

réalités

n° 360

CARDIOLOGIQUES

Nouvelle année, nouveaux traitements : les gliflozines

Que retenir des dernières recommandations sur les syncopes ?

Strain ventriculaire gauche pour tous ?

Quels paramètres contre-indiquent la reprise du travail après un événement cardiovasculaire ?

Les Clubs Cœur et Santé



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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massouze,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafarielli, 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: 1^{er} trimestre 2021

Sommaire

Février 2021

n° 360



BILLET DU MOIS

- 3** Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques
Partie 2: les gliflozines
F. Diévert

- 27** Quels paramètres contre-indiquent la reprise du travail après un événement cardiovasculaire?
D.-M. Marcadet

REVUES GÉNÉRALES

- 10** Que retenir des dernières recommandations ESC sur les syncopes?
V. Probst

- 15** Les Clubs Cœur et Santé
P. Assayag, J.-M. Walch, P. Duc,
S. Manzo-Silberman, S. Durand,
N. Broquet

- 21** Strain ventriculaire gauche pour tous?
O. Huttin, L. Filippetti, C. Venner,
C. Selton-Suty

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 32** Savoir interpréter des études cliniques utilisant des données longitudinales répétées
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 20.
Image de couverture:
©ESB Professional@shutterstock.com

■ Billet du mois

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques

Partie 2 : les gliflozines

“Les paradoxes d’aujourd’hui sont les préjugés de demain, puisque les plus épais et les plus déplaisants préjugés d’aujourd’hui eurent un instant de nouveauté où la mode leur prêta sa grâce fragile.”

~ Marcel Proust, *Les Plaisirs et les Jours* (1896)



F. DIEVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Ce billet fait suite à celui du mois précédent rendant compte d’une actualité médico-administrative faisant que les cardiologues peuvent désormais prescrire certains traitements dont ils n’avaient pas ou peu l’habitude et qui devraient modifier leur pratique pour plusieurs raisons.

Le billet précédent faisait référence aux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 en prévention cardiovasculaire (CV) secondaire. À ce sujet, il est nécessaire d’apporter une correction et une précision à ce qui a été écrit en janvier 2021. La correction concerne le coût des anti-PCSK9 pour lequel j’avais écrit, en me fiant à une source qui se révèle inadaptée, qu’il était compris entre 400 et 420 € par mois. En prenant comme source le prix de vente en pharmacie en date du 12 février 2021, les prix des anti-PCSK9 sont en fait les suivants : pour l’évolocumab, 219,90 € TTC pour 1 stylo à 140 mg, ce qui fait un prix de 439,80 € par mois pour 1 injection tous les 15 jours selon le schéma posologique préconisé, soit 5 277,60 € par an ; pour l’alirocumab, le coût mensuel est de 473,22 € TTC (soit 5 678,64 € par an) pour un conditionnement comprenant 2 stylos à 75 mg ou à 150 mg avec une injection tous les 15 jours, le prix de la seringue de 75 mg étant le même que celui de la seringue de 150 mg.

La précision concerne l’indication de l’évolocumab. S’il peut apparaître logique de retenir qu’elle pourrait concerner la prévention CV secondaire, notamment coronaire au sens large, dans le résumé des caractéristiques du produit il est écrit au chapitre indications “*Repatha® est indiqué chez les adultes présentant une maladie CV athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique)*”, et donc il faut retenir que l’indication dans la maladie coronaire n’est valide qu’en cas d’antécédent d’infarctus du myocarde (IDM).

Dans ce billet, nous allons envisager quelques éléments relatifs à la prescription par les cardiologues d’un traitement initialement destiné aux diabétiques : les gliflozines. Ni les résultats des études de sécurité CV de ces molécules (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI, VERTIS CV) ni ceux des études DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SOLOIST dans l’insuffisance cardiaque ou DAPA-CKD et SCORED dans l’insuffisance rénale ne seront repris en détail, sauf à en rappeler les grandes lignes et apports majeurs le cas échéant.

Billet du mois

Actualité des gliflozines

Les inhibiteurs de la SGLT2, ici dénommés gliflozines, constituent une classe thérapeutique initialement destinée au traitement du diabète de type 2 (DT2). Après une histoire administrative complexe ayant débuté en 2014, et reprise pour partie dans les avis récents de la Commission de la Transparence (CT) (**tableau I**) rendant compte de nombreuses positions divergentes entre la CT, le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les laboratoires développant des gliflozines, une première molécule de cette classe thérapeutique, la dapagliflozine (Forxiga), a enfin été disponible et prise en charge par la solidarité nationale en France le 1^{er} avril 2020. Toutefois, la première prescription en était restreinte aux diabéto-endocrinologues et aux spécialistes en médecine interne et dans des indications relativement réduites et relatives aux traitements associés (pas de monothérapie, pas d'utilisation seule si insuline en

sus par exemple). Le médecin généraliste ou tout autre praticien peuvent assurer le renouvellement du traitement, mais ne peuvent pas le débiter.

Lors du deuxième semestre 2020, la situation médico-administrative des gliflozines a évolué de façon notable.

>>> Début décembre, la prescription initiale de la dapagliflozine a été étendue aux cardiologues avec un remboursement uniquement chez les patients ayant un DT2. En d'autres termes, un cardiologue peut donc débiter la prescription de cet antidiabétique chez un diabétique, au même titre qu'un diabétologue.

>>> Début novembre, la dapagliflozine a obtenu une indication par l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite, qu'il y ait ou non diabète. Ainsi, début 2021, les indications validées par la CT en France

pour la dapagliflozine sont les suivantes avec un SMR important et un ASMR IV : *“Avis favorable au remboursement de la dapagliflozine uniquement dans le traitement des adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, ou en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline. Avis défavorable au remboursement de la dapagliflozine en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline.”*

Les indications approuvées par l'EMA sont différentes : *“Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement d'un DT2 insuffisamment contrôlé comme complément de la diététique et de l'activité physique, en monothérapie si la metformine est mal tolérée ou en addi-*

Spécialité DCI (laboratoire)	Date avis	Monothérapie	Bithérapie			Trithérapie	
			Bithérapie + metformine	Bithérapie + sulfamide	Bithérapie + insuline	Trithérapie + metformine + sulfamide	Trithérapie + metformine + insuline
Forxiga 10 mg Dapagliflozine (AstraZeneca)	23/04/2014	Insuffisant	Modéré/V	Modéré/V	Insuffisant		Modéré/V
	07/10/2015					Modéré/V en trithérapie + MET + sulfamide Insuffisant en trithérapie + MET + sitagliptine	
Xigduo 5 mg/1 000 mg Dapagliflozine/metformine (AstraZeneca)	07/10/2015		Modéré/V en substitution dapa + met sous forme de comprimés séparés ou patient non contrôlé par MET seule			Modéré/V en trithérapie + sulfamide Insuffisant en trithérapie + sitagliptine	Modéré/V
Invokana 100 mg, 300 mg Canagliflozine (Janssen-Cilag)	05/11/2014	Insuffisant	Important/V	Insuffisant	Insuffisant	Important/V	Modéré/V
Jardiance 10 mg, 25 mg Empagliflozine (Boehringer Ingelheim)	17/12/2014	Insuffisant	Modéré/V	Insuffisant	Insuffisant	Modéré/V	Modéré/V
	19/10/2016		Important/V			Important/V	Important/V
	27/02/2019		Insuffisant			Insuffisant	Insuffisant

Tableau I : Évolution des avis de la Commission de la Transparence avant 2020 concernant les indications potentielles de trois gliflozines. “Insuffisant ou modéré” qualifie le service médical rendu (SMR), les chiffres romains, essentiellement ici le V, qualifient l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

tion aux autres traitements pharmacologiques du DT2. Forxiga est indiqué dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite. Forxiga est indiqué dans le diabète de type 1, chez les adultes dont le diabète de type 1 est insuffisamment contrôlé, en ajout de l'insuline chez les patients ayant un IMC au moins égal à 27 kg/m², quand l'insuline seule administrée de façon optimale ne permet pas un contrôle glycémique adéquat."

Il n'y a donc pas identité d'indications entre ce que permettent l'EMA et la CT, mais l'élément majeur à retenir est que la dapagliflozine peut donc être prescrite dans l'insuffisance cardiaque, notamment par les cardiologues. Toutefois, en France, elle ne sera prise en charge par la solidarité nationale que si, en sus de l'insuffisance cardiaque, il y a aussi un DT2. Pour que la molécule soit remboursée dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite hors diabète, le dossier doit passer de nouveau et spécifiquement en CT puis devant le CEPS, ce qui pourrait aboutir à une prise en charge dans cette indication dans les 8 à 18 mois à venir.

Pour résumer, en ce début 2021, le cardiologue peut prescrire la dapagliflozine dans trois situations cliniques : DT2, insuffisance cardiaque à FEVG réduite associée à un DT2 et insuffisance cardiaque à FEVG réduite sans DT2. Et seules les deux premières indications seront prises en charge par la solidarité nationale, pas la troisième. En l'absence de DT2 ou d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, la prescription n'est pas permise et donc encore moins remboursée, mais elle pourrait le devenir chez les patients ayant une insuffisance rénale et une protéinurie. Le dossier évoluera donc probablement encore.

>>> Le 21 octobre, la CT a donné une possibilité de commercialisation à deux autres gliflozines en France : la canagliflozine (Invokana, SMR important, ASMR III) et l'empagliflozine (Jardiance, SMR important, ASMR IV) dans le DT2. Le dossier de ces molécules doit main-

tenant passer par le CEPS avant qu'elles ne puissent être disponibles, mais il est envisageable qu'elles le soient lors du deuxième semestre 2021.

>>> En fin d'année 2020, le dossier d'enregistrement de la dapagliflozine dans l'insuffisance rénale avec protéinurie, qu'il y ait ou non diabète, a été déposé à l'EMA et il pourrait donc y avoir prochainement une indication validée pour prescrire ce traitement dans cette situation clinique, ceci découlant des résultats de l'étude DAPA-CKD. De ce fait, la possibilité de débiter le traitement devrait être étendue aux néphrologues à tout le moins.

>>> Enfin, en fin d'année 2020, la CT a indiqué qu'elle souhaite revoir le dossier de tous les antidiabétiques à partir du deuxième trimestre 2021 et la lecture des comptes rendus enregistrés de divers débats rend compte d'une évolution majeure de l'opinion des membres de la CT. Lors des dernières années, la CT évaluait essentiellement les antidiabétiques en matière de rapport bénéfice/risque par rapport à la baisse de la glycémie, refusant l'AMM en cas d'effets indésirables car considérant que le besoin médical, celui qui consiste à diminuer la glycémie, était satisfait, notamment grâce à la metformine et aux sulfamides. Ces deux traitements, comme il est possible de le constater dans l'indication actuellement valide de la dapagliflozine en France et rapportée plus haut, étaient les traitements de référence du diabète pour la CT et devaient être associés. Et ce, même si l'étude de référence sur le sujet, l'étude UKPDS 34, a montré que cette association augmente significativement la mortalité liée au diabète (augmentation du risque de 96 % ; p = 0,039).

