il devra être aidé dans sa pratique par des assistants, par l'insertion dans des réseaux confraternels. Le cardiologue devra se former aux nouveaux concepts, nouveaux outils, nouvelles techniques et, à ce titre, il devient urgent qu'il puisse accéder à la pratique

du scanner et de l'IRM, comme il a pu accéder à la coronarographie initialement pratiquée par les radiologues, puis à l'échographie cardiaque. Aujourd'hui, il est probable que le développement d'une cardiologie moderne, adaptée aux nouvelles connaissances et nécessités, soit freiné par les difficultés d'accès des cardiologues à ces techniques d'imagerie. Imaginons l'apport dans chaque région de centres d'imagerie cardiovasculaire par scanner et IRM à la prise en charge de la maladie coronaire et de l'insuffisance cardiaque. Ce serait un changement radical des pratiques.

Enfin, il est aussi probable que le cardiologue ait à comprendre, comme de nombreux médecins, que plusieurs outils seront plus efficaces que son modeste cerveau pour faire un diagnostic, prédire le pronostic et juger du traitement le mieux adapté. Il est probable qu'il ait à comprendre que ces outils resteront des outils et seront complémentaires de sa pratique et qu'ils ne se substitueront pas à l'empathie de la prise en charge et au tri des possibilités en fonction des souhaits du patient. Il est probable qu'il ait à comprendre qu'il sera non pas l'esclave ou le laissé-pour-compte de ces nouveaux

outils mais qu'il pourrait en être le maître d'œuvre d'une utilisation adaptée. Il est probable qu'il ait à comprendre qu'il faille quitter l'époque récente, celle que décrivait Albert Einstein, décédé en 1955, dans une citation qui reste d'actualité: "*La profusion des moyens et la confusion des buts semblent caractériser notre époque.*"

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.