



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

**Thrombose de prothèse valvulaire :
diagnostic et prise en charge**

Quel bilan réaliser devant un aspect de Brugada ?

COVID-19
Caractéristiques de l'atteinte coronaire chez le diabétique

De la chimie des polluants à leur impact cardiovasculaire

**Comment évaluer la validité externe en termes d'applicabilité
des résultats d'une étude ?**

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.



■ 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 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

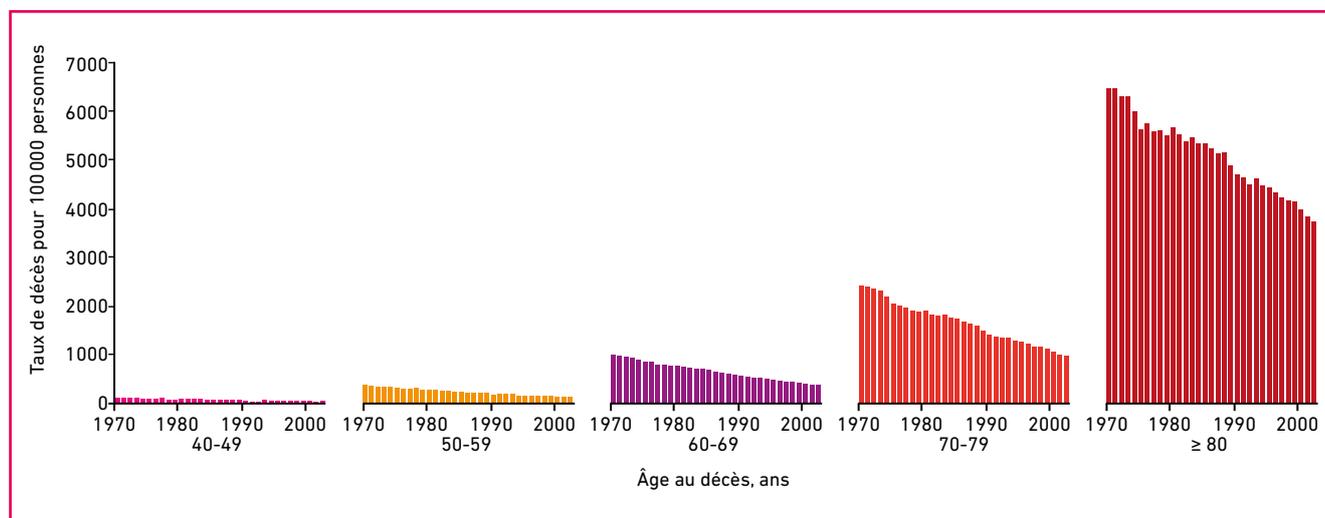


Fig. 1 : Évolution des taux de décès cardiovasculaires pour 100 000 personnes par décennie d'âge entre 1970 et 2000 aux États-Unis.

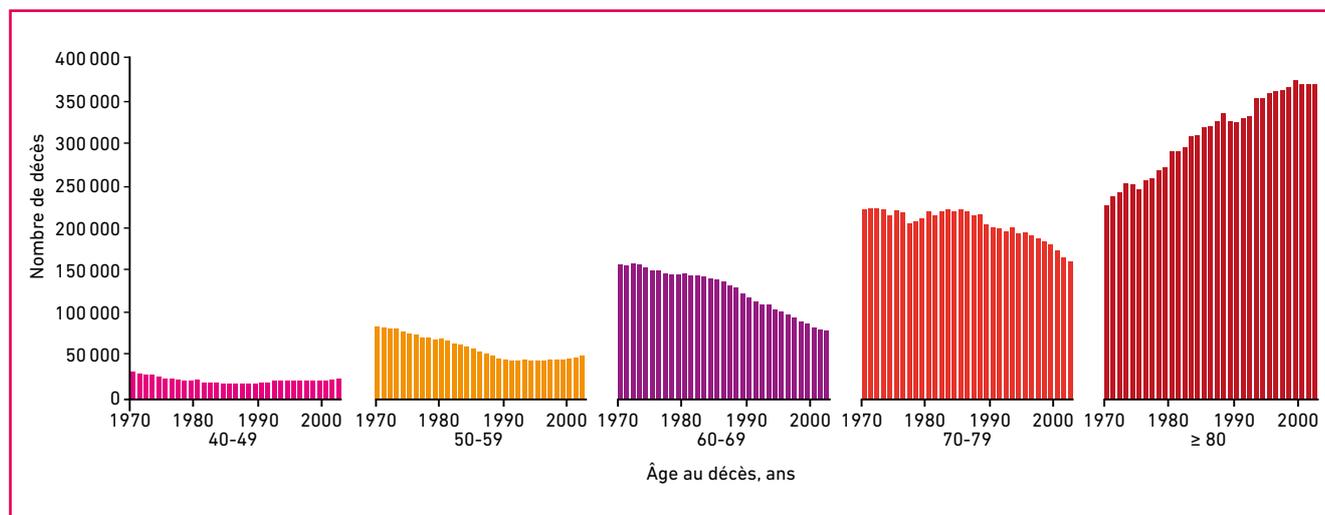


Fig. 2 : Nombre de décès cardiovasculaires par décennie d'âge entre 1970 et 2000 aux États-Unis.

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.

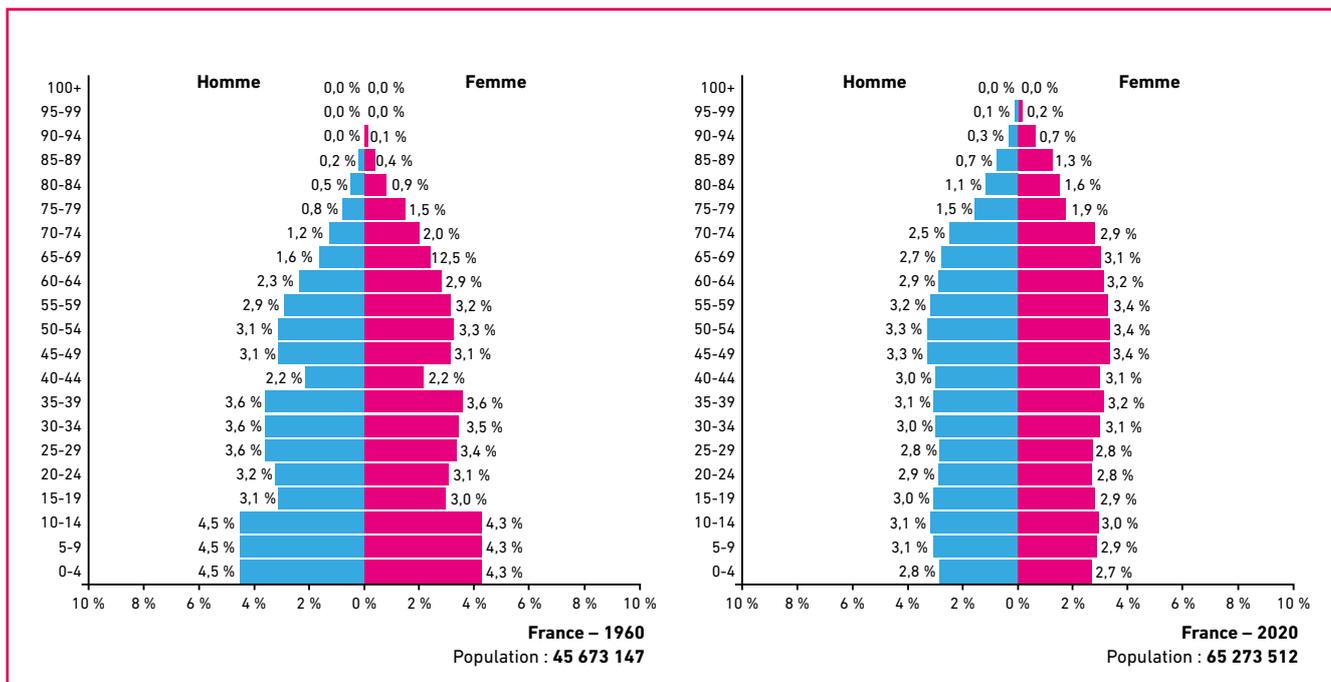


Fig. 3 : Évolution de la population française entre 1960 et 2020, pyramide des âges.

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).

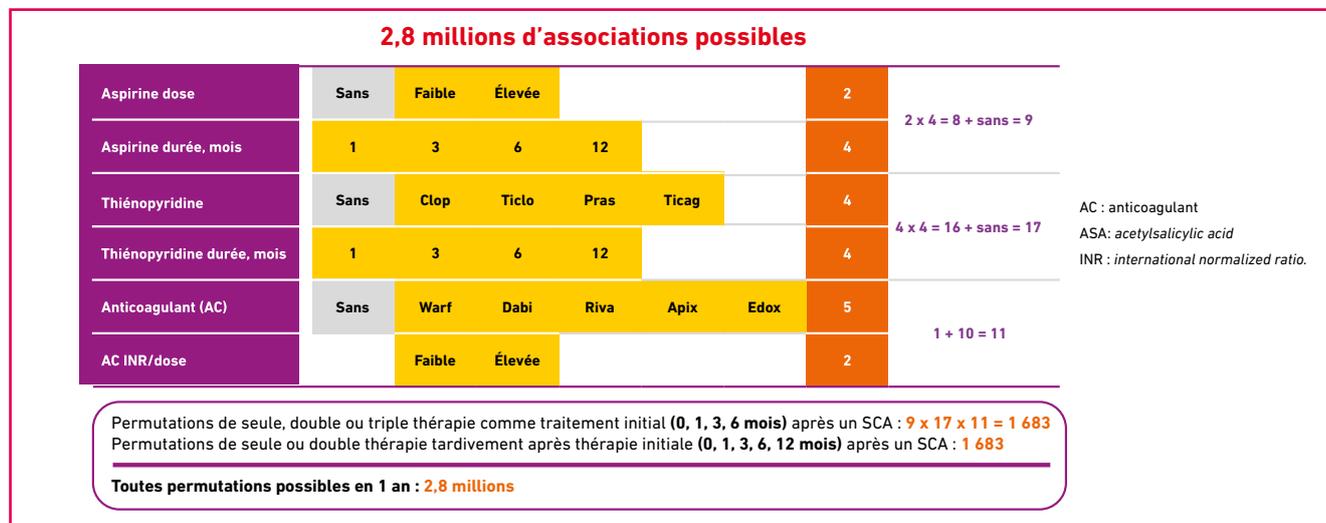


Fig. 4 : Associations possibles d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants chez des patients ayant une fibrillation atriale et une angioplastie coronaire avec stent. D'après Gibson CM. *JACC*, 2017;69:172-175.

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

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 P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, 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. Gilibert, 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. Massoué, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziadaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafaneli, 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

Décembre 2020

Cahier 1

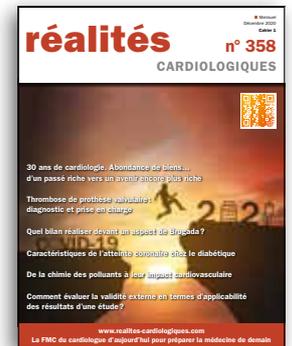
n° 358

BILLET DU MOIS

- 3 30 ans de cardiologie. Abondance de biens... d'un passé riche vers un avenir encore plus riche**
F. Diévert

REVUES GÉNÉRALES

- 11 Thrombose de prothèse valvulaire: diagnostic et prise en charge**
R. Roudaut, M. Dijos, C. Alexandrino, S. Lafitte
- 18 Quel bilan réaliser devant un aspect de Brugada ?**
F. Extramiana
- 23 Caractéristiques de l'atteinte coronaire chez le diabétique**
D. Carrié
- 27 De la chimie des polluants à leur impact cardiovasculaire**
T. Bourdrel, M. Mealier, J.-F. Argacha



ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 37 Comment évaluer la validité externe en termes d'applicabilité des résultats d'une étude ?**
T. Pezel

Un cahier 2 : "Les bêtabloquants : une classe thérapeutique bien évaluée notamment dans l'hypertension artérielle et la maladie coronaire" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 9.

Image de couverture :
©3rdtimeluckystudio@shutterstock.

I Revues générales

Thrombose de prothèse valvulaire : diagnostic et prise en charge

RÉSUMÉ : Les thromboses de prothèses valvulaires sont rares et prédominent au niveau des valves mécaniques lors d'un défaut d'anticoagulation. La thrombose de valve mécanique peut être obstructive ou non obstructive. Elle est toujours grave car elle peut se compliquer d'une mort subite, d'un œdème aigu du poumon, d'une embolie systémique...

Le diagnostic repose sur l'échocardiographie transthoracique (ETT), le radiocinéma de valve qui visualise le blocage d'une ailette, l'échocardiographie transœsophagienne (ETO). Le traitement est le plus souvent chirurgical lorsque le thrombus est obstructif, et le plus souvent médical si la thrombose est non obstructive et non menaçante.

La thrombose de valve biologique est plus rare, elle se rencontre dans des situations particulières comme la phase postopératoire précoce ou un épisode de fibrillation atriale (FA). Le diagnostic repose sur l'ETT et l'ETO. Le scanner peut être très utile comme cela est bien démontré au niveau aortique pour le TAVI. Le traitement est avant tout médical.



**R. ROUDAUT¹, M. DIJOS²,
C. ALEXANDRINO², S. LAFITTE²**

¹ Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux,
Hôpital Cardiolgique du Haut-Lévêque, PESSAC.
² Pôle cardio-thoracique, CHU de BORDEAUX.

Même si le remplacement valvulaire transforme la vie et le pronostic des patients, la prothèse idéale n'existe pas. Très rares au niveau des valves biologiques, les thromboses de prothèses compliquent essentiellement les prothèses mécaniques, le plus souvent à la faveur d'un défaut d'anticoagulation. Il s'agit dans tous les cas d'une complication redoutable pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme. Les thromboses sont plus fréquentes au niveau des prothèses en position tricuspide (20 pour 100 patients-années) que pour les prothèses en position aortique ou mitrale (0,5 à 6 pour 100 patients-années).

Ces thromboses peuvent être obstructives, mettant en jeu très rapidement le pronostic vital (classiquement mortalité jusqu'à 60 % !), ou non obstructives, souvent découvertes à la faveur d'une embolie systémique.

La thrombose est le plus souvent favorisée par un défaut d'anticoagulation : mauvaise compliance au traitement

anticoagulant, période postopératoire précoce, relai pour chirurgie extra-cardiaque, grossesse...

En cas de perturbations aiguës de la coagulation, la prothèse est bloquée par un thrombus frais. En revanche, en cas de troubles chroniques de la coagulation, il existe souvent des caillots plus ou moins organisés par strates successives.

Un thrombus se développe parfois à la faveur de la constitution d'un pannus fibreux au niveau de la prothèse (excroissance fibreuse exubérante en anneau ou en croissant, rétrécissant l'anneau prothétique et pouvant interférer avec le jeu des ailettes) [1, 2].

Thrombose obstructive de prothèse mécanique [3-8]

1. Diagnostic

>>> La clinique est dominée par la dyspnée d'apparition récente, voire

Revue générale

l'œdème aigu du poumon ou l'insuffisance cardiaque globale, un arrêt cardiaque. L'auscultation constate souvent un assourdissement des clicks de la prothèse et l'aggravation ou l'apparition de souffles.

>>> **Le radiocinéma de valve** peut être très intéressant car il montre un blocage ou jeu limité d'une ailette. C'est un examen facile à réaliser en salle de radiologie, à ne pas négliger (fig. 1).

>>> **L'échocardiographie transthoracique (ETT)** recherche une anomalie du jeu de la prothèse et un thrombus paraprothétique sous forme d'un écho surajouté hypoéchogène, de part et d'autre de l'anneau prothétique, parfois pédiculé mobile, parfois plan, plus difficile à distinguer de l'anneau prothétique. Du fait des artéfacts et cônes d'ombre liés aux prothèses mécaniques, le diagnostic de thrombus est souvent très difficile en ETT. Rarement, le thrombus occupe une grande partie de l'oreillette gauche.

L'anomalie du jeu des éléments mobiles de la prothèse n'est pas toujours très facile à percevoir, d'autant plus qu'au niveau des prothèses mécaniques de dernière génération, les ailettes sont de petite taille, à peine visibles.

>>> **C'est surtout le Doppler qui confirme le dysfonctionnement de la prothèse.** En Doppler couleur, l'œil est



Fig. 1 : Radiocinéma de valve. Thrombose de prothèse mécanique mitrale. Une des ailettes est bloquée.

attiré par une désaxation du jet antérograde et parfois la mise en évidence d'une régurgitation qui n'existait pas jusque-là.

Les méthodes Doppler pulsé et continu mettent en évidence une accélération des vitesses transprothétiques, une augmentation des gradients et une diminution de la surface :

● Ainsi, pour une **prothèse en position mitrale (tableau I)**, dans le cas typique, le gradient moyen est > 10 mmHg (fig. 2). Le calcul de la surface valvulaire se fait idéalement par l'équation de continuité : en cas de thrombose la surface est < 1 cm². Le calcul à partir du PHT validé dans le rétrécissement mitral est donc utilisable en cas de thrombose obstruc-

tive de valve : $S = 220/PHT$. Le PHT est > 200 ms en cas d'obstruction. Enfin, le rapport ITV_{prot} / ITV_{chch} est > 2,5. Les pressions pulmonaires sont souvent élevées dans ce contexte.