À plusieurs reprises, les demandes de validation des résultats bénéfiques enregistrés dans des études de sécurité CV contre placebo, études montrant la supériorité de certaines gliflozines ou de certains agonistes des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1), n'avaient pas été prises en compte par la CT, au prétexte notam-

ment que les études produites avaient été principalement des études de non-infériorité, ne justifiant pas de reconnaître comme fiable une éventuelle supériorité des traitements évalués. Ainsi, dans un des comptes rendus des discussions de la CT, il est écrit : *"Pour ces molécules en 2014 et 2015, la CT avait évalué des études reposant sur la variation de l'HbA1c, un critère biologique intermédiaire. Les niveaux de SMR reflètent le niveau de variation d'HbA1c qu'apportaient les produits. Jardiance a été vu une seconde fois en 2016. La CT avait évalué l'étude EMPA-REG OUTCOME et avait relevé le SMR de Jardiance de modéré à important, sans attribuer d'ASMR. La Commission estimait que l'étude EMPA-REG rassurait sur le fait que l'empagliflozine n'engendrait pas de surrisque d'événement CV."*

>>> Fin 2021, changement complet de paradigme : maintenant, seul semble compter le bénéfice CV des traitements mais aussi le bénéfice rénal, la glycémie devenant un objectif "secondaire". Du moins, c'est ce que l'on comprend à la lecture des comptes rendus enregistrés de divers débats de la CT. Ainsi, à propos de la canagliflozine et de l'étude CREDENCE, un des membres de la CT disait : *"Dans mon rapport, j'ai fait des courbes. Si l'effet se poursuit, un diabète de 60 ans, qui débute un traitement par canagliflozine avec un DFG initial de 40 mL/min, le stade d'insuffisance rénale terminale sera atteint à 76 ans au lieu de 67 sans traitement. Pour un patient de 40 ans avec un DFG initial de 70 mL/min, le stade d'insuffisance rénale terminale serait atteint à 64 ans au lieu de 52 ans. Nous voyons tout de suite, si cet effet se poursuit, l'intérêt en termes de dépense de santé publique que cela peut représenter, et de diminution du nombre de patients au stade d'insuffisance rénale et nécessitant une transplantation."*

Si la CT part de ce présupposé, c'est-à-dire que le contrôle de la glycémie est devenu moins important que le béné-

■ Billet du mois

fice clinique obtenu avec les molécules disponibles, comment va-t-elle évaluer les dossiers des antidiabétiques présents sur le marché français depuis des décennies mais dont l'effet sur le risque CV n'a jamais été évalué ? Réponse en 2021. Retenons que le 7 octobre 2020, lors d'une de ses réunions, un de ses membres exprimait l'avis suivant en parlant de l'évaluation en cours de certaines gliflozines : *“L'insuline, les sulfamides et la metformine ont un niveau de preuve nul en termes de prévention CV. Par rapport à ces comparateurs, il est compliqué de mettre une ASMR V. Nous sommes dans une situation intordable [sic]. Nous mettons V à tout le monde et mieux dans la canagliflozine pour la protection rénale.”* Un autre membre ajoutait : *“J'enfonce le même clou. Nous sommes devant un changement de paradigme avec la réalisation que tous les traitements traditionnels n'ont aucun effet.”* L'échange se continuait comme suit : *“Nous ne pouvons pas dire qu'ils n'ont aucun effet, nous ne le savons pas. Ils en ont peut-être un, mais ce n'est pas démontré”* puis *“Je suis du même avis sur l'ASMR. Si nous revoyons sulfamide et metformine, allons-nous les mettre à V au même niveau que ceux-là ? J'aurais du mal à comprendre”* et *“La metformine, ce sont des médicaments génériques de génériques. Nous sommes plus sur des réévaluations de l'intérêt d'un maintien au remboursement que sur des évaluations de l'ASMR, qui sont liées au prix”...*

■ Les gliflozines

Au-delà de leur histoire administrative française relativement complexe, sinon rocambolesque par divers aspects, le message important est que les gliflozines sont à l'origine d'un bouleversement dans le traitement du DT2 qui en a dépassé le cadre spécifique pour atteindre le domaine de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale. Et ce, alors que rien ne laissait présager un tel développement.

L'histoire commence par le développement de molécules dont l'objectif est de diminuer la glycémie en faisant excréter l'excès de glucose plasmatique dans les urines, les gliflozines bloquant en partie la réabsorption rénale du glucose entraînant donc son excrétion urinaire. Elles inhibent le cotransporteur sodium-glucose situé dans le tube contourné proximal et responsable de presque 90 % de la réabsorption du glucose sanguin filtré. L'expression du gène de ce cotransporteur est augmentée chez les diabétiques, conduisant à une diminution de la glycosurie et une augmentation de l'hyperglycémie. Les gliflozines, en bloquant la réabsorption du glucose, augmentent la glycosurie, d'où une baisse de la glycémie. Et comme la réabsorption du glucose est couplée à celle du sodium, il y a augmentation de la natriurèse, diminution du volume intravasculaire et de la pression artérielle. Cela augmente également le sodium délivré au niveau du tube distal, de la *macula densa* et, du fait du rétrocontrôle, il y a vasoconstriction de l'artériole afférente, expliquant une diminution initiale du débit de filtration glomérulaire (DFG) puis une stabilisation sur le plus long terme par diminution de la pression intra-glomérulaire.

Dans le principe, les choses sont donc simples, des pharmacologues et des chercheurs découvrent le moyen de bloquer la réabsorption rénale du glucose et donc de contribuer à diminuer l'excès de glucose dans le sang. Diminuant la glycémie, ces molécules peuvent constituer un traitement du diabète en majorant la glycosurie d'où une augmentation de la diurèse avec baisse de pression artérielle, élimination urinaire du glucose et donc diminution calorique et perte de poids... mais aussi augmentation du risque d'infection génitale. Il y a donc une nouvelle catégorie d'antidiabétiques, ayant un effet potentiel sur la fonction rénale mais aussi des effets sur la pression artérielle, le volume sanguin plasmatique et quelques effets indésirables. L'effet sur la glycémie peut,

dans le cadre d'un développement classique d'un antidiabétique, permettre une commercialisation avec des indications et restrictions qui seront spécifiques aux différentes agences d'enregistrement.

Survient alors un élément majeur : en 2008, la FDA demande à ce que les nouveaux traitements du diabète soient évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés démontrant que, par rapport au placebo, ils n'augmentent pas de plus de 30 % le risque d'événements CV majeurs. Ces essais sont dénommés essais de sécurité CV. Les résultats des premiers essais de ce type arrivent en 2013 et montrent que les inhibiteurs de la DPP4 ou gliptines ne sont pas inférieurs au placebo mais n'apportent aucun bénéfice clinique dans la prise en charge du DT2, l'une d'entre elles augmentant même le risque d'insuffisance cardiaque. L'explication était alors simple et logique : dans ces essais, la diminution d'HbA1c avait été relativement faible (en moyenne 0,3 point) et la durée du suivi beaucoup trop courte (allant de 1,5 à 3,0 ans) à une époque où le concept, purement théorique, de “mémoire glycémique” prévalait. Il aurait donc fallu que l'essai dure plus de 20 ans pour que survienne un bénéfice... éventuel.

Mais, en octobre 2015 arrivent les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME. Sous traitement, par rapport au placebo, la diminution de l'HbA1c est de 0,3 point et la durée moyenne du suivi est de 3,1 ans et, non seulement le traitement, une gliflozine, est non inférieur au placebo, mais de plus il lui est supérieur pour diminuer les événements CV majeurs et, plus encore, la mortalité totale. Cette dernière est le fait d'une réduction de la mortalité CV mais sans effet significatif sur le risque d'IDM (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,70-1,09) ou d'AVC (HR : 1,18 ; IC 95 % : 0,89-1,56). Il y est mis en évidence une diminution significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et un effet favorable sur l'évolution de l'atteinte rénale. Ce résultat a donc d'emblée plusieurs conséquences majeures :

– première conséquence : si, à diminution équivalente d'HbA1c, les gliptines sont simplement non inférieures à un placebo, et l'une augmente le risque d'insuffisance cardiaque alors qu'une gliflozine est supérieure au placebo et diminue le risque d'insuffisance cardiaque, la glycémie ne peut pas être considérée comme un critère intermédiaire permettant d'envisager ce que sera le bénéfice d'un traitement hypoglycémiant en matière d'événements CV ;

– deuxième conséquence : si une amélioration majeure du pronostic du diabète peut être observée au terme de seulement 3,1 ans de traitement, que devient le concept de mémoire glycémique ?

– troisième conséquence : dès lors que l'effet clinique d'un traitement ne peut être prédit de l'effet qu'il exerce sur la glycémie, tous les traitements du diabète devraient être évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés et seuls devraient être utilisés ceux ayant démontré qu'ils permettent un bénéfice clinique.

L'étude EMPA-REG OUTCOME avait cependant une limite importante : elle constituait un événement isolé qui se devait d'être confirmé. Ce fut le cas dans les quelques années suivantes avec la publication de plusieurs études du même type (CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI et VERTIS CV bien que cette dernière n'ait pas montré de bénéfice du traitement) évaluant diverses autres gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine et ertugliflozine).

La synthèse de ces études a été faite par de nombreuses méta-analyses dont une des plus récentes et des plus complètes conclut qu'en moyenne les gliflozines réduisent de 10 % (HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,85-0,95) le risque d'événements CV majeurs, sans hétérogénéité de résultats selon que les patients sont en prévention CV secondaire ou primaire (p pour l'interaction : 0,63) et de façon indépendante de l'HbA1c initiale, de la présence d'une albuminurie, du DFG et d'un antécédent d'insuffisance cardiaque. Il en a été de même concernant l'effet des

gliflozines sur le pronostic rénal (amélioration de 38 %) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (diminution du risque de 32 %) sans hétérogénéité, que les patients soient en prévention CV primaire ou secondaire.

En parallèle, une autre classe thérapeutique démontrait qu'elle pouvait aussi améliorer rapidement le pronostic CV dans le DT2, les ar-GLP1, mais ici essentiellement par une diminution du risque d'IDM et d'AVC et dans une faible mesure par une réduction du risque d'insuffisance cardiaque et par une réduction du risque rénal.

Ainsi donc, dans le DT2, certaines molécules peuvent améliorer le pronostic CV, mais pas sur les mêmes critères, d'autres n'ont pas d'effet significatif sur le pronostic CV et l'effet de nombreuses molécules est inconnu faute d'avoir été évalué. Dès lors, il devenait logique que le schéma thérapeutique du DT2 soit profondément modifié en favorisant les molécules à effet clinique bénéfique. Et il devenait logique que les cardiologues soient incités à prescrire des traitements antidiabétiques aux diabétiques en prévention CV secondaire ou à risque CV élevé, le propre de leur mission étant de diminuer le risque CV des populations.

Plus encore, dans les suites des résultats des études de sécurité CV ayant évalué des gliflozines, et dès lors qu'il était démontré que ces molécules peuvent diminuer le risque d'insuffisance cardiaque et améliorer le pronostic rénal de patients ayant un DT2, leur développement s'est poursuivi pour évaluer si elles peuvent aussi améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale, que ces patients aient ou non un DT2. Et, surprise, en 2019 et 2020, plusieurs études ont démontré que c'était le cas. Ces molécules constituent ainsi un traitement bénéfique pour les patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite ou ayant une insuffisance rénale avec protéinurie même s'ils n'ont pas de DT2.

Mais l'utilisation de ces molécules par les cardiologues n'est pas sans poser problème pour plusieurs raisons dont certaines seront envisagées dans les lignes qui suivent.

Le problème des effets secondaires

Si les gliflozines exercent un effet globalement favorable dans la prise en charge du DT2 et au-delà du DT2, elles sont à l'origine de certains effets indésirables rappelés et soulignés dans l'ensemble des documents administratifs les concernant. Ainsi, elles exposent notamment à :

– un risque d'acidocétose qui nécessite une sensibilisation du patient en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par gliflozine doit immédiatement être arrêté ;

– des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier ;

– une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises, doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par gliflozine doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré.

Billet du mois

Rappelons que l'effet des gliflozines, dans les essais thérapeutiques dans lesquels elles ont été évaluées, a été globalement favorable avec même dans la méta-analyse de ces essais une réduction de la mortalité CV et de la mortalité totale. Cependant, dans leur bilan de l'année 2020, les rédacteurs de la revue *Prescrire* rangent les gliflozines parmi les médicaments à écarter en 2021 avec ce titre, *“Retour des gliflozines parmi les médicaments à écarter dans les diabètes”*, et ce commentaire *“Les hypoglycémiant du groupe des gliflozines dans le diabète de type 2 ont été autorisés dans l'Union européenne depuis le milieu des années 2010. Au fil du temps, leur balance bénéfices/risques défavorable s'est confirmée”*.