● Pour une **prothèse en position aortique (tableau II)**, en cas de thrombose obstructive, la V_{max} transprothétique est > 4 cm/s, le gradient est classiquement > 35 mmHg, la surface mesurée par l'équation de continuité < 0,8 cm², l'indice de perméabilité < 0,25. Le temps d'accélération > 100 ms. La forme du flux transprothétique n'est plus triangulaire à pic précoce, mais arrondie symétrique à pic méso-systolique. Cependant, en position aortique, le gradient est à interpréter en fonction de la taille de la prothèse, en tenant compte

Paramètre	Possible	Significatif
Vmax (m/s)	1,9-2,5	≥ 2,5
Gradient moyen (mmHg)	6-10	> 10
Surface (cm ²)	1-2	< 1
PHT (ms)	130-200	> 200
ITV proth/ITV chch	2,2-2,5	> 2,5

Tableau I : Prothèse valvulaire mitrale. Critères d'obstruction. Le diagnostic d'obstruction a d'autant plus de chance d'être confirmé que tous les critères convergent. D'après Zoghbi WA, *J Am Soc Echocardiogr*, 2009;2:975-1048.

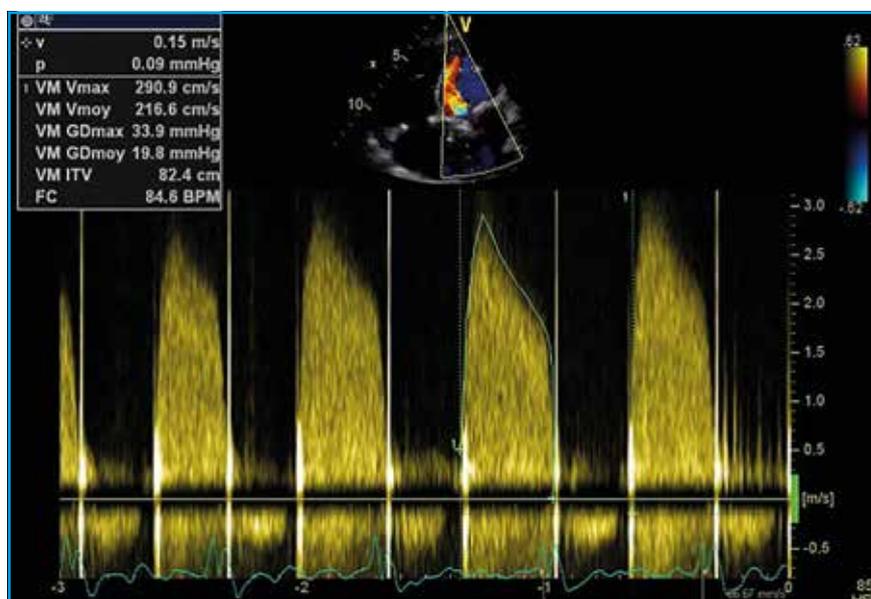


Fig. 2 : Thrombose d'une prothèse mécanique mitrale. ETT : flux Doppler couleur excentré, gradient moyen transvalvulaire 19 mmHg.

du fait qu'une prothèse de petite taille (n° 19-21) peut présenter un gradient "physiologique" de l'ordre de 25-30 mmHg. L'interprétation de gradients élevés sur prothèse aortique est difficile et doit faire intervenir de multiples paramètres en écho-Doppler (temps d'accélération, index de perméabilité) (fig. 3), sans oublier le radiocinéma de valve.

● Pour une **prothèse en position tricuspide** en cas de thrombose obstructive, la Vmax est classiquement supérieure à 1,7, le gradient moyen à 6 mmHg et la PHT ≥ 230 ms.

Soulignons aussi l'**importance de toujours comparer** les valeurs obtenues à celle de l'examen de référence réalisé 1 mois après

la chirurgie dont le patient doit avoir obtenu les résultats (carte d'identité et de surveillance de la prothèse).

Les limites du Doppler sont à connaître. Le gradient étant dépendant du débit, il peut être faussement rassurant en cas de fraction d'éjection altérée ou au contraire élevé et trompeur en cas d'hyperdébit (anémie, hyperthyroïdie), d'où l'importance de ne pas se contenter de la mesure du gradient mais d'évaluer systématiquement la surface.

Les autres signes Doppler en faveur d'une dysfonction de prothèse sont une fuite centroprothétique et, bien sûr, un retentissement droit avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

>>> L'ETO est essentielle pour conforter et préciser le diagnostic, *a fortiori* si

Paramètre	Possible	Significatif
Vmax (m/s)	3-4	> 4
Gradient moyen (mmHg)	20-35	> 35
Index d'obstruction	0,29-0,25	< 0,25
Surface (cm ²)	1,2-0,8	< 0,8
Temps d'accélération	80-100	> 100
Contour flux Ao	Triangulaire Pic mésosystolique	Symétrique Pic mésotéléstolique

Tableau II : Prothèse valvulaire aortique. Critères d'obstruction. D'après Zoghbi WA, *J Am Soc Echocardiogr*, 2009;22:975-1048.

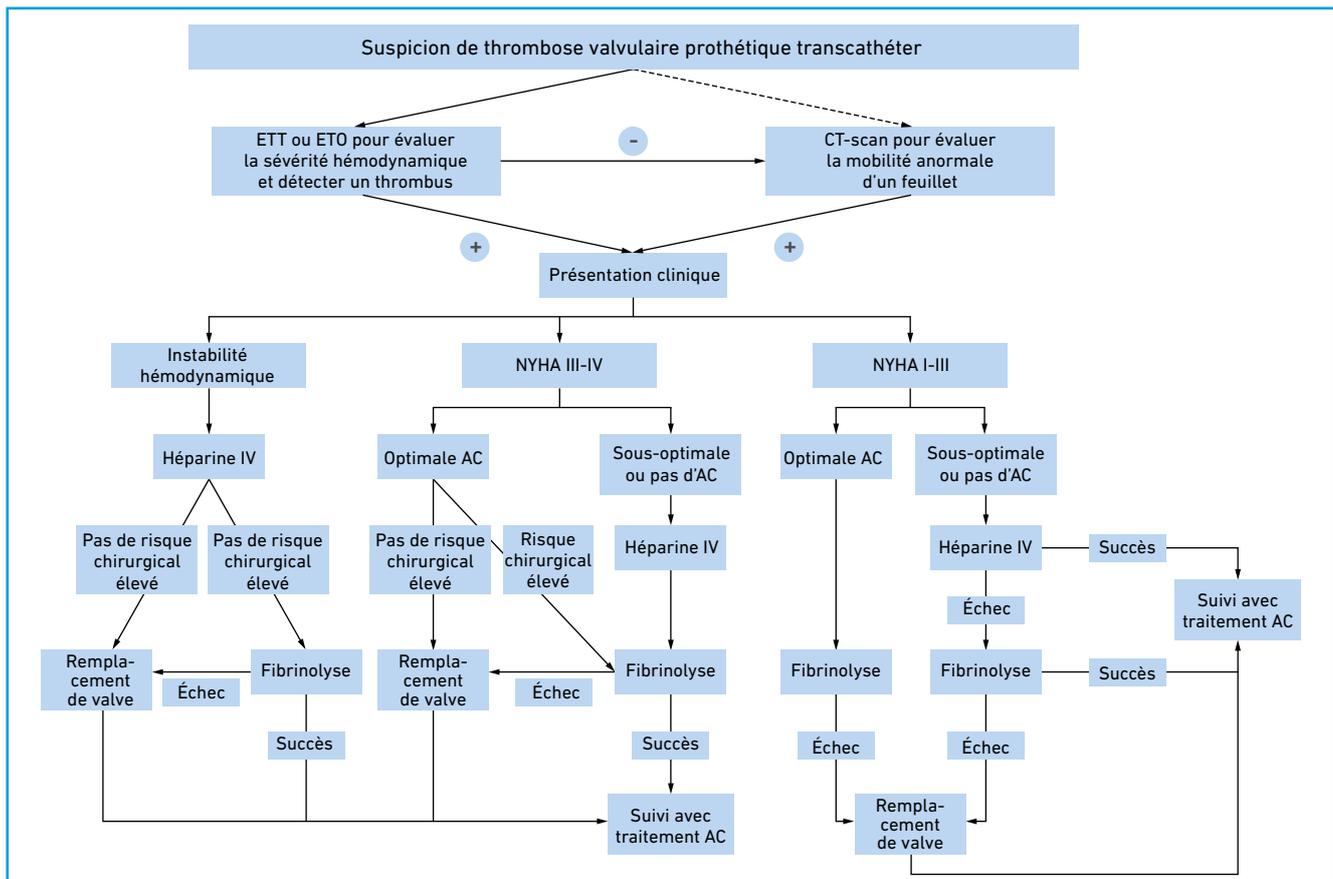


Fig. 3 : Algorithme de prise en charge d'une suspicion de thrombose de TAVI. D'après [6]. AC : anticoagulation.

I Revues générales

l'ETT est douteuse. L'ETO peut mettre en évidence (**fig. 4 et 5**):

- une anomalie du jeu des clapets: immobilité, jeu diminué...;
- un thrombus prothétique dont il faudra préciser la localisation sur les deux faces de la prothèse, la taille, la mobilité (thrombus plan ou pédiculé mobile à haut risque embolique). Il est rare de

voir un thrombus pédiculé s'engager dans l'orifice;

- une fuite centroprothétique qui s'explique par un blocage partiel d'aillettes;
- une disparition des fuites de lavage qui s'explique par la présence de caillots entre anneau et ailettes;
- la présence d'échos de stase (contraste spontané dense) dans l'oreillette gauche

est un critère non spécifique, témoignant de la stase;

- il convient de rechercher également un thrombus dans l'oreillette gauche, le plus souvent au niveau de l'auricule;
- l'ETO permet aussi de mesurer les gradients, plus facilement pour la valve mitrale. Pour la valve aortique, il faut se positionner en transgastrique et faire un tir Doppler continu à partir de la pointe;
- de nos jours, l'écho 3D aide à préciser la taille et l'extension de la thrombose.



Fig. 4 : ETO: thrombose de prothèse mécanique mitrale. Volumineux thrombus tapissant la face atriale de la prothèse.

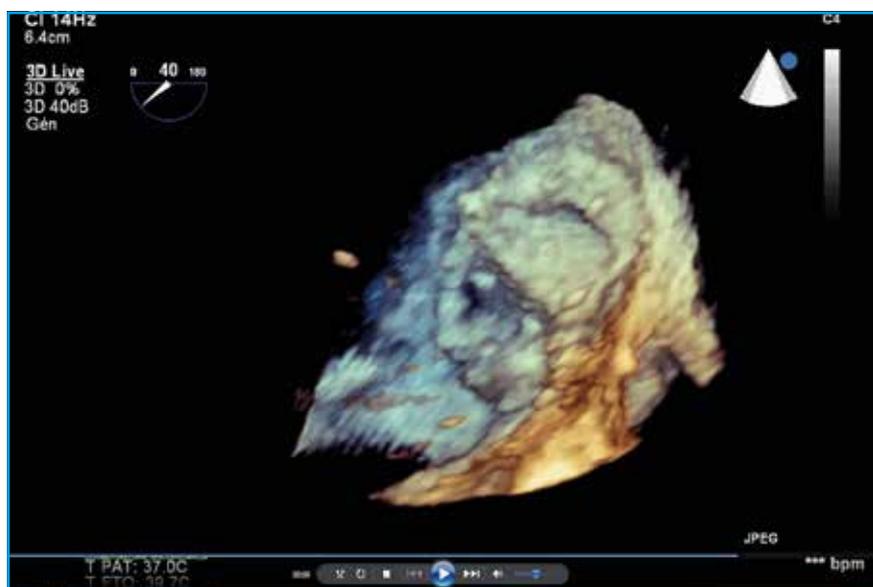


Fig. 5 : ETO 3D. Blocage d'une ailette de prothèse mécanique.

Classiquement, la sensibilité de l'ETO est bien supérieure à celle de l'ETT pour le diagnostic de thrombose. Cela dit, cet examen peut aussi passer à côté d'un petit thrombus localisé. Soulignons que le radiocinéma de valve, facile à mettre en œuvre, peut aider à affirmer le blocage d'une ailette! En cas de doute, le scanner peut également préciser le mécanisme d'une obstruction, *a fortiori* s'il existe un pannus.

ETT et ETO sont complémentaires et permettent en règle de confirmer la présence d'un thrombus ou d'un blocage d'aillettes, mais il peut exister des petits thrombi intraprothétiques invisibles ne gênant que de façon intermittente la cinétique de l'élément mobile, d'où la nécessité de ne pas hésiter à prolonger l'examen, voire de le refaire si la clinique est très évocatrice.

Pour une prothèse mitrale, il ne faut pas oublier de bien étudier également la face ventriculaire par voie transgastrique.

Les thrombi sur prothèse aortique sont toujours plus difficiles à déceler.

2. Aspects thérapeutiques (**fig. 6**)

Sur le plan thérapeutique, toute thrombose obstructive relève d'une prise en charge rapide et agressive, le plus souvent chirurgicale, en particulier au niveau du cœur gauche. En cas d'éloignement d'un centre de chirurgie cardiaque ou d'une contre-indication à la chirurgie, une fibrinolyse pourra être

proposée, *a fortiori* si le thrombus n'est pas trop volumineux. En effet, un gros thrombus sur prothèse du cœur gauche fait *a priori* courir un risque d'embolie systémique plus important.

Une thrombose de prothèse tricuspide peut être traitée sans trop de risques en 1^{re} intention par fibrinolyse.

Si la fibrinolyse est choisie, l'échocardiographie couplée au radiocinéma permettra un suivi de l'efficacité du traitement.

Thrombose non obstructive de prothèse mécanique

La thrombose non obstructive (TNO) se traduit le plus souvent sur le plan clinique par une embolie systémique. Parfois, la symptomatologie est "bâtarde" : fièvre inexplicée, dyspnée paroxystique... Parfois, la TNO est infraclinique.

L'ETT est souvent normale chez ces patients. Cependant, un petit thrombus non obstructif peut être vu sur une prothèse aortique dans la chambre de chasse du ventricule gauche ou sur le versant ventriculaire d'une prothèse mitrale.

L'ETO est l'examen capital confirmant la présence d'un thrombus, sa relation avec l'anneau prothétique, sa taille, sa mobilité (thrombus plan en anneau ou pédiculé mobile). Malgré l'apport de sondes multiplans, la visualisation de thrombi sur les prothèses aortiques reste plus difficile.

Plusieurs travaux de la littérature ont souligné la fréquence de TNO en période postopératoire immédiate au niveau mitral (10 % des patients!). Ces TNO sont favorisées par un déficit d'anticoagulation en phase postopératoire.

La prise en charge d'une TNO est avant tout médicale : héparinothérapie et équilibre du traitement par AVK. Une chirurgie peut être envisagée en cas de

caillot volumineux (> 10 mm) mobile menaçant, *a fortiori* s'il augmente malgré l'optimisation du traitement médical. Certains auteurs ont aussi proposé la fibrinolyse mais celle-ci n'est pas dénuée de risque emboligène.

Citons quelques diagnostics différentiels de thrombi non obstructifs :

- les "strands" : filaments de fibrine, échos linéaires, mobiles (1 mm x 3 à 15 mm) appendus à l'anneau ou aux pivots des prothèses, flottant dans la cavité cardiaque. Ces strands semblent davantage être un marqueur de risque thromboembolique qu'une cause directe ;
- les points de suture : surtout pour les prothèses mitrales, parfois flottants ;

– les échos brillants scintillants, générés par un phénomène de microcavitation lors de la fermeture de la prothèse.

Thrombose de prothèse biologique [9-13]

Bien que rares, les thromboses de prothèses biologiques peuvent s'observer particulièrement chez les patients en arythmie complète par fibrillation auriculaire, *a fortiori* sur l'absence de traitement anticoagulant et durant la phase post-opération précoce.

Le diagnostic d'une thrombose de valve biologique fait appel à l'ETT : mise en évidence d'un gradient transvalvulaire anormal.

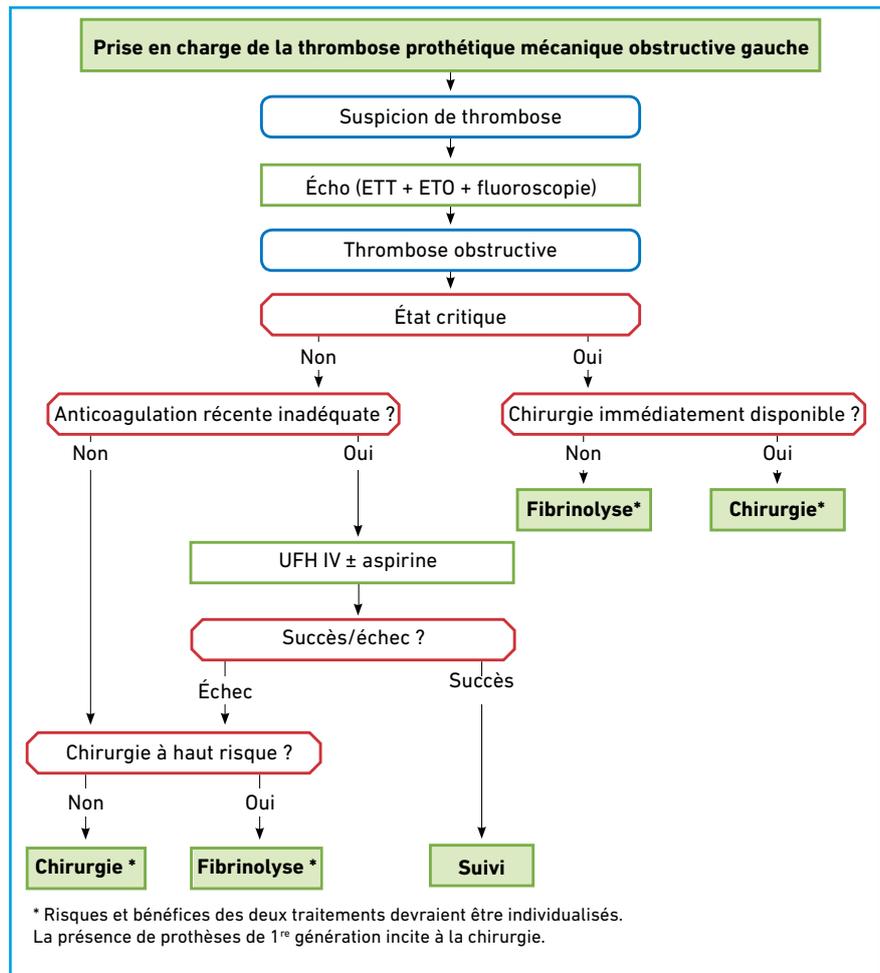


Fig. 6 : Algorithme de prise en charge d'une thrombose de prothèse valvulaire mécanique. D'après ESC 2017 [2].

Revue générale

POINTS FORTS

- La thrombose de prothèse valvulaire concerne avant tout les prothèses mécaniques mal anticoagulées. Le diagnostic repose sur l'ETT, l'ETO et le radiocinéma de valve. La prise en charge doit être rapide et dépend de l'état hémodynamique du patient. La chirurgie est indiquée devant une thrombose obstructive
- La thrombose de valve biologique est exceptionnelle. Plusieurs cas de thrombose partielle de TAVI ont récemment été publiés. Le diagnostic repose sur l'ETT, l'ETO, le scanner. Le traitement est avant tout médical.

L'ETO est souvent très utile, en particulier au niveau de la valve mitrale, notamment si la thrombose est partielle et n'entraîne qu'un blocage d'une cuspide (fig. 7). C'est également dans ces situations que le scanner peut être utile, *a fortiori* au niveau de la valve aortique.

Le traitement repose avant tout sur l'introduction ou l'optimisation du traitement médical par anticoagulant : héparine relayée par anticoagulant oral.

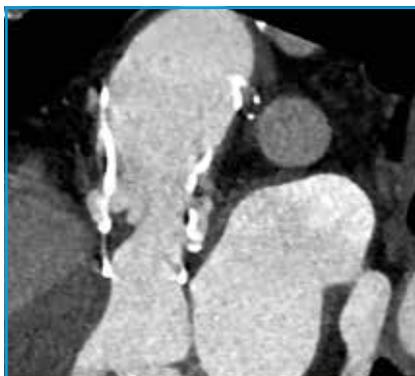


Fig. 8 : Thrombose partielle d'un TAVI vue au scanner : blocage de la cusp antérieure.



Fig. 7 : ETO : thrombus situé au niveau d'une des cusps de la bioprothèse mitrale.

Plusieurs cas de thrombose partielle de TAVI ont été publiés ces dernières années. Le diagnostic peut être clinique : souffle, dyspnée, voire embolie systémique. L'ETT met en évidence un gradient transvalvulaire aortique. L'ETO 3D peut aider au diagnostic de thrombose partielle de TAVI. Le scanner s'est avéré également un examen de choix de ce diagnostic (fig. 8).

Le traitement d'une thrombose partielle de TAVI est basé avant tout sur les anticoagulants (fig. 3).

BIBLIOGRAPHIE

1. LANCELLOTTI P, PIBAROT P, CHAMBERS J *et al.* Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:589-590.
2. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
3. ROUDAUT R, SERRI K, LAFITTE S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*, 2007;93:137-142.
4. ROUDAUT R, DIJOS M, RÉANT P *et al.* Complications thromboemboliques des prothèses valvulaires. Modalités diagnostiques et thérapeutiques. In: "Cardiopathies valvulaires de l'adulte". Lavoisier, Médecine Sciences. 2014 p :596-603.
5. GUERET P, VIGNON P, FOURNIER P *et al.* Transoesophageal echocardiography for the diagnosis and management of non-obstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation*, 1995;91:103-110.
6. DANGAS GD, WEITZ JI, GIUSTINO G *et al.* Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:2670-2689.

7. GÜRSOY MO, KALÇIK M, YESIN M *et al.* A global perspective on mechanical prosthetic heart valve thrombosis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Anatol J Cardiol*, 2016;16:980-989.
8. POLI D, ANTONUCCI E, PENGO V *et al.* Italian Federation of Anticoagulation Clinics. Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study. *Int J Cardiol*, 2018;267:68-73.
9. PURI R, AUFFRET V, RODÉS-CABAU J. Bioprosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:2193-2211.
10. SONDERGAARD L, DE BACKER O, KOFOED KF *et al.* Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves. *Eur Heart J*, 2017 Jul 21;38:2201-2207.
11. CHAKRAVARTY T, SØNDERGAARD L, FRIEDMAN J *et al.* RESOLVE; SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*, 2017;389:2383-2392.
12. HOLMES DR, MACK MJ. Aortic Valve Bioprostheses: Leaflet Immobility and Valve Thrombosis. *Circulation*, 2017;135:1749-1756.
13. JILAIHAWI H, ASCH FM, MANASSE E *et al.* Systematic CT Methodology for the Evaluation of Subclinical Leaflet Thrombosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017;10:461-470.

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

I Revues générales

Quel bilan réaliser devant un aspect de Brugada ?

RÉSUMÉ : Le syndrome de Brugada peut être responsable de mort subite. Toute suspicion de syndrome de Brugada doit déclencher la réalisation du bilan permettant de l'affirmer ou de le rejeter. En cas de confirmation du diagnostic, le bilan devra permettre de stratifier le risque de mort subite afin de conseiller au mieux le patient, et de proposer et mettre en œuvre un dépistage familial. Le diagnostic de syndrome de Brugada n'est jamais inutile, il aura des implications pour la prise en charge de l'ensemble des patients atteints.



F. EXTRAMIANA
Service de Cardiologie, hôpital Bichat,
PARIS.

Le syndrome de Brugada décrit par deux des frères Brugada en 1992 est une cause héréditaire de syncope et de mort subite [1]. Il fait partie des causes rares de mort subite sur cœur structurellement sain mais avec une “canalopathie” responsable d’une “maladie électrique”. En dehors du risque rythmique, son pronostic est excellent. Il est donc indispensable, en cas de suspicion de syndrome de Brugada, de répondre aux interrogations suivantes : le diagnostic est-il confirmé ou pas ? Et en cas de confirmation du diagnostic : quel est le risque de mort subite du patient ? d’autres membres de la famille sont-ils atteints ? Le bilan à réaliser devra répondre à ces trois questions.

Le patient a-t-il un syndrome de Brugada ?

Initialement décrit comme l’association d’un bloc de branche droite, d’un sus-décalage persistant du segment ST dans les dérivations précordiales droites et la survenue d’une mort subite [1], la définition du syndrome a significativement évolué depuis cette description initiale.

Il a dans un premier temps été mis en évidence que l’aspect ECG de Brugada pou-

vait être fluctuant et même intermittent. Le caractère fluctuant a amené à définir des aspects de Brugada de type 1, 2 et 3 (**fig. 1**) [2]. Les tests pharmacologiques avec un antiarythmique de classe I (seules l’ajmaline IV et la flécaïnide IV sont disponibles en France) permettent de transformer un aspect de type 2 ou 3, ou même un ECG normal, en aspect de type 1. Le test à l’ajmaline est plus sensible mais, quelle que soit la drogue utilisée, il y a un risque pro-arythmique majeur, en particulier en cas de syndrome de Brugada, et ce test doit être réalisé en respectant un protocole strict, en présence du cardiologue et dans un environnement permettant la mise en œuvre immédiate des mesures de réanimation (**fig. 2**).

Seul l’aspect ECG de type 1, c’est-à-dire un sus-décalage descendant du segment ST initialement de plus de 200 microvolts (2 mm avec une échelle standard) suivi d’une onde T négative (**fig. 1**), permet de retenir le diagnostic de syndrome de Brugada.

Il suffit que cet aspect de type 1 soit enregistré sur au moins 1 dérivation précordiale droite (V1, V2, V3 classiques au 4^e espace intercostal) ou sur les dérivations précordiales droites “hautes”

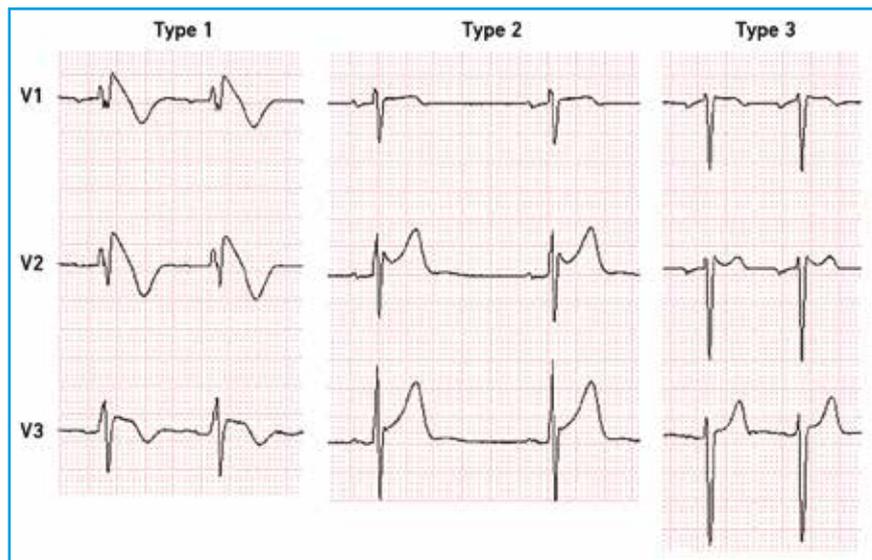


Fig. 1 : Aspects ECG de Brugada de type 1, 2 et 3. Seul l'aspect de type 1 (sus-décalage descendant du segment ST initialement de plus de 200 microvolts [2 mm avec une échelle standard] suivi d'une onde T négative) permet de retenir le diagnostic de syndrome de Brugada. D'après [6].



Fig. 2 : Démarrage d'une tachycardie ventriculaire polymorphe lors d'un test à l'ajmaline.

(3^e ou 2^e espace intercostal). La valeur diagnostique de l'aspect de type 1 est la même, que ce type 1 soit spontané ou induit par un test pharmacologique (ou par la fièvre).

L'aspect ECG de Brugada de type 1 définit le syndrome de Brugada de manière consensuelle [2-6]. Il n'est pas nécessaire que le patient ait eu des symptômes ou une histoire familiale pour parler de syndrome et le score diagnostique de Shanghai n'est guère utilisé [6].

Il faut cependant savoir que l'aspect ECG de Brugada de type 1 peut aussi être induit par des atteintes cardiaques structurelles ou des causes extracardiaques. On parle alors de phénotopies. Ces causes sont indiquées dans le **tableau I**.

Le bilan nécessaire pour faire le diagnostic de syndrome de Brugada doit donc comporter :

- un ECG enregistrant les dérivations précordiales droites au 2^e, 3^e et 4^e espace intercostal ;

- un test à l'ajmaline si l'ECG ci-dessus ne met pas en évidence d'aspect de type 1 indiscutable ;

- un interrogatoire complet relevant les antécédents familiaux et l'ensemble des traitements et substances pris, un examen clinique (thoracique, neurologique, prise de température), une échographie cardiaque transthoracique et éventuellement une imagerie thoracique et des dosages sanguins spécifiques pour éliminer une phénotopie ;

- en cas d'aspect de type 1 en présence de facteur modulateur (**tableau I**), il faudra refaire l'ECG après l'exclusion de ce facteur et éventuellement un test à l'ajmaline en cas de disparition de l'aspect de type 1.

Ce bilan doit être réalisé lorsque l'ECG est évocateur d'un aspect de Brugada sans en faire le diagnostic. Mais il faut aussi le faire en cas de syncope cardiaque sans cause retrouvée, de bilan de mort subite ressuscitée ou encore dans le cadre d'un bilan familial de mort subite non expliquée.

Quel est le risque associé au syndrome de Brugada chez ce patient ?

Un diagnostic établi de syndrome de Brugada ne correspond pas à un risque de mort subite homogène. La prise en charge d'un patient donné devra nécessairement passer par une stratification de ce risque.

Le consensus publié en 2017 rappelle les différents éléments cliniques et paracliniques associés à un risque plus élevé de mort subite [6]. Il s'agit de l'antécédent de mort subite ressuscitée, de syncope, d'un aspect de type 1 spontané (par opposition à un type 1 uniquement induit par le test pharmacologique), d'une stimulation ventriculaire programmée positive, de certains marqueurs ECG, de l'histoire familiale, de la présence d'une dysfonction sinusale [6]. Tous ces éléments n'ont cependant pas le même poids, le même degré de validation ou de consensus.

I Revues générales

Causes aiguës & facteur de modulation	Causes chroniques
Péricardite aiguë/myocardite aiguë	Bloc de branche droit atypique
Syndrome coronaire aigu/spasme	Hypertrophie ventriculaire
Embolie pulmonaire	Repolarisation précoce
Anévrisme aortique disséquant	Dysplasie arythmogène du ventricule droit
Anomalies électrolytiques	Myopathie de Duchenne
Hypothermie	Myopathie de Steinert
Intoxication à la cocaïne	Ataxie de Friedreich
Post-défibrillation électrique	Atrophie musculaire spinale
Anomalies du système nerveux central et/ou autonome	Anomalies du système nerveux central et/ou autonome
Surdosage/intoxication avec un médicament avec un effet de classe 1	Compression extrinsèque de l'infundibulum pulmonaire (<i>Pectus excavatum</i> , tumeur médiastinale, hémopéricarde...)
Erreur de position des électrodes ECG et/ou filtres ECG inappropriés	

Tableau I : Diagnostics différentiels du syndrome de Brugada.

L'antécédent personnel de mort subite ressuscitée n'échappera pas à l'interrogatoire et, en l'absence d'autre cause évidente, aboutira à l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention secondaire [3, 4].

La présence de syncopes chez un patient atteint du syndrome de Brugada est reconnue comme un facteur de risque de survenue ultérieure d'événement rythmique grave (mort subite, arrêt cardiaque ressuscité) chez les patients sans DAI ou implantés (en incluant les chocs appropriés) [7, 8].

Toutes les syncopes n'ont cependant pas la même valeur pronostique. L'interrogatoire doit s'acharner à différencier les syncopes vasovagales ou par hypotension orthostatique des syncopes d'origine cardiaque. Cela n'est pas toujours évident et il faudra parfois avoir recours au test d'inclinaison et à la mise place d'un moniteur cardiaque implantable. Il faudra enfin rechercher les signes faisant suspecter une syncope pendant le sommeil (perte d'urine, réveil brutal, mouvements anormaux et respiration agonique décrits par le conjoint).

L'enregistrement d'un aspect de type 1 spontané (par opposition à un type 1 uniquement induit par le test pharmacolo-

gique) est reconnu comme associé à un risque d'événement plus important dans toutes les études [9, 10]. Ce consensus ignore cependant la question du nombre d'ECG à enregistrer pour qualifier ou éliminer un type 1 spontané. Compte tenu du caractère parfois fluctuant ou intermittent de l'aspect ECG de Brugada, l'augmentation du nombre ou de la durée d'enregistrement de l'ECG est associée à une plus grande probabilité d'enregistrer un aspect de type 1 spontané [11]. Il a été également suggéré que la fréquence (ou la charge) en aspect de type 1 spontané pouvait être associée au risque rythmique (risque plus élevé en cas d'aspect de type 1 plus fréquent) [12, 13].

L'intérêt de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) a été le sujet d'une controverse intense depuis près de 15 ans. L'association forte décrite par l'équipe de Pedro Brugada entre une SVP positive (déclenchement d'une fibrillation ventriculaire) et le risque d'événement n'a pas été retrouvée dans d'autres études (voir [6] pour la synthèse des études). Cependant, une analyse incluant l'ensemble des patients des études ne retrouvant pas de valeur prédictive à la SVP montre finalement qu'une SVP positive multiplie par 2,5 le risque d'arrêt cardiaque ou d'arythmie ventriculaire

grave [14]. Ce surrisque est présent quel que soit le protocole d'induction (1, 2 ou 3 extrastimuli) et dans tous les groupes de patients (symptomatique ou asymptomatique, type 1 spontané ou induit) [14]. Compte tenu des taux d'événement observés, la SVP semble particulièrement utile pour discuter l'intérêt du DAI chez les patients asymptomatiques avec un aspect de type 1 spontané. En effet, quel que soit le résultat de la SVP, le risque reste élevé chez les patients symptomatiques et bas chez les patients asymptomatiques avec un aspect de type 1 uniquement induit [14].