L'analyse des essais thérapeutiques a été relativement simple pour les rédacteurs de la revue *Prescrire*. Plutôt que de considérer le résultat des études sur le critère primaire, ils ont jugé, que, en prenant l'exemple de la dapagliflozine, *“un essai randomisé, en double aveugle, dapagliflozine versus placebo, a inclus plus de 17 000 patients ayant un diabète de type 2, dont la moitié ont été suivis pendant au moins 4 ans. Dans cet essai, la dapagliflozine n'a pas diminué la fréquence des complications cardiovasculaires du diabète ni la mortalité. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus nombreux avec la dapagliflozine qu'avec le placebo”*. Ce qui compte, ce n'est donc pas le bénéfice global du traitement, qui a été réel et significatif sur un des deux critères primaires (les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque) mais le fait que le traitement a été arrêté plus souvent que le placebo au cours de l'essai.

Même si cette conclusion peut paraître paradoxale, elle peut conforter l'opinion de certains médecins qui craignent certains risques induits par ces traitements ou influencer dans cette direction celle d'autres médecins. Rappelons qu'un avis de la CT du 18 novembre 2020 précisait que l'empagliflozine, la dapagliflozine

et la canagliflozine ont un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque CV, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite “décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque” pour la dapagliflozine.

Le problème du seuil de fonction rénale

Selon les recommandations d'utilisation des gliflozines, compte tenu de leur mode d'action, si l'objectif qui leur est assigné est de réduire la glycémie, il est demandé de ne pas débiter un traitement par une gliflozine chez les patients ayant un DFG inférieur à 60 mL/min et de l'arrêter en présence d'un DFG constamment inférieur à 45 mL/min. Il est aussi précisé qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale.

Cependant, en prenant le cas de la dapagliflozine, dans son évaluation dans l'étude DAPA-HF concernant des patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite, les patients pouvaient être inclus dès lors que leur DFG était supérieur à 30 mL/min et, à l'inclusion, 40,5 % des patients avaient un DFG inférieur à 60 mL/min. De plus, dans son évaluation dans l'étude DAPA-CKD concernant des patients à risque rénal, les patients devaient être inclus si leur DFG était compris entre 25 et 75 mL/min. Dans cette étude, en moyenne à l'inclusion, le DFG était à 43 mL/min, et 14 % des patients avaient un DFG inférieur à 30 mL/min et 43 % un DFG compris entre 30 et 45 mL/min.

Dans l'étude DAPA-HF, le résultat sur le critère primaire a été homogène et

significatif que le DFG fut inférieur ou supérieur à 60 mL/min à l'inclusion et, dans l'étude DAPA-CKD, le résultat sur le critère primaire a été homogène et significatif que le DFG fut supérieur ou inférieur à 45 mL/min à l'inclusion.

Le paradoxe est simple : si l'objectif du traitement est de diminuer la glycémie, il faut arrêter le traitement dès lors que le DFG est inférieur à 45 mL/min (ce que certains médecins font afin de respecter les modalités d'utilisation de ces molécules), mais s'il faut améliorer le pronostic du patient diabétique, il faut surtout prescrire ces molécules lorsque le DFG est inférieur à 45 mL/min...

Le problème des relations inter-spécialités

Il est évident que l'immixtion de cardiologues, voire probablement très prochainement de néphrologues, dans le schéma thérapeutique du diabète ne peut qu'être mal perçue par de nombreux diabétologues, comme il est tout aussi évident que la plupart des cardiologues et des néphrologues n'ont pas tous une connaissance adaptée des divers traitements du diabète. Nous sommes dans une logique qu'il faut comprendre en envisageant ce que serait notre réaction de cardiologue si un diabétologue ou un gastro-entérologue modifiait le traitement spécifique d'un patient ayant une insuffisance cardiaque. On comprend donc que le diabétologue puisse être relativement rétif à ce qu'un cardiologue puisse modifier le traitement d'un patient ayant un DT2 et on comprend tout aussi bien qu'un cardiologue puisse être rétif à s'immiscer dans le traitement du diabète.

Cependant, ne faut-il pas faire évoluer les pratiques pour quitter une pharmacophysio-logie supposée complexe pour aller vers un traitement pragmatique prenant en compte les bénéfices cliniques des traitements, au-delà de leur mode d'action ? À ce sujet, je vais citer trois cas de figure.

>>> Le premier est caricatural et... historique, un cas que les moins de 20 ans ne peuvent pas connaître. J'ai toujours été passionné par la cardiologie et, au tout début de mon internat, j'avais quelques notions de physiopathologie et réfléchissais à cette aune au bien-fondé des traitements que je prescrivais. Un soir de garde, dînant à l'internat, je surprends une conversation entre deux internes qui ne se destinaient pas à la cardiologie. Le premier disait *"Je ne suis pas rassuré quand je prends en charge un patient qui a un problème cardiologique, je trouve cela compliqué et risqué"*, et l'autre de lui répondre (c'était une autre époque...) *"Pourquoi avoir des craintes ? De toute façon, ça se termine toujours pas de la Cordarone et une perfusion de Risordan..."*. En une expression simple, cet interne avait résumé le problème de l'urgence cardiologique comme elle était alors perçue : risque rythmique et donc Cordarone, risque ischémique ou hémodynamique et donc nitrés. Ma réflexion avait alors été, dans le contexte de l'époque, *"Quelque part, c'est relativement vrai, pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple et pourquoi ne pas utiliser d'emblée ce qui marche..."*.

>>> Le deuxième est celui des statines. Au début des années 1990, le traitement des dyslipidémies reposait sur des données physiopathologiques prenant en compte les diverses lipoprotéines et leurs taux respectifs avec un élément qui paraît bien oublié actuellement : la classification de Fredrickson. Le traitement devait être adapté à des considérations complexes en faisant une affaire de spécialistes pointus, les lipidologues, que l'on pouvait ironiquement et alors qualifier de "particulologues". Puis sont arrivées les études avec les statines et le traitement devenait simple : l'objectif est de réduire le risque CV, la stratégie est d'agir sur les lipides, la tactique est d'utiliser une statine quelle que soit la valeur des paramètres lipidiques. Fini les particules, fini les considérations physiopathologiques complexes, place à

la simplicité, place à l'efficacité. En traitant un risque avec un moyen simple et un avec schéma thérapeutique tout aussi simple, on quittait une physiopathologie lipidique complexe pour une attitude pratique échappant aux réflexions absconses.

>>> Le troisième cas de figure est plus actuel. Il a été démontré que les gliflozines améliorent de façon majeure le pronostic de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite et de l'insuffisance rénale avec protéinurie, que les patients aient ou non un DT2. De ce fait, des non-diabétologues vont prescrire et même devoir prescrire ces traitements à des patients non diabétiques mais plus encore à des diabétiques et donc, ils vont devoir interférer dans le traitement du diabète sans pouvoir, pour chaque patient le justifiant, demander préalablement l'avis d'un diabétologue. Les non-diabétologues vont donc devoir gérer une partie du traitement du diabète et envisager quel traitement antidiabétique moduler en parallèle lorsqu'ils proposeront une gliflozine (voire un ar-GLP1) pour améliorer le pronostic CV d'un patient diabétique insuffisant cardiaque, insuffisant rénal ou à haut risque CV. Les traitements bénéfiques vont donc s'imposer naturellement, progressivement et bousculer les schémas thérapeutiques jusqu'ici établis dans l'objectif de réellement améliorer le pronostic des patients.

■ Comment faire ?

La pratique des traitements du diabète va donc obligatoirement évoluer et les cardiologues vont devoir se positionner et adapter leur pratique en fonction de divers critères. À ce sujet, des propositions américaines de 2018 précisaient que trois attitudes étaient possibles :

– la première consiste pour le cardiologue à être en quelque sorte un acteur passif mais pro-actif. En d'autres termes, il n'intervient pas dans la gestion du traitement du diabète mais indique dans ses courriers et avis que tel patient justifie

d'un traitement par une gliflozine ou par un ar-GLP1. Charge au médecin traitant ou au diabétologue d'en tenir compte ;
– la deuxième consiste à être intégré dans un réseau multidisciplinaire comprenant notamment un médecin de soins primaires et un diabétologue afin de participer à la décision ;
– la troisième consiste à prescrire le traitement et donc à gérer aussi le diabète.

On pourrait ajouter une quatrième attitude qui consisterait à être passif et ne pas interférer dans le traitement du diabète. Mais cette situation est une impasse face à un patient à la fois insuffisant cardiaque et diabétique de type 2 ou insuffisant rénal et diabétique de type 2.

Nul doute que progressivement, les cardiologues, qu'ils le veuillent ou non, qu'ils craignent les divers problèmes que cela pourrait poser ou non, et quelle que soit la façon dont ils organisent cela, soient amenés dans leur immense majorité et par la force des choses à prescrire des traitements antidiabétiques à des patients diabétiques, et ce, parce que ces traitements sont cliniquement bénéfiques, y compris chez les non-diabétiques, et parce que notamment, comme il y a presque 30 ans déjà pour les statines, ces traitements sont encore trop peu prescrits, ce qui constitue une perte de chance pour les diabétiques.

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

Revue générale

Que retenir des dernières recommandations ESC sur les syncopes ?

RÉSUMÉ : La parution de nouvelles recommandations est toujours un événement important. Ces recommandations sur les syncopes se sont attachées à être pluridisciplinaires, incluant pour la première fois plus de non-cardiologues que de cardiologues. Elles ont cherché à mieux stratifier le risque afin de permettre une prise en charge optimisée en évitant les hospitalisations et les examens inutiles. Une liste des éléments à vérifier rapidement en cas de syncope devrait permettre de faciliter cette sélection.



V. PROBST

Service de Cardiologie,
CHU de NANTES ;
Institut du thorax, CHU de NANTES.

La publication de nouvelles recommandations représente toujours un temps fort dans l'adaptation de la prise en charge de nos patients. C'est probablement encore plus vrai lorsqu'il s'agit d'une pathologie aussi fréquente que les syncopes. Une nouveauté importante de ces recommandations est qu'elles sont très pluridisciplinaires. Pour la première fois, le comité d'experts était composé en majorité de non-cardiologues, ce qui représente en fait la réalité de la prise en charge de ces patients.

Selon la définition proposée dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie de 2018, la syncope est une perte de connaissance transitoire (TLOC) de début brutal, de courte durée et avec un rétablissement complet spontané.

La TLOC est un état de perte de conscience réelle ou apparente, caracté-

risé par une amnésie pendant la période d'inconscience, un contrôle moteur anormal, une perte de réactivité et une courte durée.

La TLOC est une syncope lorsqu'on note la présence de caractéristiques spécifiques aux syncopes réflexes, à l'hypotension orthostatique ou à la syncope cardiaque et/ou l'absence de caractéristiques spécifiques à d'autres formes de perte de connaissance.

Avant d'aller plus loin dans le diagnostic ou la prise en charge des syncopes, il convient de rappeler en quelques mots l'épidémiologie de la syncope. Comme cela est montré sur la **figure 1**, il y a un pic de survenue des syncopes vers l'âge de 20 ans, les syncopes à cet âge étant essentiellement en rapport avec des syncopes vagales. On voit ensuite que la fréquence diminue progressivement

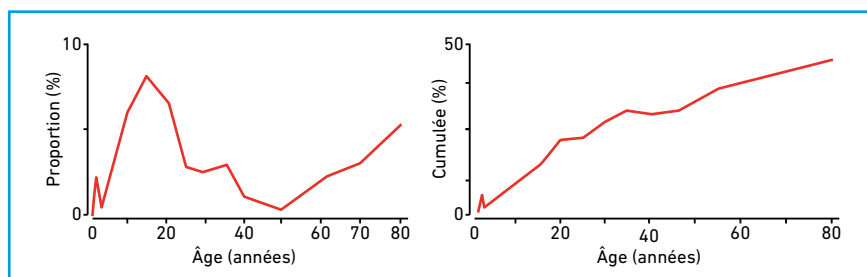


Fig. 1 : Évolution de la fréquence de la survenue de syncope au cours de la vie.

jusqu'à l'âge de 50 ans. Au-delà de cet âge, la fréquence augmente constamment pour atteindre environ 5 % de survenue de syncope par an chez les sujets de 80 ans. Au total, c'est près de 50 % de la population qui aura présenté au moins un épisode de syncope à l'âge de 80 ans, ce qui situe bien l'étendue du problème.