De nombreux paramètres électrocardiographiques ont été proposés pour essayer d'améliorer la stratification du risque rythmique du syndrome de Brugada. On peut citer l'allongement de l'intervalle PR, le sus-décalage du segment ST en aVR, l'allongement de la durée du QRS, de l'intervalle entre le pic et la fin de l'onde T (TpTe), l'aspect de repolarisation précoce, le type 1 sur des dérivations frontales, la fibrillation atriale (FA), la dysfonction sinusale, l'alternance de l'onde T, la fragmentation du QRS, la présence de potentiels tardifs, la majoration du sus-décalage de ST en récupération de l'effort, une période réfractaire ventriculaire courte (< 200 ms lors de la SVP). Ces paramètres ont été associés à un surrisque mais n'ont pas été validés ensemble dans des modélisations multiparamétriques. Cette tâche reste difficile en raison de la rareté du syndrome et du faible taux d'événement annuel chez la plupart des patients.

Un score prédictif a été récemment proposé par le groupe de Pedro Brugada. Il donne 1 point en cas de type 1 spontané ou d'histoire familiale de mort subite précoce, 2 points en cas de syncope ou de SVP positive, 3 points en cas de dysfonction sinusale et 4 points en cas d'antécédent de mort subite ressuscitée [15]. Le taux d'événement rythmique à 10 ans passe de moins de 5 % pour un score à 0 ou 1 à près de 40 % pour un score de 5 points ou plus [15].

POINTS FORTS

- Seul l'aspect ECG de type 1 permet de retenir le diagnostic de syndrome de Brugada.
- L'aspect de type 1 est diagnostique, qu'il soit enregistré spontanément ou lors du test à l'ajmaline.
- Il faut éliminer les diagnostics différentiels.
- Un interrogatoire rigoureux, l'analyse fine de tous les ECG et la SVP permettent de mieux estimer le risque rythmique et de conseiller le patient sur les alternatives thérapeutiques.
- Le bilan familial doit être proposé.

Le bilan nécessaire pour stratifier le risque rythmique en cas de diagnostic confirmé de syndrome de Brugada doit donc comporter :

- une analyse rigoureuse de l'ensemble des paramètres mesurables et qualitatifs des différents ECG, une répétition des ECG, un (des) enregistrement(s) ECG de longue durée (recherche d'une dysfonction sinusale, évaluation de la "charge en Brugada"), un ECG en récupération de l'effort ;
- un interrogatoire complet relevant les antécédents personnels de symptômes potentiellement en relation avec le syndrome de Brugada (arrêt cardiaque, syncope cardiaque, équivalent nocturne de syncope) et l'histoire familiale de mort subite prématurée ;
- une stimulation ventriculaire programmée (évaluation de la période réfractaire ventriculaire, de l'intervalle HV en cas de QRS large, de l'inductibilité d'une FV avec 1, 2 ou 3 extrastimuli).

Y a-t-il d'autres personnes atteintes dans la famille ?

Le syndrome de Brugada fait partie des syndromes arythmiques héréditaires avec une transmission sur un mode autosomique dominant [16]. Le bilan d'un syndrome de Brugada doit donc comporter une composante génétique et familiale.

Le génotypage chez un cas index (premier patient de la famille chez lequel le diagnostic de Brugada est posé) permet de trouver une mutation dans environ 20 à 30 % des cas.

Le résultat du génotypage doit être interprété rigoureusement :

- l'absence de mutation ne remet pas en cause le diagnostic de Brugada ;
- la présence d'une mutation n'aura pas d'implication pour la prise en charge du cas index ;
- la présence d'une mutation chez le cas index permettra de faire un génotypage ciblé chez les apparentés ;
- la différenciation entre mutation pathogène et variant de signification inconnue n'est pas facile [17] et est grandement aidée par la confirmation de la ségrégation du variant avec l'aspect ECG de Brugada de type 1.

Le dépistage ECG est en revanche plus facile à mettre en œuvre et à interpréter. Même en l'absence de mutation identifiée, un apparenté au 1^{er} degré d'un patient atteint aura une probabilité de 50 % d'être également atteint. Cette atteinte peut être affirmée si l'ECG (dérivations standard et dérivations précordiales droites hautes) montre un aspect de Brugada de type 1. Elle ne pourra être exclue que si le test à l'ajmaline est négatif (c'est-à-dire qu'il ne montre pas d'aspect de type 1).

L'analyse génétique, son interprétation, le dépistage "en cascade" des apparentés au 1^{er} degré nécessitent une organisation et une expertise que l'on trouve dans les centres de référence et de compétence des maladies cardiaques héréditaires regroupés au sein de la filière Cardiogen (www.filiere-cardiogen.fr). La filière a également comme cahier des charges d'implémenter une base de données nationale et de promouvoir la recherche dans cette pathologie.

Conclusion

La suspicion de syndrome de Brugada, quelle que soit la conséquence d'un aspect ECG de type 2 ou 3 ou bien d'un élément clinique (syncope cardiaque sur cœur sain, arrêt cardiaque, bilan familial), impose une réponse tranchée. En effet, ne pas faire le diagnostic peut exposer les patients à une mort subite qui aurait pu être évitée. Cela est toujours utile, car même les patients à faible risque bénéficieront des conseils de changement de mode vie (éviter les drogues et médicaments pouvant induire ou majorer un aspect ECG de Brugada, éviter l'alcoolisation aiguë – et les repas trop copieux –, prendre en charge rapidement les épisodes d'hyperthermie en utilisant les antipyrétiques, voire en l'absence d'efficacité hospitaliser le patient pour une surveillance scopée ou télémétrée) qui sont des recommandations de classe I [3, 4]. Par ailleurs, faire le diagnostic chez un patient à faible risque peut permettre, par le bilan familial, de le faire chez un apparenté à risque plus élevé qui pourrait bénéficier des interventions de prévention primaire.

Il est également indispensable d'éduquer tous les patients atteints d'un syndrome de Brugada sur la valeur pronostique majeure de la survenue d'une syncope ou d'un équivalent nocturne de syncope. Enfin, une fois le diagnostic établi, la surveillance clinique et électrocardiographique permettra de détecter les changements pouvant signer une majoration du risque de mort subite.

I Revues générales

À l'opposé, ne pas éliminer le diagnostic peut être inutilement anxiogène et complique le bon déroulé du bilan familial. La démarche et le bilan diagnostique, puis pronostique et familial, doivent donc être rigoureux, complets et, au mieux, réalisés dans un des centres de référence ou de compétence des maladies cardiaques héréditaires.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUGADA P, BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 1992;20:1391-1396.
- WILDE AA, ANTZELEVITCH C, BORGGREFE M *et al.*; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*, 2002;106:2514-2519.
- PRIORI SG, WILDE AA, HORIE M *et al.* HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, 2013;10:1932-1963.
- PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.*; Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*, 2015;17:1601-1687.
- SIEIRA J, BRUGADA P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2017; 38:3029-3034.
- ANTZELEVITCH C, YAN GX, ACKERMAN MJ *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*, 2017;19:665-694.
- DELISE P, PROBST V, ALLOCCA G *et al.* Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *Europace*, 2018;20(FI1):f77-f85.
- SACHER F, PROBST V, MAURY P *et al.* Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*, 2013; 128:1739-1747.
- ECKARDT L, PROBST V, SMITS JP *et al.* Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005; 111:257-263.
- PRIORI SG, GASPARINI M, NAPOLITANO C *et al.* Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:37-45.
- EXTRAMIANA F, SEITZ J, MAISON-BLANCHE P *et al.* Quantitative assessment of ST segment elevation in Brugada patients. *Heart Rhythm*, 2006;3:1175-1181.
- EXTRAMIANA F, MAISON-BLANCHE P, BADILINI F *et al.* Type 1 electrocardiographic burden is increased in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Electrocardiol*, 2010;43:408-414.
- CASTRO HEVIA J, DORANTES SANCHEZ M *et al.* Multiple serial ECGs aid with the diagnosis and prognosis of Brugada syndrome. *Int J Cardiol*, 2019;277:130-135.
- SROUBEK J, PROBST V, MAZZANTI A *et al.* Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*, 2016;133:622-630.
- Sieira J, Conte G, Ciconte G *et al.* A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*, 2017;38:1756-1763.
- BRUGADA R, BRUGADA J, ANTZELEVITCH C *et al.* Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*, 2000;101:510-515.
- HOSSEINI SM, KIM R, UDUPA S *et al.*; National Institutes of Health Clinical Genome Resource Consortium. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death. *Circulation*, 2018;138:1195-1205.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Bayer (*honoraria, meeting indemnification*), Chiesi (*consulting fees*), Mylan (*honoraria*), Sanofi (*honoraria, consulting fees, clinical trials, meeting indemnification*).

Revue générale

Caractéristiques de l'atteinte coronaire chez le diabétique

RÉSUMÉ : Les particularités des lésions coronaires chez le sujet diabétique sont nombreuses. Le volume important et la composition de la plaque riche en lipides et très inflammatoire avec prédominance de macrophages lui confèrent une grande vulnérabilité avec risque de rupture de plaque et de thrombus extensif.

Parmi les tests de dépistage de l'ischémie myocardique, le score calcique plus ou moins couplé aux tests d'imagerie de stress et la mesure de FFR permettent d'optimiser l'approche diagnostique et thérapeutique de ces patients. Une altération de la réserve coronaire peut être utile pour évaluer le pronostic de cette maladie coronaire.

Enfin, les limites de l'évaluation des lésions par angiographie nécessitent très fréquemment l'apport de l'échographie endocoronaire afin d'évaluer au mieux les caractéristiques de ces lésions et d'optimiser l'implantation d'endoprothèses coronaires.



D. CARRIÉ

Service de Cardiologie, CHU Toulouse Rangueil, TOULOUSE.

Épidémiologie

La prévalence du diabète de type 2 est en forte augmentation dans les pays occidentaux mais aussi au niveau de tous les continents. L'Organisation mondiale de la Santé prévoit 592 millions de cas de diabète d'ici 2035 et 693 millions en 2045, soit plus de 15 % de la population mondiale au-delà de 60 ans. Dans plus de 95 % des cas, il s'agirait d'un diabète de type 2 avec un ratio quasiment identique entre les sexes.

En France, 30 à 40 % des patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu ont un diabète de type 2 ou une intolérance au glucose connue ou méconnue. De plus, la prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique varie de 10 à 30 % selon le mode de sélection préalable et la précision des examens de dépistage. C'est dire l'importance de bien connaître les caractéristiques des lésions coronaires chez les patients atteints de diabète afin d'optimi-

ser leur prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique.

Particularités histologiques des lésions athérosclérotiques

Les lésions athérosclérotiques riches en lipides et avec une composante inflammatoire significative sont associées à des ruptures de plaque avec thrombose responsables des causes de mortalité chez le diabétique. Le travail de Moreno [1] en 2000 a permis de quantifier la composition lipidique et l'infiltration macrophagique des lésions coronaires de patients diabétiques comparées à une population non diabétique. 47 prélèvements d'athérectomie furent effectués, examinés et comparés à 48 échantillons de sujets non diabétiques. La composition de la plaque et l'infiltration macrophagique furent analysées (*fig. 1*). Le pourcentage de la surface totale de la plaque d'athérome riche en lipides était plus élevé chez le diabétique ($7 \pm 2 \%$) que chez le

Revue générale

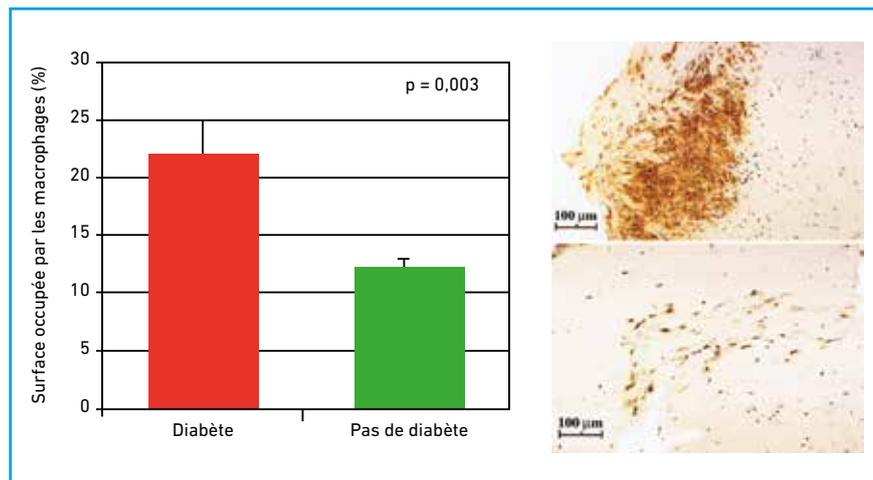


Fig. 1 : Composition et rupture de plaque. D'après [1].

non-diabétique ($2 \pm 1 \%$; $p = 0,01$) et le pourcentage de la surface totale occupée par les macrophages à l'intérieur de la plaque était beaucoup plus important ($22 \pm 3 \%$) que chez le non-diabétique ($12 \pm 1 \%$; $p = 0,003$).

La présence de thrombus était elle aussi plus élevée chez le sujet diabétique que chez le non-diabétique (62% vs 40% ; $p = 0,04$). La composition de la plaque, l'infiltration macrophagique et la présence de thrombus étaient similaires entre les patients diabétiques traités par insuline et ceux traités par antidiabétiques oraux et régime hypoglycémiant. Ces différences, très significatives en termes d'athérome riche en lipides et d'infiltration macrophagique chez le sujet diabétique, augmentent le risque de rupture de plaque et de vulnérabilité pour la thrombose coronaire. C'est dire l'importance majeure du traitement antiagrégant plaquettaire (posologie, durée, bithérapie...) bien conduit chez ces patients diabétiques.

Dépistage de l'ischémie myocardique

1. Score calcique

La présence et l'étendue des calcifications des artères coronaires en tomographie

peuvent prédire de manière non invasive la présence d'athérome coronaire (fig. 2). Les calcifications des artères coronaires estiment la charge athéromateuse totale mais ne sont pas nécessairement prédictives de sténose significative des artères coronaires. Un score calcique d'Agaston < 100 UH prédit de façon significative l'absence d'athérome coronaire et est corrélé à un bon pronostic cardiovasculaire. Un score > 400 UH témoignant de calcifications coronaires sévères doit faire rechercher des anomalies de perfusion par des examens de stress tels que l'échocardiographie de stress, la scintigraphie myocardique de perfusion [2] ou l'IRM de stress.

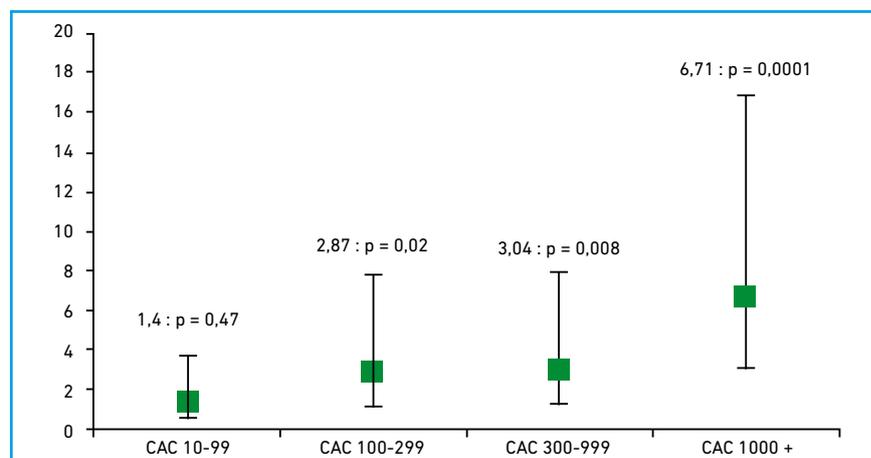


Fig. 2 : Score calcique et prédiction de la mortalité chez le diabétique. CAC : score calcique. D'après Agarwal et al. *Diabetes Care*, 2011.

L'étendue de l'ischémie myocardique ($> 10 \%$) et/ou la gravité de la dysfonction ventriculaire gauche induite par le stress doivent conduire à réaliser une angiographie des artères coronaires. En revanche, l'utilisation du coroscanner pour dépister une maladie coronaire asymptomatique n'a pas démontré de bénéfice sur la réduction des événements cardiovasculaires comparativement au traitement optimal du diabète.

2. Réserve coronaire et dysfonction vasculaire

La dysfonction vasculaire coronaire est probablement la manifestation la plus précoce de la maladie coronarienne et peut donc être considérée comme un marqueur pronostique des cardiopathies ischémiques du diabétique. Un travail prospectif [3] incluant 2783 patients (1172 diabétiques et 1611 non-diabétiques) a évalué la réserve coronaire par la technique non invasive de tomographie par émission de positrons avec un suivi clinique médian de 1,4 année et un critère d'événement principal représenté par la mortalité cardiaque. Les patients diabétiques sans maladie coronarienne connue mais avec altération de la réserve coronaire ont un taux de mortalité cardiaque comparable à celui des patients non diabétiques avec maladie coronarienne connue ($2,8 \%$ vs $2,0 \%$; $p = 0,33$).

À l'inverse, les patients diabétiques sans maladie coronarienne connue et réserve coronaire conservée ont un taux de mortalité cardiaque très bas, similaire à celui des patients non diabétiques et sans maladie coronarienne connue. Ainsi, parmi les patients diabétiques sans maladie coronarienne connue, ceux avec altération de la réserve coronaire ont des taux d'événements cardiaques comparables à ceux des patients avec antécédents de maladie coronarienne alors que ceux avec réserve coronaire préservée ont des taux d'événements cardiaques comparables à ceux des patients non diabétiques. Cette mesure de la réserve du flux coronaire (CFR) évaluée de façon non invasive pourrait devenir un des examens clés dans l'approche diagnostique et thérapeutique du sujet diabétique.