■ Physiopathologie de la syncope

Je ne vais pas faire ici un rappel complet sur la physiopathologie de la syncope, mais il convient tout de même de rappeler que la syncope est liée à une chute

du débit sanguin cérébral qui peut être secondaire à différents mécanismes résumés dans la **figure 2**. Cette représentation me paraît particulièrement utile pour bien comprendre les différents mécanismes, et donc pouvoir mieux diagnostiquer et traiter nos patients. On voit que trois grands mécanismes sont impliqués : la syncope réflexe, l'hypotension et la syncope cardiaque (soit par brady- ou tachycardie, soit par une cardiopathie structurale). Ces différents mécanismes conduiront soit à une baisse du débit cardiaque, soit à une chute des résistances périphériques induisant dans les deux cas une baisse du débit sanguin cérébral.

>>> La syncope réflexe peut être vasovagale (orthostatique, émotionnelle, situationnelle), liée à un syndrome du sinus carotidien ou à des formes non classiques (sans prodromes et/ou sans déclencheurs apparents et/ou présentation atypique).

>>> La syncope par hypotension orthostatique est le plus souvent liée à des traitements (vasodilatateurs, diurétiques, phénothiazine, antidépresseurs), une diminution du volume circulant, une insuffisance autonome primaire (défaillance autonome pure, atrophie de systèmes multiples, mala-

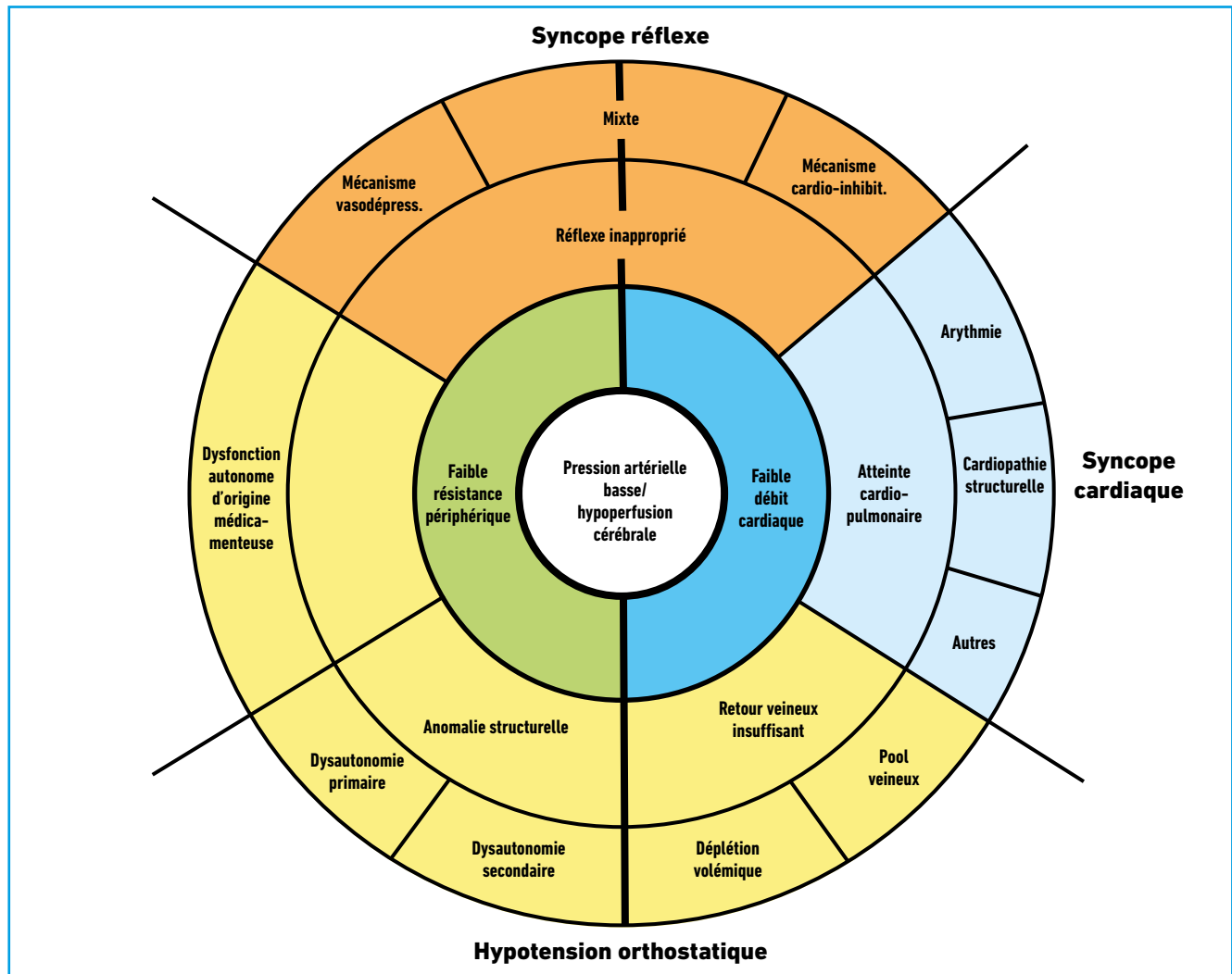


Fig. 2 : Représentation schématique des différents mécanismes physiopathologiques entraînant la survenue de syncope.

Revue générale

die de Parkinson, démence à corps de Lewy) ou secondaire (diabète, amyloïdose, lésions de la moelle épinière, neuropathie autonome auto-immune, neuropathie autonome paranéoplasique, insuffisance rénale).

>>> La syncope d'origine cardiaque peut être liée à une arythmie, par bradycardie (dysfonctionnement du nœud sinusal ou pathologie du système de conduction auriculo-ventriculaire) ou tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire. Elle peut également être liée à une anomalie structurelle cardiaque (sténose aortique, infarctus/ischémie myocardique aiguë), cardiomyopathie hypertrophique, masses cardiaques, maladie/tamponnade péricardique, anomalies congénitales des artères coronaires, dysfonctionnement des valves prothétiques) ou à une atteinte cardiopulmonaire et des grands vaisseaux (embolie pulmonaire, dissection aortique aiguë, hypertension pulmonaire).

Démarche diagnostique et évaluation du risque

Dans ces recommandations, nous avons voulu d'emblée mettre en avant la stratification du risque afin d'éviter des bilans prolongés en hospitalisation qui ne sont pas nécessaires. Devant la survenue d'une TLOC, il faut ainsi se poser quatre questions :

- l'événement concerne-t-il réellement une TLOC ? ;
- la TLOC est-elle d'origine syncopale ?
- quel est le risque ?
- y a-t-il un diagnostic ?

Pour répondre à ces questions, l'interrogatoire reste bien évidemment un temps absolument essentiel. On fera également de façon systématique une évaluation initiale de la syncope avec un examen clinique, un ECG et une mesure de la pression artérielle en position allongée et debout. Au terme de cette première évaluation, il est possible qu'un diagnostic soit déjà porté et, dans ce cas bien sûr, on

prendra en charge la pathologie concernée. En revanche, s'il n'a pas été possible d'identifier un diagnostic, on évaluera tout de suite le risque lié à cette syncope avec trois situations :

- **le risque est jugé élevé** : il faudra alors immédiatement poursuivre les investigations et le patient sera transféré dans l'unité la plus à même de le prendre en charge ;
- **le risque est considéré comme intermédiaire** : les syncopes ne paraissent pas très inquiétantes mais il y a un risque de récurrence et, dans ce cas, on proposera un bilan complémentaire secondairement ; si le patient s'est présenté aux urgences, il sera idéalement évalué dans une unité de prise en charge des syncopes ;
- **le risque est considéré comme faible** : on se contentera de rassurer le patient sans faire de bilan complémentaire ; le patient ne devra pas être gardé s'il s'est présenté aux urgences.

Alors, comment évaluer ce risque ? C'est certainement l'un des éléments les plus importants de ces nouvelles recommandations. Nous nous sommes attachés à proposer une évaluation simple comme décrite dans le **tableau I**. Même si la liste peut paraître longue, cette évaluation peut être faite rapidement avec des moyens simples. Une fois cette première évaluation réalisée, chez les patients pour lesquels une origine rythmique à la syncope est envisagée, il faudra prévoir un enregistrement du rythme cardiaque. Dans cette situation, plusieurs

POINTS FORTS

- Bien connaître la physiopathologie des syncopes pour comprendre les mécanismes.
- Rapidement stratifier le risque de la syncope grâce au drapeau rouge.
- Éviter les hospitalisations et les examens inutiles.
- Ne plus faire de Holter ECG simple.

techniques peuvent être proposées : le monitoring scopé en hospitalisation, le Holter ECG, le Holter ECG prolongé et le Holter implantable.

Traditionnellement, le Holter ECG est largement utilisé dans cette situation. Il est maintenant bien démontré qu'il n'a qu'une très faible rentabilité et ne doit plus être utilisé en dehors des patients qui ont des syncopes ou présyncopes fréquentes (≥ 1 épisode par semaine). Si l'on souhaite faire un enregistrement Holter, il faudra privilégier les Holter de longue durée ou le Holter implantable.

>>> Chez les patients à haut risque, on proposera dans un premier temps un monitoring scopé en hospitalisation et, si celui-ci n'a pas permis d'identifier la cause de la syncope, on proposera alors un Holter implantable.

>>> Chez les patients à faible risque, mais avec des arythmies probables et des épisodes récurrents, on proposera un Holter implantable (indication de classe I).

>>> Chez les patients à faible risque, avec une origine réflexe probable et qui vont nécessiter une thérapie spécifique, on proposera un Holter implantable (indication de classe IIA).

>>> Chez les patients à faible risque et qui ont rarement des épisodes, il n'est pas nécessaire de prévoir de monitoring. On voit donc que le Holter implantable

Faible risque	Haut risque (drapeau rouge)
Événement syncopal	
1. Associé à un prodrome typique de la syncope réflexe (par exemple, étourdissements, sensation de chaleur, transpiration, nausées, vomissements) 2. Après une vue, un son, une odeur ou une douleur désagréable et inattendue 3. Après une station debout prolongée ou dans des endroits chauds et bondés 4. Pendant un repas ou après un repas 5. Déclenché par la toux, la défécation ou la miction 6. Avec une rotation de la tête ou une pression sur le sinus carotidien (par exemple, tumeur, rasage, collets serrés) 7. En position debout à partir de la position couchée/assise	Majeur 1. Nouvelle apparition de gêne thoracique, d'essoufflement, de douleurs abdominales ou de maux de tête 2. Syncope pendant l'effort ou en position couchée 3. Apparition soudaine de palpitations immédiatement suivies d'une syncope Mineur (risque élevé uniquement s'il est associé à une cardiopathie structurelle ou à un ECG anormal) : aucun symptôme d'alerte ou prodrome de courte durée (< 10 s), histoire familiale de mort subite chez les jeunes, syncope en position assise
Antécédents médicaux	
1. Longue histoire (années) de syncopes récurrentes avec des caractéristiques à faible risque ayant les mêmes caractéristiques que l'épisode actuel 2. Absence de maladie cardiaque structurelle	Majeur 1. Maladie structurelle ou coronarienne grave (insuffisance cardiaque, faible FEVG ou infarctus du myocarde antérieur)
Examen physique	
1. Examen normal	Majeur 1. Tension systolique inexpliquée dans la DE < 90 mmHg 2. Suggestion de saignement gastro-intestinal à l'examen rectal 3. Bradycardie persistante (< 40 bpm) en état d'éveil et en l'absence d'entraînement physique 4. Souffle systolique non diagnostiqué
ECG	
1. ECG normal	Majeur 1. Modifications de l'ECG compatibles avec une ischémie aiguë 2. BAV 2 Mobitz II et BAV 3 3. FA lente (< 40 bpm) 4. Bradycardie sinusale persistante (< 40 bpm) 5. Bloc de branche ou troubles de la conduction IV 6. Ondes Q compatibles avec une cardiopathie ischémique ou une cardiomyopathie 7. TV soutenue et non soutenue 8. Dysfonctionnement d'un PM ou d'un DAI 9. ECG de Brugada de type 1 10. Aspect de syndrome du QT long Mineur (uniquement si les antécédents suggèrent une syncope arythmique) : 1. Bloc AV du 2^e degré de Mobitz I et bloc AV du 1^{er} degré avec intervalle PR nettement prolongé 2. Bradycardie sinusale légère inappropriée asymptomatique (40-50 bpm) ou FA lente (40-50 bpm) 3. TSV paroxystique ou FA 4. Complexe QRS préexcité 5. Intervalle QTc court ($\leq$ 340 ms) 6. Aspect atypique de syndrome de Brugada 7. Ondes T négatives suggérant une DAVD

Tableau I : Paramètres à évaluer pour caractériser le risque de la syncope.

Revue générale

est largement privilégié avec comme indication :

- la phase précoce d'évaluation chez les patients présentant une syncope récurrente d'origine incertaine, sans critères de risque élevé et une forte probabilité de récurrence pendant la durée de vie de la batterie de l'appareil ;
- les patients présentant une syncope réflexe suspectée ou certaine et présentant des épisodes syncopaux fréquents ou sévères ;
- les patients soupçonnés d'épilepsie mais chez lesquels le traitement s'est révélé inefficace.

L'exploration électrophysiologique garde une place restreinte dans l'évaluation des syncopes chez les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde ou ayant une fibrose cardiaque (classe I), ou chez les patients avec un bloc bifasciculaire (classe IIA) lorsque la syncope reste inexpiquée après une évaluation non invasive. Dans ce cas, un stimulateur cardiaque est indiqué en présence soit d'un intervalle H-V de base de ≥ 70 ms, soit d'un bloc His-Purkinje de 2^e ou 3^e degré pendant la stimulation auriculaire progressive, ou lors de test pharmacologique.

Dans cette démarche diagnostique, l'échographie cardiaque garde sa place en cas de suspicion de cardiopathie. L'épreuve d'effort a une place relativement limitée, essentiellement lorsqu'il s'agit d'une syncope survenant à l'effort.

■ Prise en charge thérapeutique

>>> Pour les syncopes réflexes, le traitement est essentiellement basé sur l'éducation thérapeutique visant à éviter les situations à risque. Le patient doit connaître les manœuvres de contraction musculaire intense des bras et des jambes, surtout s'il a le temps de ressentir des prodromes. Chez les patients les plus jeunes, on peut proposer un traitement par fludrocortisone. Chez les patients les plus âgés, si la part cardio-inhibitrice est importante, une stimulation par pacemaker (PM) peut être discutée.

>>> Pour les hypotensions orthostatiques, l'essentiel du traitement sera basé sur l'arrêt des traitements qui favorisent les hypotensions. Si cela est insuffisant, on pourra proposer les manœuvres de contre-pression, les bas de contention,

l'inclinaison de la tête en dormant, la midodrine ou la fludrocortisone.

>>> Pour les syncopes d'origine cardiaque en relation avec une dysfonction sinusale, le PM sera indiqué si les symptômes sont concomitants de la bradycardie (classe I). S'il n'y a pas de démonstration de la relation entre les symptômes et la bradycardie, l'indication peut être discutée (classe IIA). Pour ce qui concerne les blocs de branche bifasciculaires, l'indication de la mise en place d'un PM sera retenue en cas de détection de bloc auriculo-ventriculaire complet sur le Holter de longue durée ou en cas de mesure de la durée de l'intervalle HV > 70 ms lors de l'exploration électrophysiologique.

■ Conclusion

Ces nouvelles recommandations n'apportent pas de bouleversement dans la prise en charge des patients mais elles permettent de préciser différents points importants. Elles se veulent pratiques et ont été accompagnées en ligne de toute une série d'informations et de vidéos permettant de bien comprendre la manière de réaliser les différents tests. L'élément le plus important de ces recommandations, et qui représente à mes yeux un véritable progrès, est la possibilité de stratifier rapidement le risque des patients afin d'éviter des hospitalisations et de nombreux examens inutiles.

Annonce

Le service de cardiologie de l'hôpital Henri-Mondor, à Créteil, dispose d'une antenne de réadaptation à l'hôpital Albert-Chenevier qui comprend un secteur d'hospitalisation complète de 40 lits, un secteur d'hospitalisation de semaine de 12 lits et un secteur ambulatoire permettant l'accueil de 40 patients par jour.

Sous la responsabilité du Pr Emmanuel Teiger, chef de service, l'équipe médicale comprend 4 cardiologues, 2 médecins généralistes et 1 interne. L'équipe paramédicale comprend 2 cadres, 22 IDE, 24 AS, 1 assistante sociale, 2 diététiciens, 2-3 kinésithérapeutes et 4 APA. En 2019, en cumulé, un peu plus de 15 000 journées ont été réalisées en hospitalisation complète et un peu plus de 8 000 journées en hôpital de jour. Le nombre de consultations était légèrement supérieur à 1 500.

Le service est à la recherche d'un **cardiologue/réadaptateur senior** qui assurerait en tant que **PH** la supervision de l'antenne et servirait de relai auprès du Pr Teiger.

Poste disponible à partir du 1^{er} avril.

Contact: Mme Laetitia Molle, tél. 01 49 81 22 51 ou laetitia.molle@aphp.fr.

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

■ Revues générales

Les Clubs Cœur et Santé

RÉSUMÉ : En France, les Clubs Cœur et Santé de la FFC facilitent la reprise d'une activité physique adaptée après un accident cardiovasculaire dans le cadre d'une réadaptation cardiovasculaire de phase 3. Celle-ci se déroule dans un milieu sécurisé à travers des activités physiques encadrées par des professionnels diplômés. L'activité physique peut également se concevoir dans le cadre de la prévention chez les patients indemnes de cardiopathie.

Les Clubs Cœur et Santé ont également un rôle dans la prévention cardiovasculaire au-delà de leurs seuls adhérents et relaient auprès du grand public les actions organisées par la FFC comme la Semaine du cœur ou les Parcours du cœur.

Une évaluation des Clubs Cœur et Santé va être mise en place prochainement, participant ainsi à l'obtention d'un label qualité indispensable pour leur permettre d'accueillir les patients dans le cadre du décret "sport sur ordonnance".

Les Clubs Cœur et Santé proposent une activité physique adaptée et pérenne dans un espace de convivialité, créant un lien social et permettant ainsi d'optimiser la santé cardiovasculaire de leurs adhérents.



**P. ASSYAG, J.-M. WALCH,
P. DUC, S. MANZO-SILBERMAN,
S. DURAND, N. BROQUET**
Association de cardiologie Île-de-France.

Faire reculer le nombre de patients atteints de maladies cardiovasculaires et améliorer leur pronostic, tel est l'objectif de la Fédération française de cardiologie (FFC) qui fédère actuellement 26 associations de cardiologie (AC) régionales et 250 Clubs Cœur et Santé. Les missions de la FFC consistent à informer pour prévenir les maladies cardiovasculaires, financer la recherche cardiovasculaire, accompagner les malades et initier aux gestes qui sauvent.

Symboles de la FFC, les Clubs Cœur et Santé facilitent la reprise d'une activité physique adaptée après un accident cardiovasculaire. Ils développent également un lien social très favorable et contribuent pleinement au respect d'une bonne hygiène de vie en vertu de l'adage "Vieillir en bonne santé" [1-3].

Qu'est-ce qu'un "Club Cœur et Santé" et quelles sont ses missions ?

Les Clubs Cœur et Santé sont les sections locales des associations de cardiologie de

leur région. À ce titre, ce ne sont pas des personnes morales. Ils ont pour mission de prolonger sur le terrain les actions initiées par leurs AC et par la FFC.

1. Une réadaptation de phase 3

Les Clubs Cœur et Santé interviennent pour prendre en charge la phase 3 de la réadaptation cardiovasculaire [4]. La phase 1 correspond à l'accident cardiovasculaire, suivi ou pas d'une intervention (revascularisation, pontage...). La phase 2 est assimilée à la réadaptation en milieu hospitalier. La phase 3 concerne la reprise d'une activité physique adaptée, au sein d'un Club "réadaptation physique adaptée et sport santé".

Cette troisième phase répond aux besoins du patient qui rentre chez lui et se trouve parfois démuni face à ce qu'il peut faire ou ne pas faire après son accident cardiovasculaire. L'activité physique adaptée proposée par le Club Cœur et Santé le plus près de chez lui constitue un accompagnement vers une nouvelle vie, à travers l'adoption d'une hygiène de vie renforcée. La réadaptation de phase 3

I Revues générales

se déroule dans un milieu sécurisé à travers des activités physiques encadrées par des professionnels diplômés, salariés ou bénévoles, tout en apportant un soutien moral et des conseils [5, 6]. Après un infarctus du myocarde, la réduction de la mortalité en cas de récurrence est comprise entre 20 et 25 % chez les patients ayant fait leur réadaptation et poursuivant une activité physique régulière et adaptée [7].

2. Les autres missions

Elles concernent la prévention des maladies cardiovasculaires par l'information sur la lutte contre les quatre bourreaux du cœur : sédentarité, hypertension, cholestérol, tabac (sans oublier le diabète) [8]. Les Clubs disposent entre autres des moyens suivants :

- diffusion des brochures et des dépliants de prévention de la FFC ;
- organisation des “Parcours du Cœur” ;
- participation à la “Semaine du Cœur” ;
- organisation du concours de dessins “Les méfaits du tabac sur le cœur et les vaisseaux” et du concours de clips vidéo “Jamais la première cigarette”.

Une autre mission consistera à mettre en place la campagne permanente “Les gestes qui sauvent”. Moins de 6 % des Français savent ce qu'il y a lieu de faire lorsqu'ils sont les premiers témoins d'un malaise cardiaque. En effet, chaque minute compte pour sauver une vie alors que 3 heures de formation suffisent pour apprendre ce qu'il convient de faire en attendant l'arrivée des secours. Les Clubs incitent les Français à s'inscrire à cette formation dispensée par des organismes habilités [9].

Fonctionnement d'un “Club Cœur et Santé” [10]

Sous l'autorité morale et médicale du cardiologue référent, le Club Cœur et Santé est animé par une petite équipe comprenant notamment un animateur responsable, un secrétaire et un chargé de comptabilité.

Organisation et rôle des sections locales

Les membres de l'association sont groupés en sections locales. Dans chaque agglomération, ils forment une section distincte.

Chaque section est administrée, sous l'autorité du conseil d'administration de l'association, par un bureau comprenant un animateur responsable, un chargé de comptabilité et un secrétaire. Le bureau peut s'adjoindre toute personne dont il estime le concours utile, mais il demeure seul responsable devant le conseil d'administration.

Les membres des bureaux de section sont agréés par le président de l'association sur proposition du cardiologue référent.

Le rôle du bureau d'une section consiste ainsi à :

- faire connaître l'association à tous ceux qui peuvent en faire partie ;
- susciter, dans le ressort de la section, des réunions locales et des manifestations culturelles ;
- soumettre au bureau de l'association toute suggestion et proposition concernant l'administration, la vie, le développement de l'association ;
- se mettre en rapport avec les autorités intéressées pour toutes les cérémonies auxquelles les représentants de la section peuvent ou doivent participer ;
- recueillir et transmettre aux responsables de l'association les demandes d'adhésion et les cotisations ;
- appliquer et faire appliquer les instructions et les règlements établis par l'association.