3. FFR

Une preuve d'ischémie est donc nécessaire avant de décider d'une éventuelle revascularisation. Le diabétique présente un certain nombre de particularités cliniques et il est plus fréquemment asymptomatique ou pauci-symptomatique. Il existe beaucoup de faux positifs liés à l'hypertrophie ventriculaire gauche (épreuve d'effort), à l'obésité abdominale (scintigraphie) ou aux calcifications coronaires extensives (coroscanner). Il existe également des faux négatifs aux épreuves de stress, souvent liés à la difficulté de réaliser une épreuve d'effort suffisante ou à la présence d'une atteinte tritronculaire.

Pour toutes ces raisons, lors de la coronarographie, une mesure du gradient de pression de part et d'autre d'une lésion (FFR) doit être réalisée en cas de doute sur la sévérité de celle-ci ou en cas d'incohérence avec les résultats des examens complémentaires. L'interprétation de la FFR semble identique chez les diabétiques et les non-diabétiques, et l'étude FAME 2 [4] ne montre pas de différence pour la valeur pronostique de la FFR entre ces deux types de population.

POINTS FORTS

- Les lésions athérosclérotiques du sujet diabétique sont riches en lipides et avec une composante inflammatoire significative entraînant fréquemment des ruptures de plaque avec thrombose.
- Le score calcique plus ou moins couplé aux tests d'imagerie de stress et à la mesure de FFR permettent d'optimiser l'approche diagnostique et thérapeutique de ces patients.
- Une altération de la réserve coronaire peut être un élément intéressant pour évaluer le pronostic de cette maladie coronaire.
- Les limites de l'évaluation des lésions par angiographie nécessitent très fréquemment l'apport de l'échographie endocoronaire afin d'évaluer au mieux les caractéristiques de ces lésions.

Particularités morphologiques des lésions coronaires

1. Angiographie

Les particularités anatomiques de l'atteinte coronaire du diabétique peuvent expliquer en partie son mauvais pronostic. Angiographiquement, l'atteinte coronaire est diffuse (*fig. 3*) et à prédominance distale, avec de longues lésions ainsi qu'une forte prévalence de lésions tritronculaires et de lésions du tronc commun coronaire gauche. Le score Syntax [5], souvent élevé, traduit bien la sévérité et la diffusion des lésions avec parfois des occlusions chroniques qui

s'accompagnent d'un excès de mortalité en cas de traitement médical intensif seul. Ce surrisque de mortalité n'est pas retrouvé dans le groupe de patients revascularisés et incite à une revascularisation la plus complète possible, le plus souvent par pontages aorto-coronariens.

2. Échographie endocoronaire (IVUS)

En raison d'un athérome diffus, le diamètre artériel coronaire est difficile à apprécier et souvent sous-évalué par l'angiographie. L'échographie endocoronaire (*fig. 4*) peut alors être très utile pour apprécier, d'une part, les caractéristiques de la lésion (longueur,

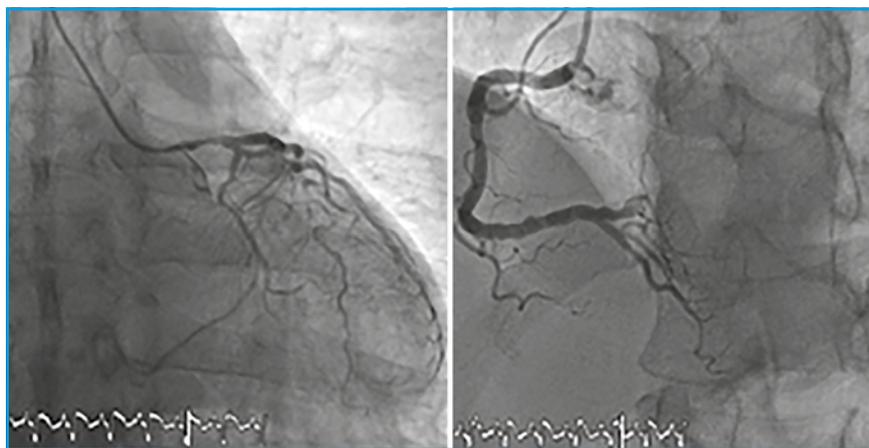


Fig. 3 : Atteinte coronaire diffuse, lésions tritronculaires.

I Revues générales

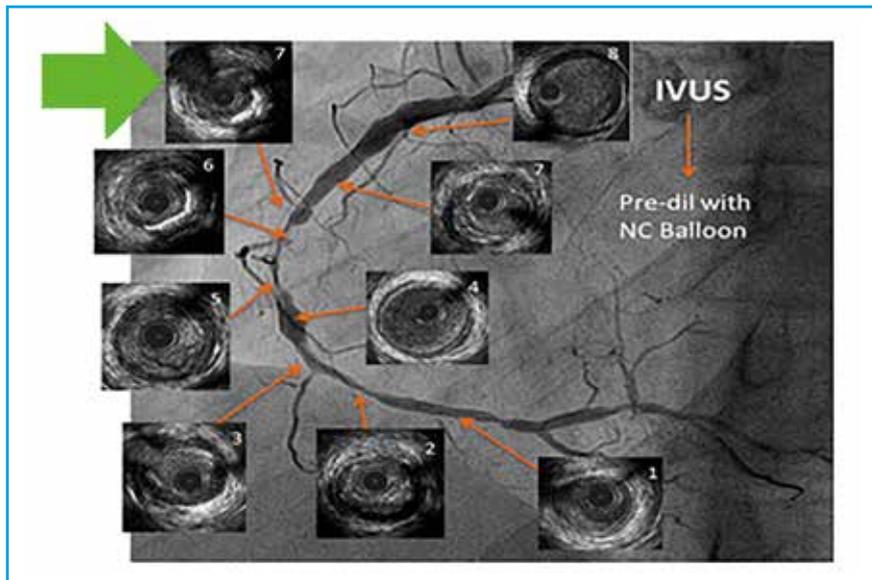


Fig. 4 : Intérêt de l'échographie endocoronaire dans l'évaluation des lésions diffuses.

diamètre, calcifications...) et, d'autre part, la longueur du stent à implanter pour éviter "l'effet de bord" à la sortie de celui-ci avec bascule de plaque et risque potentiel de dissection locale. De plus, l'échographie endocoronaire peut éviter, par exemple, de sous-dimensionner une lésion de l'IVA proximale et empêcher ainsi une lésion de resténose après implantation d'un stent inadapté au diamètre réel de l'artère.

■ Conclusion

Les lésions coronaires chez le sujet diabétique ont de nombreuses particularités. Le score calcique plus ou moins couplé aux tests d'imagerie de stress et à la mesure de FFR permettent d'optimiser l'approche diagnostique et thérapeutique de ces patients. L'apport de l'échographie endocoronaire permet d'optimiser l'évaluation des lésions

coronaires et l'implantation des endoprothèses coronaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. MORENO PR, MURCIA AM, PALACIOS IF *et al.* Coronary Composition and Macrophage Infiltration in Atherectomy Specimens From Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2000; 102;2180-2184.
2. SCHOLTE AJ BAX JJ AND WACKERS FJ. Screening of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus for silent coronary artery disease : Combined use of stress myocardial perfusion imaging and coronary calcium scoring. *J Nuclear Cardiology*, 2006;13:11-18.
3. MURTHY VL, NAYA MASANAO, FOSTER CR *et al.* Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2012;126:1858-1868.
4. XAPLANTERIS P, FOURNIER S, PIJLS NHJ *et al.* FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*, 2018;379:250-259.
5. SERRUYS PW, MORICE MC, KAPPETEIN AP *et al.* Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009;360:961-972.

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

Revue générale

De la chimie des polluants à leur impact cardiovasculaire

RÉSUMÉ : Il est désormais bien établi que la pollution de l'air est un facteur de risque majeur et indépendant de maladies cardiovasculaires. Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux représentent 80 % de la mortalité en lien avec la pollution de l'air dans le monde [1]. Dans cette revue, nous aborderons les différences entre polluants et les principales études épidémiologiques et expérimentales, et nous tenterons de démontrer quel type de pollution est le plus nocif pour le système cardiovasculaire.



T. BOURDREL¹, M. MEALIER², J.-F. ARGACHA³

¹ Radiologue, fondateur du collectif "Strasbourg Breathe".

² Département de Médecine générale, Université de MONTPELLIER.

³ Département de Cardiologie, Universitair Ziekenhuis Brussel, VUB, BRUXELLES, Belgique.

Introduction générale à la chimie des polluants

1. Particules

Les particules fines sont classées en fonction de leur taille. On distingue :

- les particules grossières PM 10, qui ont un diamètre $\leq 10 \mu\text{m}$;
- les particules fines PM 2,5 de diamètre $\leq 2,5 \mu\text{m}$;
- les particules ultrafines ou nanoparticules, qui ont un diamètre $< 0,1 \mu\text{m}$.

Bien que représentant plus de 90 % des particules émises par le trafic routier, les particules ultrafines ne sont pas encore dosées en routine dans l'air ambiant. L'essentiel des études épidémiologiques repose donc sur l'étude des PM 10 et des PM 2,5 qui sont dosées depuis de nombreuses années et font l'objet d'une surveillance régulière et de normes européennes.

En plus de leur taille, les particules vont fortement différer en fonction de leur **composition**. On distingue de façon schématique les particules **carbonées**, résultant de combustion d'énergies fossiles mais également du brûlage du bois, et les particules non ou faiblement carbo-

nées telles que les poussières désertiques et les particules fines secondaires d'origine agricole. Les particules carbonées de combustion regroupent les particules diesel, les particules essence, les particules issues du chauffage au fioul et au bois, la pollution liée au charbon, etc. Les particules de combustion les plus connues, les plus étudiées, sont les particules diesel (**fig. 1**), particules dont le centre est composé d'atomes de carbone pur. La périphérie de la particule est recouverte de nombreuses molécules très toxiques essentiellement composées de métaux lourds, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et de sulfates.

À l'opposé des particules de combustion se trouvent des particules **peu carbonées**, issues par exemple des embruns marins, des poussières désertiques (particules fines essentiellement composées de silice). Se trouvent également dans cette catégorie les particules fines d'origine agricole, dites secondaires car se formant dans l'atmosphère à partir de précurseurs gazeux et qui sont classiquement responsables de pics de pollution de mars à mai lors des épandages agricoles.

Ces particules secondaires agricoles représentent la source la plus importante

I Revues générales

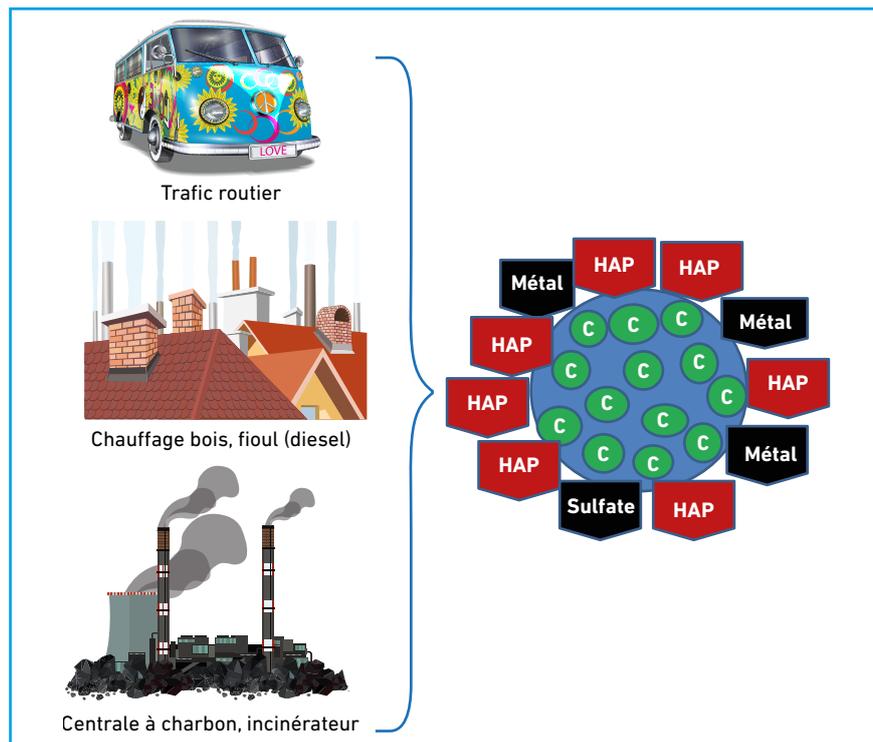


Fig. 1 : Particules fines et ultrafines de combustion : exemple de particule diesel. Le noyau central est composé d'atomes de carbone pur (C), la périphérie de la particule concentre les molécules toxiques. HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux, sulfates.

d'émissions de particules fines PM 2,5 en Europe [1]. Elles sont composées essentiellement de nitrate d'ammonium et de sulfate d'ammonium, et comportent très peu voire aucun élément carboné, notamment pas d'éléments toxiques de type hydrocarbures aromatiques polycycliques : elles n'ont donc pas du tout la même composition que les particules de combustion.

Ces particules agricoles sont dites secondaires car elles résultent de l'interaction de gaz qui vont passer de l'état gazeux à l'état particulaire. L'ammoniac (NH_3), émis lors de l'épandage agricole, va dans l'atmosphère interagir avec les oxydes d'azote (NO_x), gaz essentiellement émis par le trafic routier, en particulier diesel. De cette interaction entre le NH_3 et les oxydes d'azote va résulter la formation de particules de nitrate d'ammonium (fig. 2). D'autres types de particules peu carbonées sont également présents en zone urbaine ou dans le métro : il s'agit notamment des particules de freinage composées de métaux, notamment de dérivés de cuivre et de fer.

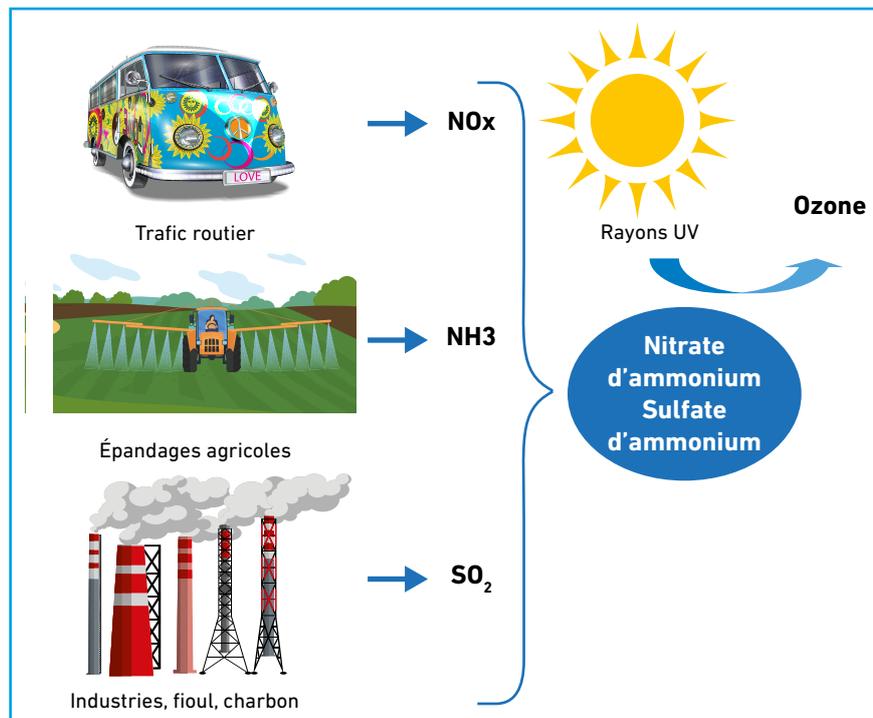


Fig. 2 : Formation des particules fines secondaires et d'ozone à partir de la transformation de gaz.

2. Gaz

À côté des particules, les gaz sont également des polluants majeurs. Actuellement, les gaz qui posent le plus de problèmes sanitaires, notamment en zones urbaines, sont les oxydes d'azote (NO_x) rendus tristement célèbres lors du scandale du Dieselgate. Les oxydes d'azote comprennent le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde d'azote (NO_2). Ces oxydes d'azote ont une triple toxicité : le NO_2 est un gaz toxique en tant que tel pour le système cardiovasculaire et respiratoire, les oxydes d'azote sont également des précurseurs de particules fines secondaires agricoles et également des précurseurs d'ozone (fig. 2).

L'ozone, polluant gazeux très connu et l'un des premiers polluants à avoir été étudié, est un polluant gazeux secondaire. L'ozone atmosphérique ne doit pas être confondu avec l'ozone stra-

atmosphérique, également appelé couche d'ozone. L'ozone atmosphérique est un polluant résultant de l'interaction entre différents polluants gazeux, notamment les oxydes d'azote qui, en cas de conditions climatiques favorables (chaleur, ensoleillement), vont se transformer en ozone (**fig. 2**).

À côté des oxydes d'azote et de l'ozone, d'autres polluants sont bien connus comme le dioxyde de soufre (SO₂) auparavant émis principalement par le trafic automobile. La pollution SO₂ diminue d'année en année, mais la pollution du trafic maritime reste une source préoccupante d'émissions de SO₂.