Au sein d'un Club Cœur et Santé, quel est le rôle du cardiologue référent ?

Le cardiologue référent parraine le Club Cœur et Santé. Il apporte sa caution morale et médicale aux actions du Club. De même, il représente, au sein du

Club, le président de l'AC. Enfin, son accord est nécessaire pour toute décision importante.

Son rôle est essentiel dans le fonctionnement des activités de phase 3 :

- il participe, avec l'animateur responsable du Club, au choix du moniteur de phase 3 et assure sa formation ;
- il conseille le Club dans le domaine de la sécurité, sans que sa responsabilité soit directement engagée : le Club l'assure pour garantir sa responsabilité civile ;
- il doit s'assurer que les activités proposées par le Club sont bien adaptées à la situation de chacun des participants. Il veille au respect de la pratique de l'activité sans esprit de compétition. La comparaison des certificats médicaux d'une saison à l'autre lui permet de mesurer les bienfaits apportés par la pratique du sport sur les participants ;
- il contrôle périodiquement la qualité des séances, au moins 3 fois dans l'année. Le premier contrôle doit avoir lieu au cours du premier mois de la reprise d'activité. Pour ces contrôles, il peut se faire assister par un médecin cardiologue, par un médecin généraliste ou par un médecin du sport.

Comment créer un Club Cœur et Santé ?

Le Club Cœur et Santé étant une section locale de l'association de cardiologie, seul le président de l'AC peut prononcer la création (ou la dissolution) d'un Club. Le processus suivant reste le plus souvent appliqué :

● Première étape : la prise de contact

- rencontrer le président d'AC ou son représentant, le délégué régional, pour se présenter et obtenir un accord de principe ;
- faire connaître à la FFC le projet de création en indiquant quelles seront les principales actions prévues par le futur Club ;

– la FFC répond en envoyant de la documentation sur les activités d'un Club Cœur et Santé.

● Deuxième étape : constitution de l'équipe

Le Club doit se doter au minimum :

- d'un cardiologue référent. Pour le choix du cardiologue référent, le délégué départemental de la FFC peut apporter une aide précieuse ;
- d'un animateur responsable qui, par délégation du président de l'AC, présidera aux destinées du Club.

On pourra étoffer cette équipe par :

- un secrétaire du Club ;
- un chargé de comptabilité (le trésorier étant celui de l'AC) ;
- un ou plusieurs membres du bureau.

● Troisième étape : ouverture d'un compte bancaire dérivé de l'AC

● Quatrième étape : naissance du Club

L'animateur responsable adresse à la FFC :

- une lettre signée du président d'AC autorisant l'ouverture du Club ;
- la fiche de structure ;
- un relevé d'identité bancaire.

Enquête sur les Clubs Cœur et Santé réalisée par l'AC Île-de-France en 2017 à partir de 421 questionnaires

L'objectif était de pouvoir identifier les activités des Clubs Cœur et Santé, leur infrastructure, leurs adhérents et leur degré de satisfaction dans un souci constant d'amélioration du fonctionnement et de la sécurité des Clubs Cœur et Santé en Île-de-France.

Les différentes activités proposées par les clubs sont détaillées dans la **figure 1**. Les activités proposées par les

Clubs Cœur et Santé en Île-de-France sont variées, allant du pas de danse à la randonnée.

1. Répartition par sexe et classe d'âge

Il s'agit d'une majorité d'hommes (61 %). La répartition par classe d'âge favorise les tranches d'âge de 60-69 ans et 70-79 ans avec un âge moyen de 68 ans (**fig. 2**).

2. Sédentarité et régime alimentaire [11]

- 396 (94,1 %) adhérents sortent quotidiennement, dont 314 (75,2 %) au moins 30 minutes.

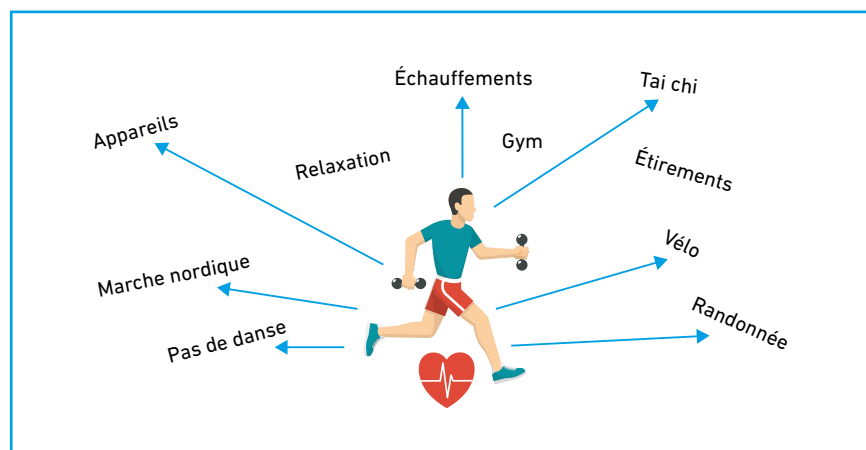


Fig. 1 : Différentes activités pratiquées au sein des Clubs Cœur et Santé.

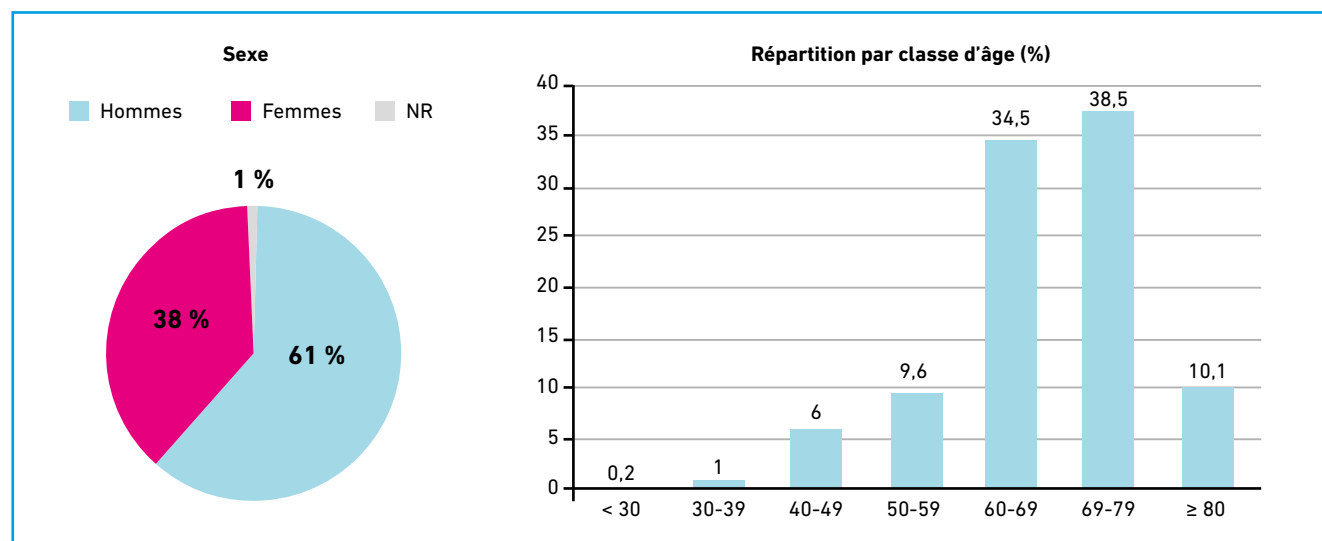


Fig. 2 : Répartition par sexe et classe d'âge.

Revue générale

● 177 (42,0 %) adhérents suivent un régime particulier.

● 25 (9,9 %) adhérents sont suivis sur le plan diététique et 197 (46,8 %) sont intéressés par des ateliers de diététique.

L'enquête montre qu'il s'agit de patients cardiaques en majorité, présentant une cardiopathie ischémique, ayant eu au moins un facteur de risque cardiovasculaire, ayant présenté un événement ou plus traité sur le plan cardiovasculaire dans la plupart des cas (**tableau I**).

La pratique habituelle est de 2 séances par semaine d'une durée moyenne de 30 à 60 minutes. Les séances sont adaptées et reflètent leur sentiment d'être plus en forme (**tableau II et fig. 3**).

La saisie des questionnaires a révélé que les adhérents ne sont pas tous conscients de leurs facteurs de risque cardiovasculaire, de leur pathologie cardiaque et des traitements associés. C'est dire l'intérêt d'une éducation thérapeutique ou d'un accompagnement thérapeutique.

L'observatoire du suivi des patients des Clubs Cœur et Santé en Île-de-France

Il permettra le suivi des patients en réadaptation cardiaque de phase 3 dans les Clubs Cœur et Santé d'Île-de-France. Son objectif est le suivant : évaluation de l'impact de la participation à une phase 3 de rééducation sur la qualité de vie des patients et sur le nombre d'hospitalisations pour un événement cardiologique. Sa justification résulte de la pratique régulière d'une activité physique qui, même à un âge avancé, présente des effets bénéfiques sur les différentes composantes du vieillissement physiologique.

Le critère d'inclusion des Clubs : seuls les clubs proposant des activités identiques participeront à l'observatoire.

Présence d'au moins 1 FDR CV	
Non	41 (9,7 %)
Oui	367 (87,2 %)
NR	13 (3,1 %)
Événement cardiovasculaire	
Aucun	74 (17,6 %)
≥ 1	329 (78,2 %)
NR	18 (4,3 %)
Traitement CV	
Non	91 (21,6 %)
Oui	323 (76,7 %)
NR	7 (1,7 %)

Tableau I : Facteurs de risque (FDR), traitements et événements CV.

Nombre de séances par semaine	
< 1	6 (1,4 %)
1	183 (43,6 %)
2	194 (46,1 %)
3	32 (7,6 %)
≥ 4	1 (0,2 %)
NR	5 (1,2 %)

Séance adaptée	
Non	15 (3,6 %)
Oui	374 (88,8 %)
NSP	32 (7,6 %)

Le critère d'inclusion des adhérents : seuls les nouveaux adhérents seront suivis dans l'observatoire.

>>> Le questionnaire d'inclusion du patient à partir de l'observatoire du suivi des patients des Clubs Cœur et Santé comprend les données suivantes : données adhérent, pathologie cardiaque, principaux antécédents médicaux, principaux antécédents chirurgicaux, signes fonctionnels actuels, facteurs de risque actuels, cardiopathies actuelles, traitement actuel, auto-questionnaire qualité de vie SF 36, questionnaire d'activité physique, questionnaire d'observance aux traitements.

Durée moyenne de la séance	
< 30 min	5 (1,2 %)
30 – 60 min	255 (60,6 %)
> 60 min	154 (36,6 %)
NR	7 (1,7 %)

Sentiment d'être + en forme	
Non	17 (4,0 %)
Oui	333 (79,1 %)
NSP	71 (16,9 %)

Tableau II : Les adhérents dans les Clubs.

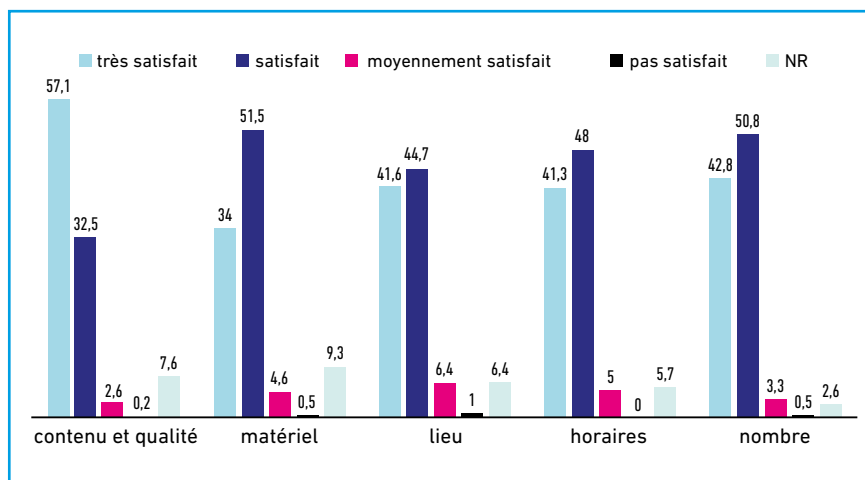


Fig. 3 : Taux de satisfaction des adhérents.