Le monoxyde de carbone (CO) et les composés organiques volatiles sont également des polluants gazeux à la fois présents dans l'air intérieur et dans l'air extérieur.

Principales sources d'émission en fonction des lieux d'exposition

1. En ville

Le trafic routier reste la principale source d'émission de particules de combustion. Le trafic routier est émetteur de particules fines, mais surtout de particules ultra-fines, notamment en raison de l'usage de filtres à particules. Le trafic routier est également une source importante de particules de freinage que l'on retrouve par exemple dans l'air du métro. Il constitue également la principale source d'émission de NO₂ qui provient à plus de 60 % du trafic routier [2]. **Un véhicule diesel émet en moyenne 5 à 8 fois plus de NO₂ qu'un véhicule essence.**

La pollution au NO₂ en ville pose un réel problème : en effet, les systèmes de dépollution du NO₂ nécessitent pour fonctionner une température élevée (180°), température qui n'est que rarement atteinte en ville en raison des arrêts et redémarrage. Ces systèmes fonctionnent bien sur un moteur chaud,

par exemple sur autoroute, et d'autant plus facilement que la température extérieure est élevée. Il en résulte donc logiquement qu'un véhicule émettra en ville et par température froide de grandes quantités de NO₂.

2. En zones rurales et montagnardes

En période hivernale, il a été démontré, notamment dans la vallée de l'Arve, que les chauffages, principalement les chauffages au bois défectueux ou mal entretenus, représentaient la principale source de pollution aux particules. Il s'agit de particules de combustion relativement proches, de par leur composition, des particules issues du trafic routier. Néanmoins, les chauffages au bois récents avec inserts et poils à granules certifiés "Flamme verte" permettent désormais de limiter quelque peu les émissions de polluants.

Au printemps, en raison des épandages agricoles, les zones rurales sont fréquemment en proie à des épisodes de pollution de particules agricoles (particules secondaires de nitrate d'ammonium). En été, les conditions climatiques (ensoleillement et chaleur) favorisent la pollution à l'ozone. La pollution rurale et agricole concerne également les pesticides qui peuvent se déposer à la surface de particules fines et voyager ainsi des centaines de kilomètres dans l'air ambiant. Mêmes si les pesticides majorent le risque de maladies cardiovasculaires, notamment *via* leur rôle de perturbateurs endocriniens, leur étude sort du champ de cette revue [3].

3. Quid des émissions industrielles ?

La part des émissions industrielles tend à diminuer en France, toutefois les émissions réelles des principales industries polluantes restent difficiles à apprécier. En effet, les industries les plus émettrices de polluants sont dites "industries classées" et bénéficient à ce titre de régimes spéciaux d'autodéclaration leur permettant de surveiller et déclarer elles-mêmes leurs émissions de polluants.

Résultats des principales études épidémiologiques et toxicologiques

À l'inverse de l'imprégnation tabagique, que l'on peut facilement quantifier en interrogeant un patient, l'exposition individuelle à la pollution de l'air est encore approximative en l'absence de capteurs individuels. L'exposition à la pollution de l'air dans les études épidémiologiques repose actuellement sur l'estimation de la pollution au domicile par modélisation, en prenant en compte la station de mesure la plus proche ou en tenant compte simplement de la distance de l'habitation par rapport à un gros axe routier. Cette estimation de l'exposition est donc grossière et ne tient pas compte du temps passé à l'extérieur, sur le lieu de travail, en voiture, etc. Nous allons ici passer en revue quelques résultats des principales études épidémiologiques et toxicologiques.

Les études épidémiologiques portent à la fois sur l'impact à long terme de la pollution, à savoir une exposition sur une à plusieurs dizaines d'années, et sur une exposition à court terme telle que celle observée durant un pic de pollution lors d'une augmentation de concentration des polluants de quelques heures à quelques jours. Les risques relatifs sont exprimés pour une augmentation de la concentration en polluants de 5 ou 10 µg/m³ et sont pondérés après avoir pris en compte les autres facteurs confondants de maladies cardiovasculaires tels que le tabagisme, le diabète, l'hypertension, l'indice de masse corporelle (IMC), l'hypertension artérielle (HTA), la cholestérolémie ainsi que les niveaux socio-culturels et le statut marital.

1. Effets à long terme sur la mortalité cardiovasculaire

Une méta-analyse de 2014 a démontré que chaque augmentation annuelle de 10 µg/m³ en particules fines (PM 2,5) s'accompagne d'une augmentation de 11 % de la mortalité cardiovasculaire [4].

I Revues générales

Dans cette méta-analyse, l'impact des particules de combustion apparaît significativement supérieur à celui des particules fines d'autres origines. En effet, les particules de combustion peuvent être spécifiquement suivies dans l'air en mesurant le *black carbon* qui entre dans la composition de ces particules. Il a ainsi pu être démontré que les particules de combustion ont un impact sur la mortalité cardiovasculaire 5 à 10 fois supérieur à celui des particules non carbonées [1, 4]. Ce *black carbon* correspond au carbone pur présent au centre de la particule de combustion (**fig. 1**). Pour la première fois, il a pu être dosé dans les urines d'enfants en Belgique et à Strasbourg qui présentaient en moyenne plus d'1 million de particules par millilitre d'urine (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686472/>).

L'impact à long terme du NO₂ a fait l'objet d'études qui retrouvent un impact sur la mortalité cardiovasculaire indépendante de celui des particules, avec une augmentation d'environ 13 % de la mortalité cardiovasculaire pour chaque augmentation annuelle de 10 µg/m³ de NO₂ [5]. L'impact de l'ozone et du SO₂ sur la mortalité cardiovasculaire reste sujet à controverse, leur impact respiratoire étant prédominant [6].

Vivre à proximité d'un axe routier à fort trafic (plus de 40 000 véhicules par jour) augmente également significativement le risque de mortalité cardiovasculaire. Ainsi, une étude portant sur plus de 60 000 femmes a démontré que résider à moins de 75 m d'un gros axe routier augmente de 38 % la mortalité cardiovasculaire et ce, en tenant compte des cofacteurs de morbidité cardiovasculaire [7].

2. Impact à long et court terme sur les maladies coronariennes

Ils s'agit de l'impact le mieux démontré par de nombreuses études. Une étude européenne prospective, menée sur plus de 100 000 Européens dans 11 pays incluant des cohortes dans des villes françaises, a démontré que chaque augmentation

annuelle de 10 µg en PM 10 et de 5 µg en PM 2,5 s'accompagnait d'une augmentation de 12 à 13 % du risque d'infarctus du myocarde [8]. L'impact sur les maladies coronariennes a également été bien démontré en cas d'exposition à court terme, par exemple lors d'un pic de pollution : il a ainsi été démontré que dans les 24 à 48 heures suivant une augmentation en particules fine ou NO₂, le risque d'infarctus était augmenté de 3 à 5 % [9, 10].

L'impact sur les maladies coronariennes est également appuyé par les techniques d'imagerie qui montrent que l'exposition sur plusieurs années aux polluants du trafic routier augmente significativement le risque d'athéromatose, risque démontré par l'échographie vasculaire et surtout par le scanner *via* la mesure de calcification artérielle. Ainsi, de nombreuses études ont démontré que l'exposition aux polluants du trafic routier (particules fines et ultrafines, NO₂) majore significativement le risque de score calcique coronaire élevé. Dans une étude réalisée en Allemagne, le fait de résider à proximité d'un gros axe routier augmentait de 63 % le risque de score calcique coronaire élevé par rapport aux fait d'habiter à plus de 200 m [11].

À signaler que des études dans des villes américaines, où le parc diesel est très faible, n'ont pas retrouvé cette augmentation du risque de calcification coronarienne [12]. Parmi les explications avancées par les auteurs de cette étude américaine, l'impact spécifique des particules diesel a été discuté ainsi que le suivi relativement court des patients dans cette étude comparativement à l'étude allemande dans laquelle les patients ont été suivis sur une plus longue période. En 2019, une étude parue dans l'*European Heart Journal* a suivi par coroscaner plus de 300 patients pendant 2 ans et a démontré un lien significatif entre le taux de particules fines au domicile et le développement de plaques athéromateuses, notamment de plaques à haut risque (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410457/>).

L'impact sur l'accélération de l'athéromatose a également été très bien démontré dans les études expérimentales et toxicologiques, que ce soit chez le rat ou chez l'homme. Des rats ont ainsi été exposés pendant 6 mois soit à de l'air filtré, soit à de l'air riche en particules diesel, l'exposition aux particules diesel entraînant une nette accélération de l'athéromatose [13].

3. Accidents vasculaires cérébraux

Une méta-analyse du *Lancet* a conclu que la pollution de l'air est responsable d'environ 30 % de la morbi-mortalité des AVC dans le monde [14].

Selon l'OMS, les accidents vasculaires cérébraux représentent 40 % de la mortalité en lien avec la pollution de l'air [15]. Paradoxalement, cet impact sur les maladies cérébrovasculaires reste largement ignoré par la communauté neurologique mondiale et notamment française. De nombreuses études épidémiologiques ont confirmé cet impact. Une étude européenne prospective sur plus de 100 000 individus a démontré que chaque augmentation annuelle de 5 µg/m³ en particules fines augmente le risque d'AVC de 19 %. Résider plusieurs années à proximité d'un gros axe routier s'accompagne également d'une augmentation de 22 % du risque d'AVC [16].

Une étude menée sur plus de 15 ans démontre un risque d'AVC ischémique majoré de 42 % pour les patients habitant à moins de 400 m d'un axe routier majeur comparativement à ceux habitant à plus de 400 m, et ce, à facteurs de risque cardiovasculaire égaux [17]. Toutes ces études démontrent que le risque est fort chez les non-fumeurs ou ex-fumeurs, alors que pour un fumeur actif ayant déjà un risque très élevé, l'exposition à la pollution de l'air ne majore pas significativement le risque.

Les pics de pollution (augmentations de quelques heures à quelques jours en polluants) accroissent également significativement le risque d'AVC. De nom-

breuses études ont ainsi démontré que de 6 à 48 heures après une augmentation en polluants s’observait une augmentation de l’incidence des AVC et de la mortalité par AVC. Un impact significatif sur la survenue d’AVC a été retrouvé également pour le NO₂, avec une majoration de 5 % des hospitalisations pour AVC dans les 2 jours suivants [18].

4. Insuffisance cardiaque

De vastes études ont démontré un impact significatif d’une augmentation des polluants sur le risque d’hospitalisation et de décès par insuffisance cardiaque dans

les jours suivants [19, 20]. Les études expérimentales apportent une des explications. En effet, une étude menée en double aveugle en chambre d’exposition a démontré, sur des patients jeunes et sans antécédents, que l’exposition au diesel pendant 1-2 h s’accompagnait d’une augmentation de la résistance artérielle pulmonaire à haut débit lors de tests réalisés par échographie sous dobutamine [21]

5. Impact sur l’hypertension, troubles du rythme

De nombreuses études ont démontré que l’exposition aux polluants du trafic rou-

tier majeure le risque d’hypertension, et ce, de façon indépendante par rapport à l’exposition au bruit [22]. Une des explications réside dans l’activation d’un arc réflexe pulmonaire-cérébral entraînant un déséquilibre du système autonome avec activation prépondérante du système orthosympathique (**fig. 3**).

Ce déséquilibre de la balance orthosympathique/parasymphathique a également été bien démontré et mis en cause dans la diminution de la fréquence de variabilité cardiaque observée de façon quasi systématique chez les patients exposés aux polluants de l’air. Cette atteinte de

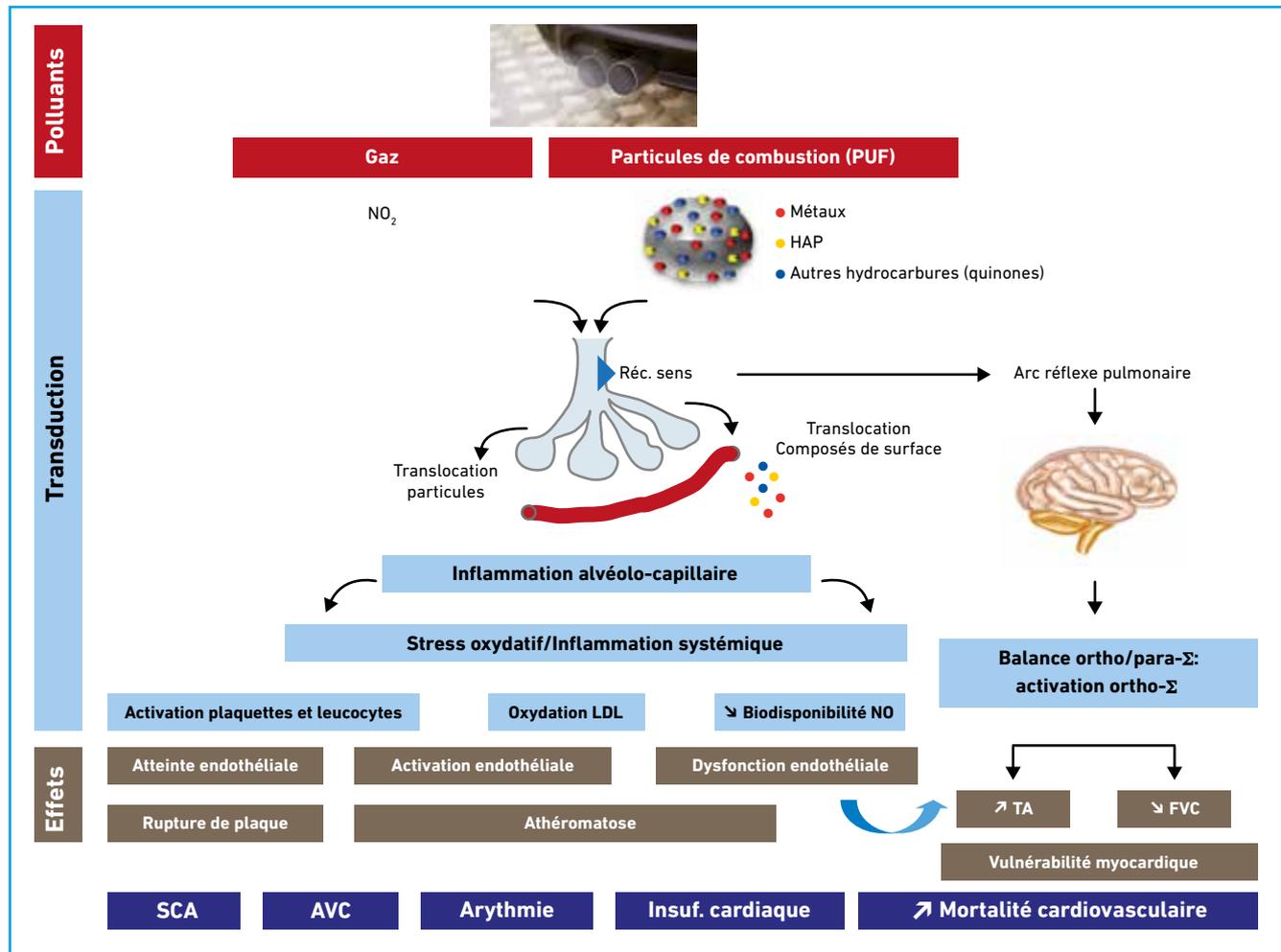


Fig. 3 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans les effets cardiovasculaires de la pollution de l’air. Exemple de la pollution du trafic routier. **PUF :** particules ultrafines; **TA :** tension artérielle; **FVC :** fréquence de variabilité cardiaque; **SCA :** syndrome coronarien aigu; **AVC :** accident vasculaire cérébral; **HAP :** hydrocarbures aromatiques polycycliques; **Réc. sens :** récepteurs sensitifs; **NO₂ :** dioxyde d’azote; **O₃ :** ozone; **PM :** matière particulaire (particules); **Insuf. cardiaque :** insuffisance cardiaque; **Σ :** système sympathique; **ortho-Σ :** système orthosympathique; **para-Σ :** système parasymphathique.

I Revues générales

la fréquence de variabilité cardiaque est considérée comme un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire majeur et indépendant, et comme un signe de vulnérabilité myocardique accrue. C'est actuellement le marqueur le plus fiable de l'effet des polluants sur le système cardiovasculaire [23]. Cette altération de la fréquence de variabilité cardiaque est ainsi utilisée en Chine dans les villes très polluées pour étudier l'efficacité des masques antipollution [24].

L'exposition à la pollution de l'air semble également favoriser les troubles du rythme. Ainsi, chez les patients porteurs de défibrillateur implantable, il a été observé davantage d'arythmie ventriculaire dans les heures et jours suivant une augmentation des polluants [25]. Une étude prospective de *Lancet* confirme ce risque accru d'arythmie ventriculaire et recommande de mieux prendre en compte ce risque arythmogène de la pollution de l'air chez les patients à risque (Folino F *et al. Lancet Planet Health*, 2017). Il a également été démontré une majoration des troubles du rythme supraventriculaire, avec notamment une majoration des admissions hospitalières pour fibrillation auriculaire lors de pics de pollution [26, 27].

Enfin, la pollution de l'air majore le risque de diabète de type 2 [28-30].

6. Stress oxydatif et dysfonction endothéliale

Les études chez l'homme et chez l'animal ont démontré qu'une exposition aux particules diesel entraîne rapidement un stress oxydatif alvéolo-capillaire suivi d'une réaction systémique inflammatoire [31, 32]. Ces études chez l'homme sont épidémiologiques mais surtout expérimentales, réalisées en chambres d'exposition dans lesquelles les patients sont exposés pendant 1 h soit à de l'air filtré, soit à des particules diesel. Ces études hautement standardisées et randomisées sont réalisées en double aveugle. Durant 1 h d'exposition

soit à de l'air "pur", soit à de l'air pollué généré par un moteur diesel, les patients pédalent avec un effort modéré 2 fois 15 minutes.

Malgré les interrogations que ce type d'exposition peut légitimement soulever, ces études ont été autorisées et validées par les comités d'éthique car les expositions sont courtes, ne dépassant pas 1 à 2 h, et la quantité de particules inhalée lors des expositions au diesel équivaut à la quantité de particules respirée par un Parisien lors d'un pic de pollution sur une journée ou par un habitant de Pékin en 3 h. Ces études en chambre d'exposition ont été réalisées chez des patients coronariens stables mais aussi chez des patients jeunes et sans antécédents.

Ce stress oxydatif a été quantifié et mesuré. Ainsi, lorsque le plasma des patients exposés pendant 1 h à de l'air pollué est mis au contact de cellules endothéliales ombilicales (cellules HUVEC), la production de radicaux libres (anions superoxydes) est significativement augmentée comparativement au même test réalisé après avoir respiré de l'air pur. La production d'anions superoxydes est directement corrélée à la quantité de particules inhalées [33].

Ce stress oxydatif entraîne rapidement (après 1 h d'exposition au diesel) une dysfonction endothéliale mesurable au niveau du débit sanguin de l'artère brachiale – après injection de bradykinine, acétylcholine, nitroprussiate de sodium – mais aussi indirectement au niveau de la circulation myocardique, avec une majoration de l'ischémie à l'effort démontrée par une dépression du segment ST plus précoce et prononcée lorsque des patients coronariens stables pédalent dans un air pollué [34]. Cette dysfonction endothéliale est attribuée au piégeage par les radicaux libres du NO sécrété par l'endothélium, entravant ainsi la vasodilatation de la musculature lisse vasculaire. Cette dysfonction endothéliale est considérée comme un marqueur précoce et fiable d'athérosclérose [35]. Cette

réaction inflammatoire s'accompagne également d'une activation plaquettaire et leucocytaire, d'une augmentation de la production d'interleukines 1, 6, TNF alpha, et des marqueurs sériques de l'inflammation (CRP, fibrinogène) [36, 37].

7. Risque thrombotique

Ces études en chambre d'exposition démontrent également un risque thrombotique accru. Ainsi, lorsque le plasma de sujets exposés à des particules diesel pendant 1 h est transféré au contact de valves aortiques de porc dans des chambres de Badimon, on note une augmentation significative de la production de thrombus valvulaire ainsi qu'une activation plaquettaire [34, 38]. De même, la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène est significativement réduite après exposition au diesel [38]. Ce stress oxydatif entraîne également la production de HDL dysfonctionnels, une activation des LDL, une surexpression des molécules d'adhésion endothéliale [39].

Impact majeur des particules ultrafines diesel

Il a pu être clairement démontré que les particules ultrafines du trafic routier sont les éléments les plus délétères pour le système cardiovasculaire. Ainsi, Mills *et al.* ont démontré que les nanoparticules de diesel sont les principales responsables de cette atteinte cardiovasculaire, en raison essentiellement des composés présents à leur surface, notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques [40]. À noter qu'en plus des effets cardiovasculaires, ces hydrocarbures aromatiques polycycliques sont également cancérigènes et impliqués dans de nombreuses pathologies respiratoires, neurologiques, et ont un impact sur la grossesse.

L'usage de filtres à particules ne permet pas de supprimer complètement l'émission de particules ni la toxicité des émis-

sions [41]. Certaines études ont même démontré un effet paradoxal des filtres à particules qui, s'ils réduisent le nombre et la masse de particules, entraînent la production de nanoparticules de plus en plus petites et qui sont les plus délétères pour de nombreux organes [42].

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques font la toxicité des particules de combustion

En partant de ce constat, il est désormais nécessaire de ne plus simplement regarder le nombre de particules émises mais plutôt de s'intéresser à leur composition. En effet, comme nous l'avons vu, toutes les particules n'ont pas la même nocivité et ce sont les composés présents à la surface des particules qui vont faire la toxicité de ces particules. Ainsi, en 2015 dans la revue *Nature*, les auteurs ont démontré que la pollution agricole (particules fines secondaires composées de nitrate d'ammonium, **fig. 2**) représente en Europe la principale source en matière de volume d'émission de particules fines. Néanmoins, en termes d'impact sur la santé, en tenant compte de la toxicité jusqu'à 5 fois ou 10 fois supérieure des particules de combustion, les auteurs concluent que ce sont bien les particules de combustion issues du trafic routier et du chauffage qui sont responsables de l'essentiel des pathologies en lien avec la pollution de l'air [1].

En ville, la principale source de ces particules de combustion recouverte de ces HAP reste le parc diesel [43]. Les diesels récents sont également une source d'émissions de nitro-HAP qui figurent parmi les plus toxiques des HAP [44, 45]. Les véhicules à essence émettent également des particules fines et des particules ultrafines, néanmoins leur composition varie fortement en fonction du type d'essence utilisé. Un mélange d'essence très riche en hydrocarbures émettra des particules très proches des particules diesel.

POINTS FORTS

- La pollution de l'air est reconnue par les Sociétés européenne et nord-américaine de cardiologie comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur.
- Parmi les nombreuses sources de particules fines, les plus nocives pour le système cardiovasculaire sont les particules de combustion représentées en France principalement par les particules diesel et les particules issues de la combustion du bois.
- À autres facteurs de risque cardiovasculaire égaux, vivre à proximité d'un axe routier majeure significativement le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde.
- Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la nocivité cardiovasculaire de la pollution de l'air sont désormais bien établis grâce aux études expérimentales et toxicologiques.
- Si des recommandations telles qu'éviter le sport le long d'un axe routier ou lors de pics de pollution, ou des solutions individuelles telles que l'utilisation de masque FFP2-3 ou l'installation de VMC avec filtres à particules HEPA peuvent avoir une utilité, la baisse de l'exposition aux polluants de l'air repose principalement sur des mesures fortes de politique de santé publique.

Toutefois, dans les mélanges utilisés en Europe, notamment en France de type sans plomb 95 ou E10 qui contiennent respectivement 5 et 10 % d'éthanol, le taux d'HAP présents à la surface de particules essence est bien plus faible que sur une particule diesel et les hydrocarbures aromatiques sont plus légers, contenant en général moins de cycles benzéniques : c'est l'une des raisons pour lesquelles les particules diesel sont classées cancérogènes certains par le CIRC à la différence des particules essence [46-50]. De même, un mélange de plus de 80 % d'éthanol de type E80 émettra des particules de très faible toxicité avec très peu d'HAP. Cependant, en raison des ravages de la monoculture nécessaire à la production d'éthanol (canne à sucre, betteraves), encourager ce type de carburant composé de plus de 80 % d'éthanol n'est pas une solution viable à long terme.

Le bio diesel est, quant à lui, fabriqué essentiellement à base d'huile de palme ou de colza qui reste un désastre écolo-

gique en termes de production. De plus, il a été démontré que les particules fines et ultrafines émises par le biodiesel restent également très toxiques, à l'inverse de l'éthanol utilisé dans l'essence [51-54].

La toxicité des particules de freinage, composées essentiellement de métaux, n'est pas encore clairement démontrée, notamment au niveau cardiovasculaire, toutefois certains métaux tels que les oxydes de fer (magnétite) ont démontré des capacités à initier un stress oxydatif, en particulier au niveau cérébral [55]. Une étude publiée récemment dans *Nature* vient confirmer que les particules de frein ainsi que les particules issues de l'usure des pneus sont responsables *in vitro* d'un important stress oxydatif (Daellenbach KR, Uzu G, Jiang J *et al.* Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. *Nature*, 2020 ; 587 : 414-419. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2902-8>). À noter que les particules de

I Revues générales

frein et de l'usure des pneus sont des particules de taille comprise entre 2,5 et 10 μm , qui sont donc arrêtées par la barrière pulmonaire, à la différence des particules issues du pot d'échappement qui sont essentiellement des particules ultrafines de moins de 0,1 μm .

Le NO_2 a une toxicité directe responsable d'effets cardiovasculaires observables quelques heures après une augmentation de sa concentration, toxicité directe vraisemblablement médiée par la production de radicaux libres, le NO_2 étant un pré-curseur de radicaux libres (péroxynitrite) [36]. Le NO_2 a aussi une toxicité indirecte avec effet retardé lié à la transformation du NO_2 dans l'atmosphère en ozone et surtout en particules fines secondaires de nitrate d'ammonium (**fig. 2**) [36].

Mesures collectives et individuelles

Concernant les protections individuelles au domicile des patients habitant par exemple à proximité d'un axe routier, l'installation de VMC avec filtres à particules filtrant l'air entrant a démontré certains résultats encourageants aux États-Unis. De même, les purificateurs d'air avec filtre à haute efficacité (HEPA) semblent apporter un bénéfice cardiovasculaire chez les patients exposés [56-58].

L'usage de masques classiques de type chirurgical ne présente aucune efficacité. Les masques à haut pouvoir de filtration (FFP 1-3) démontrent en laboratoire une certaine efficacité en permettant d'arrêter jusqu'à 90 % des particules fines, mais l'efficacité en conditions réelles est difficile à démontrer, et ce d'autant plus que ces masques n'ont pas d'efficacité sur les gaz.

L'alimentation, notamment à base d'antioxydants, semble présenter un effet protecteur. Ainsi, des études expérimentales avec supplémentation d'environ 500 mg de vitamine C, adjonction de vitamines D, E, folates et vitamine B12 ont démontré un effet protecteur, en par-

ticulier sur la fréquence de variabilité cardiaque [59].

Pour autant, actuellement, les seules mesures efficaces sont des mesures de santé publique. Ainsi, par exemple, à Tokyo, la quasi-éviiction des véhicules anciens, notamment diesel, a permis en à peine 7 ans de diminuer de 44 % la concentration en particules fines de combustion et de diminuer la mortalité respiratoire de 22 % et cardiovasculaire de 11 %. Cette baisse de mortalité a été calculée comparativement à l'évolution dans le même temps de la mortalité à Osaka, une ville témoin présentant les mêmes caractéristiques géographiques et climatiques que Tokyo mais dans laquelle ces mesures anti-diesel n'avaient pas été appliquées [60].

Pratique du sport

Même si les études en chambre d'exposition ont démontré que le fait de pédaler 2 x 15 min dans de l'air très pollué avait des répercussions cardiovasculaires chez des patients jeunes et sans antécédents, le bénéfice de la pratique du sport sur les maladies cardiovasculaires est indéniable sur le long terme.

Il reste toutefois préférable de conseiller aux patients d'éviter de courir ou de faire un effort violent le long d'un axe routier ou en cas de pic de pollution. De même, lors de compétitions internationales telles que les JO d'Atlanta et de Pékin, des études ont démontré qu'en plus des facteurs climatiques et hydrométriques, la concentration en polluants avait des répercussions sur la performance des athlètes [61-62]. Dans les salles de sport situées à proximité d'un axe routier, les systèmes de filtration et de purificateur d'air peuvent être bénéfiques.

Conclusion

Des nombreuses études épidémiologiques et expérimentales il ressort que

la pollution de l'air a un effet majeur et indépendant sur les maladies cardiovasculaires. Les sociétés européenne et américaine de cardiologie ont récemment conclu que l'augmentation du risque cardiovasculaire par la pollution de l'air est comparable à celle du diabète et de l'hypertension [63]. Les sources de pollution sont nombreuses et tous les polluants n'ont pas la même toxicité. Les particules de combustion, notamment les particules ultrafines diesel, sont les plus toxiques pour le système cardiovasculaire en raison des molécules présentes à la périphérie de particules telles que les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces composés de surface entraînent un stress oxydatif majeur, responsable d'une dysfonction endothéliale et d'un risque thrombotique significativement accru.

La composition des particules essence varie fortement en fonction du type d'essence utilisé. En Europe, les mélanges contenant 5 à 10 % d'éthanol (SP95 et E10) sont à l'origine d'émissions de particules ultrafines qui comprennent moins de composés toxiques que les particules diesel.

Le NO_2 est l'autre agresseur principal du système cardiovasculaire et provient, lui aussi en ville, majoritairement du parc diesel. En zone rurale, le chauffage au bois et au fuel représente une forme de pollution très toxique, avec des particules très semblables aux particules du trafic routier.

BIBLIOGRAPHIE

1. LELIEVELD J, EVANS JS, FNAIS M *et al.* The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*, 2015;525:367-371.
2. Air Paris. Inventaire des émissions en Île-de-France n.d.
3. ARGACHA JF, MIZUKAMI T, BOURDREL T *et al.* Ecology of the cardiovascular system: Part II – A focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med*, 2018.

4. HOEK G, KRISHNAN RM, BEELEN R *et al.* Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ Health*, 2013;12:43.
5. FAUSTINI A, RAPP R, FORASTIERE F. Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies. *Eur Respir J*, 2014;44:744-753.
6. ATKINSON RW, BUTLAND BK, DIMITROULOPOULOU C *et al.* Long-term exposure to ambient ozone and mortality: a quantitative systematic review and meta-analysis of evidence from cohort studies. *BMJ Open*, 2016;6:e009493.
7. HART JE, CHIUVE SE, LADEN F *et al.* Roadway proximity and risk of sudden cardiac death in women. *Circulation*, 2014;130:1474-1482.
8. CESARONI G, FORASTIERE F, STAFOGGIA M *et al.* Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*, 2014;348:f7412-f7412.
9. ARGACHA JF, COLLART P, WAUTERS A *et al.* Air pollution and ST-elevation myocardial infarction: A case-crossover study of the Belgian STEMI registry 2009-2013. *Int J Cardiol*, 2016; 223:300-305.
10. ZHANG Q, QI W, YAO W *et al.* Ambient Particulate Matter (PM_{2.5}/PM₁₀) Exposure and Emergency Department Visits for Acute Myocardial Infarction in Chaoyang District, Beijing, China During 2014: A Case-Crossover Study. *J Epidemiol*, 2016;26:538-545.
11. HOFFMANN B, MOEBUS S, MÖHLENKAMP S *et al.* Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation*, 2007;116:489-496.
12. DORANS KS, WILKER EH, LI W *et al.* Residential proximity to major roads, exposure to fine particulate matter and aortic calcium: the Framingham Heart Study, a cohort study. *BMJ Open*, 2017; 7:e013455.
13. SUN Q, WANG A, JIN X *et al.* Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*, 2005;294:3003-3010.
14. FEIGIN VL, ROTH GA, NAGHAVI M *et al.* Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*, 2016;15:913-924.
15. OMS | 7 millions de décès prématurés sont liés à la pollution de l'air chaque année. WHO 2014.
16. YITSHAK SADE M, NOVACK V, IFERGANE G *et al.* Air Pollution and Ischemic Stroke Among Young Adults. *Stroke*, 2015; 46:3348-3353.
17. KULICK ER, WELLENIUS GA, BOEHME AK *et al.* Residential Proximity to Major Roadways and Risk of Incident Ischemic Stroke in NOMAS (The Northern Manhattan Study). *Stroke*, 2018;49:835-841.
18. COLLART P, DUBOURG D, LEVÉQUE A *et al.* Short-term effects of nitrogen dioxide on hospital admissions for cardiovascular disease in Wallonia, Belgium. *Int J Cardiol*, 2018;255:231-236.
19. SHAH AS V, LANGRISH JP, NAIR H *et al.* Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013;382:1039-1048.
20. BAI L, WEICHTHAL S, KWONG JC *et al.* Associations of Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide With Increased Incidence of Congestive Heart Failure and Acute Myocardial Infarction. *Am J Epidemiol*, 2019;188:151-159.
21. WAUTERS A, VICENZI M, DE BECKER B *et al.* At high cardiac output, diesel exhaust exposure increases pulmonary vascular resistance and decreases distensibility of pulmonary resistive vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015; 309:H2137-2144.
22. CAI Y, ZHANG B, KE W *et al.* Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertens*, 2016; 68:62-70.
23. MORDUKHOVICH I, COULL B, KLOOG I *et al.* Exposure to sub-chronic and long-term particulate air pollution and heart rate variability in an elderly cohort: the Normative Aging Study. *Environ Health*, 2015;14:87.
24. LANGRISH JP, LI X, WANG S *et al.* Reducing Personal Exposure to Particulate Air Pollution Improves Cardiovascular Health in Patients with Coronary Heart Disease. *Environ Health Perspect*, 2012;120:367-372.
25. LJUNGMAN PLS, BERGLIND N, HOLMGREN C *et al.* Rapid effects of air pollution on ventricular arrhythmias. *Eur Heart J*, 2008;29:2894-2901.
26. SHAO Q, LIU T, KORANTZPOULOS P *et al.* Association between air pollution and development of atrial fibrillation: A meta-analysis of observational studies. *Heart Lung*, 2016;45:557-562.
27. MONRAD M, SAJADIEH A, CHRISTENSEN JS *et al.* Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *Environ Health Perspect*, 2017; 125:422-427.
28. THIERING E, CYRYS J, KRATZSCH J *et al.* Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAplus birth cohorts. *Diabetologia*, 2013;56:1696-1704.
29. ALDERETE TL, HABRE R, TOLEDO-CORRAL CM *et al.* Longitudinal Associations Between Ambient Air Pollution With Insulin Sensitivity, β -Cell Function, and Adiposity in Los Angeles Latino Children. *Diabetes*, 2017;66:1789-1796.
30. RAJAGOPALAN S, BROOK RD. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes*, 2012;61:3037-3045.
31. BAGRYANTSEVA Y, NOVOTNA B, ROSSNER P *et al.* Oxidative damage to biological macromolecules in Prague bus drivers and garagemen: impact of air pollution and genetic polymorphisms. *Toxicol Lett*, 2010;199:60-68.
32. SHEN M, BIN P, LI H *et al.* Increased levels of etheno-DNA adducts and genotoxicity biomarkers of long-term exposure to pure diesel engine exhaust. *Sci Total Environ*, 2016;543:267-273.
33. WAUTERS A, DREYFUSS C, POCHE S *et al.* Acute exposure to diesel exhaust impairs nitric oxide-mediated endothelial vasomotor function by increasing endothelial oxidative stress. *Hypertens*, 2013;62:352-358.
34. MILLS NL, TÖRNQVIST H, GONZALEZ MC *et al.* Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2007;357:1075-1082.
35. ARAUJO JA, BARAJAS B, KLEINMAN M *et al.* Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res*, 2008;102:589-596.
36. BOURDREL T, BIND MA, BÉJOT Y *et al.* Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:634-642.
37. ARGACHA JF, BOURDREL T, VAN DE BORNE P. Ecology of the cardiovascular system: A focus on air-related environmental factors. *Trends Cardiovasc Med*, 2018; 28:112-126.
38. LUCKING AJ, LUNDBACK M, MILLS NL *et al.* Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur Heart J*, 2008;29:3043-3051.
39. ARAUJO JA. Particulate air pollution, systemic oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis. *Air Qual Atmos Health*, 2010;4:79-93.