>>> **Le questionnaire de suivi va renseigner les données suivantes :** signes fonctionnels à la date de la visite, facteurs de risque actuels, traitements actuels, observance du traitement, événements cardiovasculaires depuis le dernier suivi, auto-questionnaire qualité de vie SF 36, questionnaire d'activité physique, questionnaire d'observance aux traitements.

Les Clubs Cœur et Santé et le décret "sport sur ordonnance" [12]

Notre souhait est en effet de :

- mettre en place un **parcours patient sortant de l'hôpital ou d'un centre de réadaptation** pour assurer le suivi, l'évaluation d'une activité physique adaptée régulière en ville au sein des Clubs Cœur et Santé à partir du décret ;
- **formaliser des réseaux permettant une activité physique adaptée** dans ces Clubs Cœur et Santé ;
- **mettre en place l'observatoire des Clubs Cœur et Santé** permettant d'évaluer le dispositif d'activité physique adaptée sur ordonnance tel qu'il est demandé dans le décret ;
- **informer et sensibiliser** à partir d'une communication active **les médecins traitants prescripteurs** d'une activité physique adaptée sur ordonnance ;
- **proposer la création de nouveaux Clubs Cœur et Santé avec l'adhésion de nouveaux patients** cardiaques chroniques.

La stratégie nationale sport santé 2019-2024 [13]

Celle-ci s'articule autour de 4 axes :

- la promotion de la santé et du bien-être par l'activité physique et sportive ;
- le développement et le recours à l'activité physique adaptée à visée thérapeutique ;
- la protection de la santé des sportifs et le renforcement de la sécurité des pratiquants ;

POINTS FORTS

- De nombreuses études confirment les bienfaits d'une activité physique régulière sur le risque de survenue d'un infarctus du myocarde (diminution d'environ 30 %).
- Les Clubs Cœurs Santé ont pour objectif de faciliter la reprise d'une activité physique pérenne après un accident cardiovasculaire dans le cadre d'une réadaptation cardiaque de phase 3.
- Cette réadaptation cardiaque de phase 3 se déroule dans un cadre sécurisé au travers d'activités physiques encadrées par des professionnels de santé diplômés, salariés ou bénévoles, dans un climat convivial créant du lien social.
- Les adhérents des Clubs Cœur et Santé sont le relai auprès du grand public des actions organisées par la FFC comme la Semaine du Cœur ou les Parcours du Cœur.

– le renforcement et la diffusion des connaissances.

C'est dire l'importance des Clubs Cœur et Santé qui s'intègrent totalement dans les deux premiers axes de la stratégie nationale sport santé 2019-2024.

Les perspectives d'avenir

- Les Clubs Cœur et Santé participent à la mission de la FFC proposant aux patients un lieu idéal de pratique d'une **activité physique régulière adaptée** dans un climat convivial (partage d'expériences...).
- L'observatoire des Clubs Cœur et Santé mis en place en Île-de-France va nous permettre de procéder à une **évaluation des Clubs** et de participer ainsi à la mise en place d'un label qualité.
- L'**activité physique sur ordonnance** est un tremplin pour les Clubs à partir d'une communication que nous souhaitons réaliser auprès des médecins traitants.
- L'**éducation thérapeutique/accompagnement thérapeutique** est une piste qui pourrait nous permettre d'améliorer la communication avec nos adhérents et de rendre ainsi les patients acteurs de leur propre santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Avis et rapport relatifs à l'actualisation des repères du PNNS : Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. Source : Anses 2016.
2. Développement de la prescription de thérapies non médicamenteuses validées. HAS, avril 2011.
3. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPOU S *et al.* Effet of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study). A case-control study. *Lancet*, 2004;364:937-952.
4. PIEPOLI MF, HOES AW, AGEWALL S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
5. DING D, LAWSON KD, KOLBE-ALEXANDER TL *et al.* The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet*, 2016;388:1311-1324.
6. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la santé. 2010:60 p.

Revue générale

7. Inserm. Activité physique. Préventions et traitement maladies chroniques. Expertise collective. Éditions EDP Sciences, 2019. 978-2-7598-2329-1
8. Inserm. Activité physique. Contextes et effets sur la santé. Collection Expertise collective. Paris : Éditions Inserm, 2008.
9. Arrêt cardiaque. 1 vie = 3 gestes. Fédération Française de Cardiologie. <https://www.cffc.fr/documents/brochure-arret-cardiaque-1-vie-3-gestes.pdf>
10. Les bienfaits de la réadaptation cardiaque. Activités physiques adaptées au sein des Clubs Cœur et Santé. Fédération Française de Cardiologie. <https://www.fedecardio.org/notre-documentation>
11. Inserm. Inégalités sociales de santé en lien avec l'alimentation et l'activité physique. Collection Expertise collective. Paris : Éditions Inserm, 2014.
12. Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée.
13. Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024. Améliorer l'état de santé de la population en favorisant l'activité physique et sportive de chacun, au quotidien, avec ou sans pathologie, à tous les moments de la vie. Ministères des Solidarités et de la Santé – Ministère des Sports.

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiology*

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

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

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

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature: _____



■ Revues générales

Strain ventriculaire gauche pour tous ?

RÉSUMÉ : L'imagerie de déformation ou *strain* est dorénavant un outil accessible à quasiment tous les cardiologues. Son utilisation permet d'améliorer l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche mais aussi d'approcher la caractérisation tissulaire et la mécanique cardiaque. Le *strain* utilise l'analyse du déplacement myocardique par le *tracking* des *speckles* (marqueurs acoustiques naturels) permettant de fournir une quantification de la fonction systolique longitudinale précise et reproductible. Les données concernant les applications cliniques de cette technique et leur intérêt diagnostique et pronostique sont de plus en plus nombreuses. Ce paramètre devient donc progressivement indispensable dans la pratique quotidienne des imageurs pour l'interprétation de troubles de la cinétique segmentaire ou le dépistage d'une dysfonction débutante, en cas de discordances entre les symptômes et les marqueurs de fonction systolique et diastolique conventionnels mais aussi en cas de modifications géométriques (ex : hypertrophie) ou d'asynchronisme.



**O. HUTTIN, L. FILIPPETTI, C. VANNER,
C. SELTON-SUTY**
Institut lorrain du cœur
et des vaisseaux Louis Mathieu,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

L'utilisation des paramètres de déformation myocardique (ou *strain*) est progressivement en train de se démocratiser. La méthode de mesure la plus utilisée est le *speckle tracking* permettant au logiciel de post-traitement, à partir de l'échocardiographie bidimensionnelle et du suivi de marqueurs acoustiques au cours du cycle cardiaque, d'approcher la déformation segmentaire et globale du myocarde.

Le paramètre de déformation avec le niveau de preuve le plus élevé est le pic de *strain* systolique longitudinal global (GLS, %), correspondant à la valeur maximale de déformation myocardique au cours de la systole du ventricule gauche obtenue à partir des coupes apicales. Son apparition dans certaines recommandations et sa large présence dans les algorithmes décisionnels en imagerie cardiovasculaire permettent de guider le clinicien dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de nombreuses pathologies.

■ Pourquoi un tel intérêt ?

Pour comprendre l'intérêt grandissant de ce paramètre de fonction longitudinale dans l'étude de la fonction cardiaque, il faut au préalable intégrer les limites potentielles de la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), paramètre incontournable de toute échocardiographie. Cette dernière souffre en effet de plusieurs limites :

- il s'agit d'un paramètre d'évaluation globale qui ne prend en compte que partiellement l'asynchronisme, les troubles de la cinétique segmentaire ou un hyperdynamisme segmentaire compensatoire ;
- la FEVG peut rester normale, dans un certain nombre de situations avec modifications géométriques et remodelage important du VG, et n'est donc pas discriminatoire chez ces patients [1] ;
- la FEVG est peu reproductible et sensible aux modifications des conditions de charge et de la fréquence cardiaque, rendant son utilisation lors de suivis de patients sujette à caution.

■ Revues générales

L'ensemble de ces arguments confirme la nécessité, non pas de remplacer la FEVG par la mesure du *strain*, mais d'associer ces deux paramètres pour améliorer la précision de l'évaluation de la fonction systolique VG [2].

■ Comment se mesure-t-il ?

L'image ultrasonore bidimensionnelle du myocarde est la résultante de la réflexion sur les tissus des ultrasons émis. L'aspect d'agencement de motifs avec des valeurs de gris différentes est constitué d'unités acoustiques appelées *speckles*. Le suivi des différents *speckles* (*tracking*) d'une image à l'autre et l'un par rapport à l'autre permet d'évaluer les déplacements et les déformations myocardiques. Le *strain* est une quantification du pourcentage de rapprochement (raccourcissement) entre deux extrémités d'un segment. Une des limites à cette technique est la qualité de l'image bidimensionnelle qui doit être suffisante pour permettre l'identification et le suivi des *speckles*.

La contraction systolique des fibres du myocarde, ayant une architecture spatiale complexe, provoque une déformation du VG dans les trois dimensions : longitudinale, circonférentielle et radiale. Les indications en pratique clinique de la mesure du *strain* sont basées uniquement sur le *strain* longitudinal (GLS), les autres paramètres étant moins performants en termes de faisabilité et de reproductibilité. Sa mesure s'effectue à partir des coupes apicales VG avec contournage de l'endocarde de l'ensemble du VG et positionnement de la région d'intérêt adaptée à l'épaisseur myocardique (**fig. 1**).

Quelles sont les valeurs normales et les facteurs de variation des mesures ?

Le GLS est exprimé en pourcentage et négativement. La valeur normale reconnue par les experts du domaine est définie à -20 % [2]. Par convention, le *strain* s'exprime en valeur absolue.

et on peut donc utiliser la terminologie de diminution du *strain* quand sa valeur absolue diminue et que le *strain* s'altère. Les valeurs de déformation peuvent être influencées par des facteurs techniques et cliniques spécifiques au patient et notamment son échogénicité. La première règle est donc d'obtenir des images de qualité (cadence > 40 images par seconde) sans tronquer la pointe du cœur. En cas de difficulté ou d'image de qualité modeste avec défaut de *tracking*, il faut savoir renoncer à l'analyse sous réserve d'obtenir des valeurs erronées qui peuvent être une source majeure de défaut d'interprétation, avec une sous-estimation prédominant au niveau des segments basaux et inférieurs.