I Revues générales

40. MILLS NL, MILLER MR, LUCKING AJ *et al.* Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation. *Eur Heart J*, 2011;32:2660-2671.
41. HAWLEY B, L'ORANGE C, OLSEN DB *et al.* Oxidative stress and aromatic hydrocarbon response of human bronchial epithelial cells exposed to petro- or biodiesel exhaust treated with a diesel particulate filter. *Toxicol Sci*, 2014; 141:505-514.
42. KUMMER ASSESSEURS J, HECQ CHRISTOPHE DE BROUWER W. Les particules diesel ultrafines : techniques de mesure à l'émission et à l'immission. 2005.
43. Pollution atmosphérique au benzo(a) pyrène et autres hydrocarbures aromatiques polycycliques (hap) cas de la région Ile-de-France, 2013.
44. KEYTE IJ, ALBINET A, HARRISON RM. On-road traffic emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons and their oxy- and nitro- derivative compounds measured in road tunnel environments. *Sci Total Environ*, 2016;566-567:1131-1142.
45. HU S, HERNER JD, ROBERTSON W *et al.* Emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and nitro-PAHs from heavy-duty diesel vehicles with DPF and SCR. *J Air Waste Manag Assoc*, 2013;63:984-996.
46. RÉCENTS V, CAPVEREA A, LIU Y *et al.* To cite this version: HAL Id: hal-01574966 CARactérisation des Particules des Véhicules Récents et leur Évolution Atmosphérique (CaPVeREA) - Facteurs d'émission des véhicules Euro 6, 2017.
47. DUTCHER DD, STOLZENBURG MR, THOMPSON SL *et al.* Emissions from Ethanol-Gasoline Blends: A Single Particle Perspective. *Atmosphere* (Basel), 2011;2:182-200.
48. MUÑOZ M, HEEB NV, HAAG R *et al.* Bio-ethanol Blending Reduces Nanoparticle, PAH, and Alkyl- and Nitro-PAH Emissions and the Genotoxic Potential of Exhaust from a Gasoline Direct Injection Flex-Fuel Vehicle. *Environ Sci Technol*, 2016;50:11853-11861.
49. Lyon, France. Iarc: diesel engine exhaust carcinogenic, 2012.
50. POHJOLA SK, LAPPI M, HONKANEN M *et al.* DNA binding of polycyclic aromatic hydrocarbons in a human bronchial epithelial cell line treated with diesel and gasoline particulate extracts and benzo[a]pyrene. *Mutagenesis*, 2003; 18:429-438.
51. STEINER S, CZERWINSKI J, COMTE P *et al.* Comparison of the toxicity of diesel exhaust produced by bio- and fossil diesel combustion in human lung cells in vitro. *Atmos Environ*, 2013;81:380-388.
52. MARTIN N, LOMBARD M, JENSEN KR *et al.* Effect of biodiesel fuel on "real-world", nonroad heavy duty diesel engine particulate matter emissions, composition and cytotoxicity. *Sci Total Environ*, 2017;586:409-418.
53. TRAVISS N. Breathing easier? The known impacts of biodiesel on air quality. *Biofuels*, 2012;3:285-291.
54. MALORNI L, GUIDA V, SIRIGNANO M *et al.* Exposure to sub-10 nm particles emitted from a biodiesel-fueled diesel engine: *In vitro* toxicity and inflammatory potential. *Toxicol Lett*, 2017; 270:51-61.
55. GRIGORATOS T, MARTINI G. Brake wear particle emissions: a review. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015;22:2491-2504.
56. CHUANG HC, HO KF, LIN LY *et al.* Long-term indoor air conditioner filtration and cardiovascular health: A randomized crossover intervention study. *Environ Int*, 2017;106:91-96.
57. KAROTTKI DG, SPILAK M, FREDERIKSEN M *et al.* An indoor air filtration study in homes of elderly: cardiovascular and respiratory effects of exposure to particulate matter. *Environ Health*, 2013;12:116.
58. DAY DB, XIANG J, MO J *et al.* Combined Use of an Electrostatic Precipitator and a HEPA Filter in Building Ventilation Systems: Effects on Cardiorespiratory Health Indicators in Healthy Adults. *Indoor Air*, 2018;28:360.
59. PÉTER S, HOLGUIN F, WOOD L *et al.* Nutritional Solutions to Reduce Risks of Negative Health Impacts of Air Pollution. *Nutrients*, 2015;7:10398-10416.
60. YORIFUJI T, KASHIMA S, DOI H. Fine-Particulate Air Pollution from Diesel Emission Control and Mortality Rates in Tokyo: A Quasi-Experimental Study. *Epidemiology*, 2016.
61. RICH DQ, KIPEN HM, HUANG W *et al.* Association Between Changes in Air Pollution Levels During the Beijing Olympics and Biomarkers of Inflammation and Thrombosis in Healthy Young Adults. *JAMA*, 2012;307: 2068-2078.
62. KARGARFARD M, SHARIAT A, SHAW BS *et al.* Effects of Polluted Air on Cardiovascular and Hematological Parameters After Progressive Maximal Aerobic Exercise. *Lung*, 2015;193:275-281.
63. KIM H, KIM J, KIM S *et al.* Cardiovascular Effects of Long-Term Exposure to Air Pollution: A Population-Based Study With 900 845 Person-Years of Follow-up. *J Am Heart Assoc*, 2017; 6:e007170.

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

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comment évaluer la validité externe en termes d'applicabilité des résultats d'une étude ?



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

La recherche est-elle déconnectée des problématiques cliniques quotidiennes que nous rencontrons dans notre pratique ?

Incontestablement, la façon la plus rationnelle de répondre à cette question consiste à évaluer “la validité externe” de l'article que vous étudiez. En effet, elle correspond au degré de généralisabilité des résultats d'une étude à la pratique quotidienne.

Tout l'intérêt de cette évaluation est qu'elle répond à une grille relativement standardisée décrite dans les recommandations de lecture critique d'article. L'objectif de cet article vise à présenter les points clés de cette évaluation.

Comprendre le principe de “validité externe”

La **validité externe** de l'étude correspond au degré d'applicabilité des résultats obtenus à partir de la **population étudiée** aux patients du quotidien de la population cible. Autrement dit, lorsqu'on se pose la question d'évaluer la validité externe d'une étude, cela revient à répondre à la question suivante : les résultats de cette étude sont-ils applicables en pratique à nos patients de la vraie vie ?

Il s'agit d'un élément crucial à évaluer systématiquement lorsque vous lisez un article scientifique car cela détermine l'intérêt d'une étude pour nos patients. En effet, la force du résultat sur les critères de jugement principal et secondaires n'est pas suffisante pour conclure sur l'intérêt d'une étude. Autrement dit, **il ne suffit pas à un traitement d'être efficace, ou à un test diagnostique d'être performant**, mais ils se doivent aussi d'être facilement utilisables et applicables en routine clinique.

Par exemple, imaginons le développement d'une nouvelle séquence d'IRM cardiaque qui serait par exemple très performante pour distinguer myocarde et infarctus chez un patient avec un diagnostic de MINOCA. Aussi performante soit-elle, si cette séquence dure 30 minutes de plus que la séquence traditionnelle, elle ne sera pas utilisée en pratique car incompatible avec la routine clinique.

Ainsi, nous pouvons retenir que les deux points clés pour l'évaluation de la validité externe sont :

- évaluer la **comparabilité entre la population étudiée et la population cible** de l'étude ;
- évaluer la **cohérence externe** de l'étude.

Évaluer la comparabilité entre la population étudiée et la population cible de l'étude

La comparabilité entre la population étudiée et la population cible de l'étude

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Characteristics	ICD Group (N = 556)	Control Group (N = 560)
Median age (IQR) — yr	64 (56–72)	63 (56–70)
Female sex — no. (%)	151 (27)	156 (28)
Median blood pressure (IQR) — mm Hg		
Systolic	123 (110–139)	124 (111–138)
Diastolic	74 (65–81)	74 (66–82)
Median body-mass index (IQR)†	26.8 (23.9–30.5)	26.8 (23.8–30.1)
Median NT-proBNP level (IQR) — pg/ml	1244 (616–2321)	1110 (547–2166)
Median QRS duration (IQR) — msec	146 (114–166)	145 (110–164)
Median left ventricular ejection fraction (IQR) — %	25 (20–30)	25 (20–30)
Median estimated GFR (IQR) — ml/min/1.73 m ²	74 (58–91)	73 (58–92)
NYHA class — no. (%)		
II	297 (53)	300 (54)
III	252 (45)	253 (45)
IV	7 (1)	7 (1)
Median duration of heart failure (IQR) — mo	20 (8–72)	18 (8–60)
Coexisting conditions — no. (%)		
Hypertension	181 (33)	167 (30)
Diabetes	99 (18)	112 (20)
Permanent atrial fibrillation	135 (24)	113 (20)
Means of exclusion of ischemic cause of heart failure — no. (%)		
Nuclear study	5 (1)	8 (1)
CT angiogram	18 (3)	11 (2)
Catheterization	533 (96)	541 (97)
Cause of heart failure — no. (%)		
Idiopathic	424 (76)	425 (76)
Valvular	20 (4)	21 (4)
Hypertension	62 (11)	55 (10)
Other	50 (9)	59 (11)
Medications — no. (%)		
ACE inhibitor or ARB	533 (96)	544 (97)
Beta-blocker	509 (92)	517 (92)
Mineralocorticoid-receptor antagonist	326 (59)	320 (57)
Amiodarone	34 (6)	32 (6)
CRT — no. (%)	322 (58)	323 (58)
Preexisting pacemaker or CRT pacemaker — no. (%)	56 (10)	46 (8)

Analyse du 1^{er} cadre rouge :

→ On remarque que les patients de cette étude sont essentiellement en classe NYHA II ou III avec seulement 1 % de patients NYHA IV!

→ Ainsi, **les résultats ne pourront pas être extrapolés à une population cible qui présente un plus mauvais pronostic**. On parle alors de limite de validité externe pour cette population.

Analyse du 2^e cadre rouge :

→ Il est important de toujours analyser avec attention les traitements de la population étudiée. Ici, on constate que les patients de l'étude sont "trop bien traités" par rapport aux données habituelles de la littérature pour ce type de population d'insuffisants cardiaques, avec environ 96 % de patients sous IEC et 92 % sous bêtabloquant.

→ Ainsi, lorsqu'on analysera les résultats de cette étude, il faudra garder en tête qu'il s'agit d'une population très sélectionnée avec une classe NYHA plus faible et déjà traitée de façon optimale.

est l'un des principaux éléments qui permettent d'évaluer la validité externe. En effet, plus la population de l'étude ("population étudiée") ressemble à la population de notre pratique quotidienne ("population cible"), plus les résultats obtenus seront généralisables à cette population cible, et donc plus la validité externe sera bonne.

Afin d'évaluer cette comparabilité entre population étudiée et population cible, il est capital d'étudier le **tableau présentant les caractéristiques initiales de la population étudiée (tableau I)**.

Évaluer la cohérence externe de l'étude

Le second aspect important de la validité externe est la **cohérence externe**. Elle correspond à la concordance des résultats de l'étude avec les connaissances préalables de la science. Autrement dit, à quel point les résultats de l'étude sont-ils cohérents avec ce que l'on sait déjà de la pathologie dans la littérature. En effet, plus un résultat est cohérent avec ce que les médecins connaissent déjà, plus les médecins seront enclins à appliquer facilement dans leur pratique les résultats de l'étude. Nous sommes donc bien au cœur de l'évaluation de l'applicabilité des résultats!

En pratique, afin d'évaluer la cohérence externe des résultats d'une étude, il faut les comparer :

- aux **données antérieures de la littérature** : les résultats de l'étude vont-ils bien dans la même direction que les résultats précédemment décrits dans d'autres études publiées dans la littérature ?
- aux **données de physiopathologie** : les résultats de l'étude vont-ils bien dans la même direction que les résultats décrits sur des modèles animal ou cellulaire (littérature de la recherche fondamentale) ?

Par exemple, si nous considérons des études évaluant l'efficacité des statines sur le contrôle du cholestérol, il est décrit

Tableau I : Caractéristiques initiales de la population de l'étude DANISH qui évaluait l'efficacité du DAI sur cardiopathie non ischémique (Étude DANISH-ICD, *NEJM*, 2016).

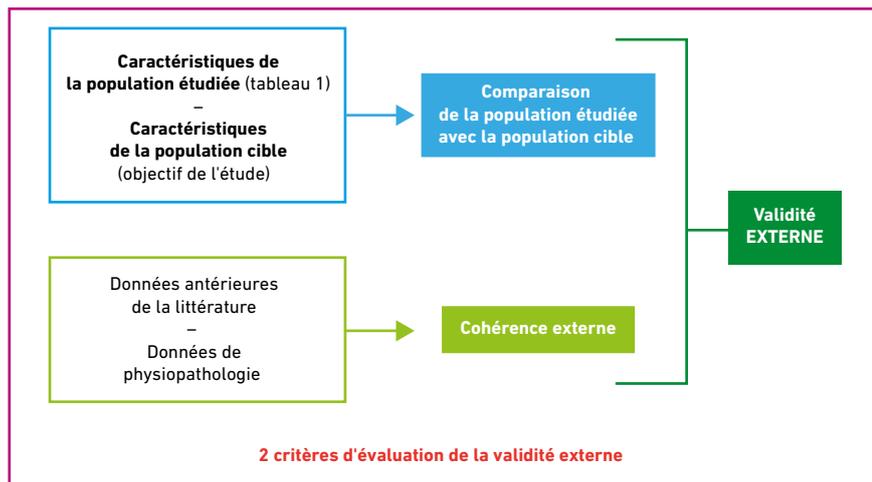


Fig. 1 : Schéma de synthèse sur la validité externe.

depuis longtemps que plus le LDL-c est bas, mieux c'est pour le patient : le fameux "lower is better" de nos amis anglo-saxons. Ainsi, lorsqu'une étude randomisée montre récemment qu'un LDL-c < 0,55 g/L diminue plus la survenue des événements cardiovasculaires qu'un LDL-c < 0,70 g/L, toute la communauté cardiologique l'accepte facilement et applique ces résultats en pratique. En effet, **la cohérence externe de cette étude est très élevée**, ce qui explique que la **validité externe** et donc **l'applicabilité des résultats soient excellentes**.

Un piège de la cohérence externe à connaître

Attention cependant à un **piège classique de la cohérence externe : celui d'une étude révolutionnaire** ! En effet, une étude révolutionnaire qui irait (à raison) à l'encontre des connaissances préalables de la science présenterait une cohérence externe très faible, et donc une applicabilité des résultats en routine limitée. Puis, lorsque de nouvelles études sur le sujet viendront soutenir cette première étude, la cohérence

externe augmentera progressivement, permettant une progression de la validité externe et donc l'applicabilité des résultats.

Conclusion

La **figure 1** fait la synthèse de l'évaluation de la validité externe de l'étude, **entité clé pour analyser le degré d'applicabilité des résultats de l'étude** en pratique clinique. Enfin, lors de la lecture de l'article nous devons systématiquement nous assurer d'évaluer la comparabilité entre la population étudiée et la population cible, ainsi que la cohérence externe de l'étude.

POUR EN SAVOIR PLUS

- KÓBER L, THUNE JJ, NIELSEN JC *et al.* Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. DANISH-ICD trial. *N Engl J Med*, 2016; 375:1221-1230.
- SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D *et al.* for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010;340c332:.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. Paris, édition Estem-Vuibert. Septembre 2020 ; 5^e édition.

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 = Proprotéin 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.