L'une des autres sources de variabilité potentielle est la réalisation de la mesure sur des appareils de constructeurs différents avec des valeurs de GLS allant de 18,0 à 21,5 % [3]. Il existe cependant un travail collaboratif pour standardiser les mesures et il est recommandé de rester sur le même appareil pour comparer des

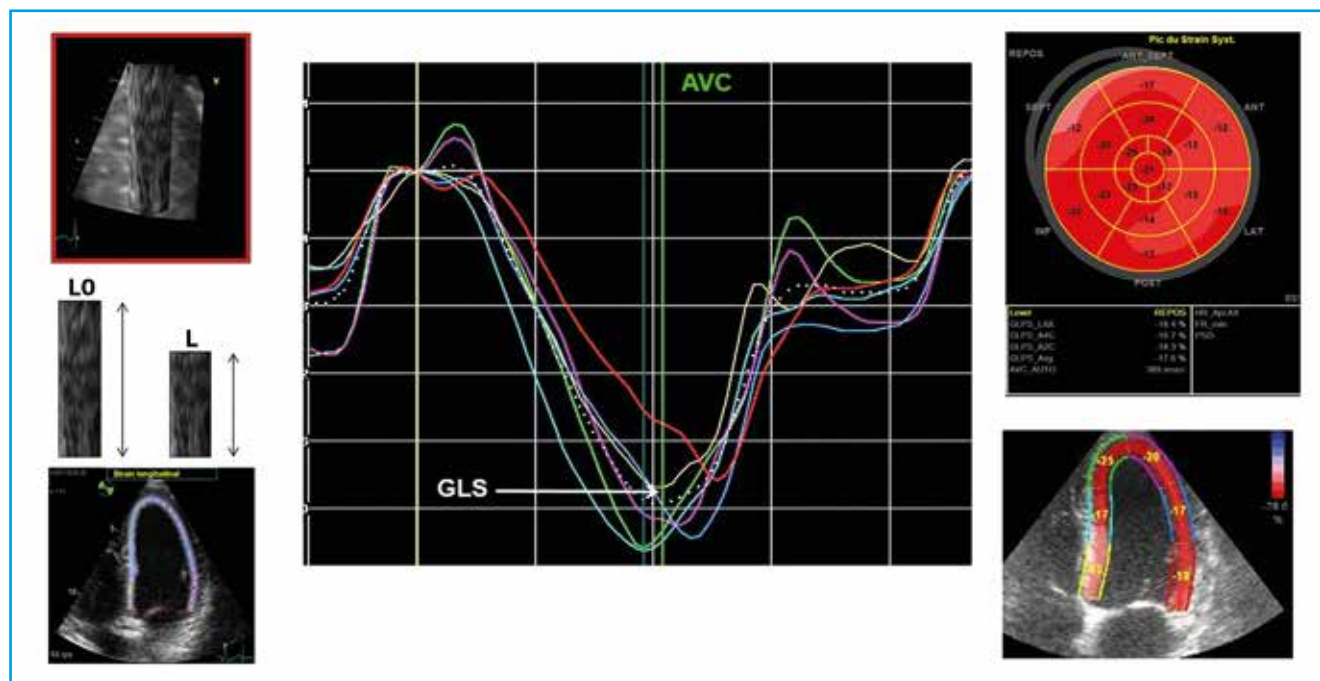


Fig. 1 : Différentes représentations graphiques lors du post-traitement pour calcul du *strain* longitudinal global (GLS) et segmentaire: courbes de déformation et œil de bœuf. Pour une fibre myocardique de longueur L0 pouvant s'étirer en diastole ou se raccourcir en systole jusqu'à une longueur L, le *strain* dans une dimension sera selon la formule de Lagrangien: $\epsilon = (L - L_0) / L_0$. Il est positif si L est supérieur à L0 (épaississement), négatif si L est inférieur à L0 (raccourcissement).

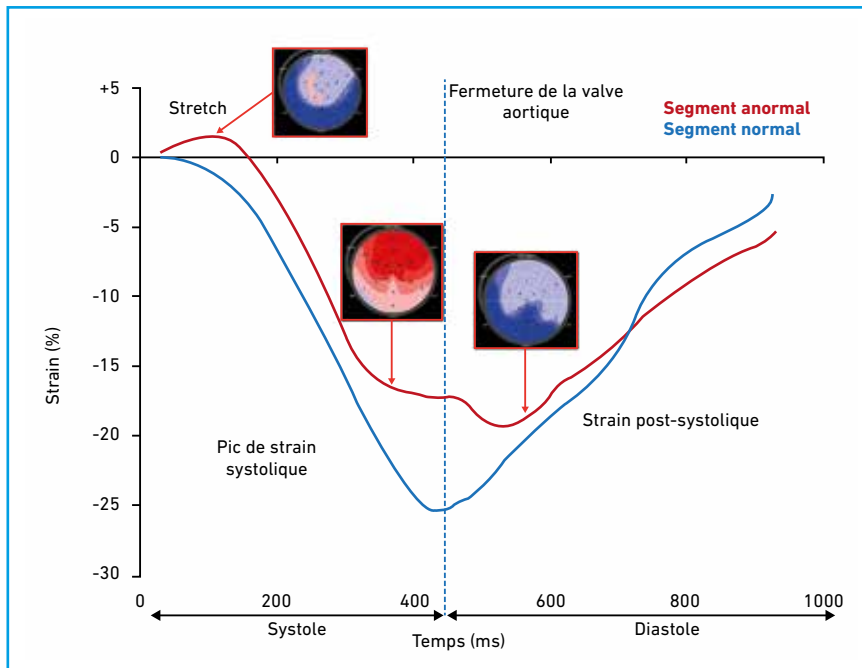


Fig. 2 : Courbe de déformation myocardique systolo-diastolique d'un segment normal (zone non infarctée) et anormal (séquelle de nécrose inférieure) : *strain* télé-systolique (*strain* au moment de la fermeture de la valve aortique), tardokinésie avec déformation post-systolique et stretch protosystolique.

valeurs répétées chez un même patient. La reproductibilité reste dans tous les cas supérieure ou au moins comparable aux paramètres de fonction systolique et diastolique conventionnels, et notamment de la FEVG. Par ailleurs, il faut noter qu'à âge égal, le GLS est plus élevé chez les femmes et que l'âge entraîne une diminution des valeurs de *strain*. Le GLS est aussi influencé par des paramètres hémodynamiques, comme la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les facteurs de risque en général tels que l'obésité ou le diabète de type 2, associés à des valeurs plus faibles [4] (**fig. 2**).

Quelles sont ses principales applications cliniques ?

Il existe donc des variations, le plus souvent mineures, pouvant s'opérer chez un sujet sain. En cas d'atteinte myocardique – et ce quelle que soit sa cause (stress, inflammation, fibrose ou nécrose) – le profil de déformation du ou des segments incriminés va se modi-

fier avec, en fonction des situations, un certain degré de stretch myocardique (étirement protosystolique) associé ou non à une contraction post-systolique (tardokinésie), responsables d'une dimi-

nution du pic de *strain* segmentaire et donc du GLS (< 16 %).

1. Coronaropathie et cardiopathie ischémique

La présence d'une ischémie va se traduire par une hétérogénéité de la contraction cardiaque systématisée dans un territoire coronaire donné et touchant de façon préférentielle et initiale les couches sous-endocardiques. C'est ainsi que l'évaluation du GLS a pris toute sa valeur en phase aiguë, mais aussi pour l'élaboration de stratégies de revascularisation dans le syndrome coronarien aigu [5]. L'analyse du *strain* global et régional va permettre de localiser, quantifier et évaluer la présence des défauts de contractilité intrinsèque et de le corroborer à votre analyse visuelle de la cinétique segmentaire. Elle peut faciliter une stratégie d'intervention plus rapide chez les patients atteints d'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST. Dans les cardiopathies ischémiques chroniques, en plus de la valeur additionnelle pronostique du GLS qui est corrélée significativement à la taille de l'infarctus, elle peut aussi donner des informations sur la viabilité résiduelle (**fig. 3**) [6].

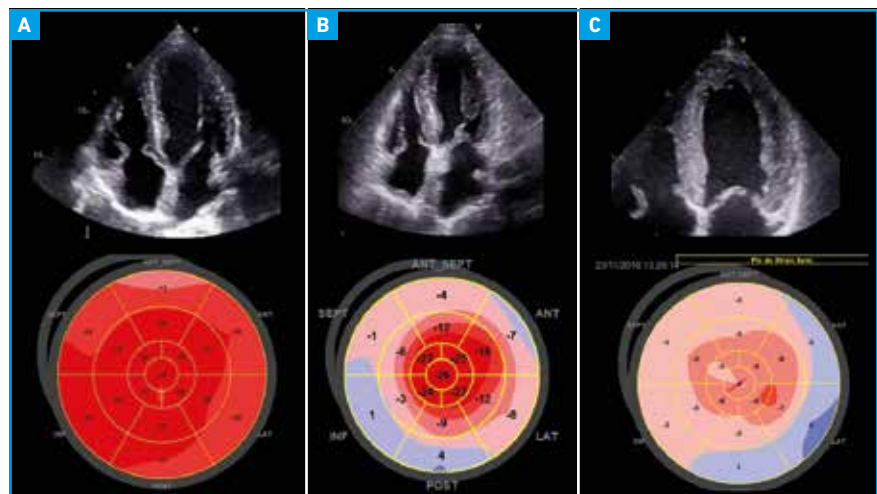


Fig. 3 : Représentation des valeurs de déformation myocardique chez 3 patients porteurs d'amylose cardiaque. **A :** patient asymptomatique avec amylose à transthyrétine et HVG légère, FEVG préservée à 79 % et GLS subnormal mais aspect en cocarde discret et discordance GLS/FEVG ; **B :** patient atteint d'une amylose AL, stade NYHA 3, avec FEVG préservée, aspect en cocarde typique et ratio apex/basal du *strain* > 2 ; **C :** patient avec amylose cardiaque TTR évoluée et dysfonction VG, GLS effondré mais persistance d'un léger gradient base-apex.

Revue générale

POINTS FORTS

- La mesure du *strain* longitudinal global s'est imposée comme un outil simple, reproductible et rapide à réaliser pour l'évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche.
- Il apporte une valeur additionnelle diagnostique et pronostique comparativement à la fraction d'éjection ou l'évaluation visuelle dans de nombreuses situations.
- La valeur normale (en valeur absolue) à retenir est celle de 20 % pour le *strain* longitudinal global ; plus sa valeur diminue, plus cela témoigne d'un défaut de contractilité quelle qu'en soit la cause.
- Tout cardiologue doit savoir identifier les situations cliniques où cette mesure devient indispensable, voire recommandée, pour améliorer la prise en charge et le suivi du patient : surveillance de chimiothérapie, hypertrophie cardiaque, insuffisance cardiaque, notamment en cas de fraction d'éjection normale, et coronaropathie...

2. Cardiomyopathies et insuffisance cardiaque

En cas d'hypertrophie, quelle que soit son étiologie, la fonction radiale est le plus souvent préservée (FEVG) mais la fonction systolique globale, notamment longitudinale, est altérée. Chez ces patients avec ou sans signe d'insuffisance cardiaque (IC), le GLS prend toute sa dimension. Chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique dite sarcomérique, la réduction du GLS est associée à un plus mauvais pronostic, y compris la survenue de nouvelle IC [7]. De plus, les valeurs régionales les plus basses sont corrélées à l'importance de l'hypertrophie mais aussi à la fibrose en IRM cardiaque [8].

Par ailleurs, son rôle est incontestable pour différencier certaines cardiopathies infiltratives (amylose cardiaque) d'autres étiologies d'hypertrophie VG. En plus de la valeur globale de *strain*, qui est un marqueur pronostique, il faut alors prendre en compte la distribution et le gradient de *strain* avec l'aspect en cocarde caractéristique (fig. 4). Ce gradient base-apex lié aux dépôts

d'amyloïdes (calcul du ratio des valeurs apicales/basales) permet avec une bonne valeur diagnostique d'évoquer le diagnostic pour déclencher d'autres explorations d'imagerie. De plus, on observe souvent chez ces patients une discordance entre les valeurs de GLS,

qui sont basses, et une FEVG normale ou supra-normale [9].

Chez les patients avec cardiomyopathie dilatée ou ischémique, le GLS a aussi une place centrale, principalement pronostique. En cas d'IC à FEVG altérée, il va donner une information sur le risque de survenue d'événement rythmique et de nouvelle décompensation additionnelle [10]. Il a également un rôle majeur pour évaluer les patients dits pré-symptomatiques, à risque d'évoluer vers une IC clinique (classe B de la classification ACC/AHA, fig. 2). Par exemple, chez les patients hypertendus, le GLS était significativement plus bas comparativement aux contrôles, mais plus élevé que chez des patients avec antécédent d'IC à FE préservée [11]. Cela en fait donc un outil indispensable pour évaluer la fonction systolique en cas de dysfonction diastolique aussi pour détecter précocement une dysfonction VG infraclinique comme lors de traitements cardiotoxiques (ex : chimiothérapie). Les dernières recommandations de cardio-oncologie ont intégré qu'une diminution du pourcentage relatif du GLS de 15 % par rapport aux valeurs de

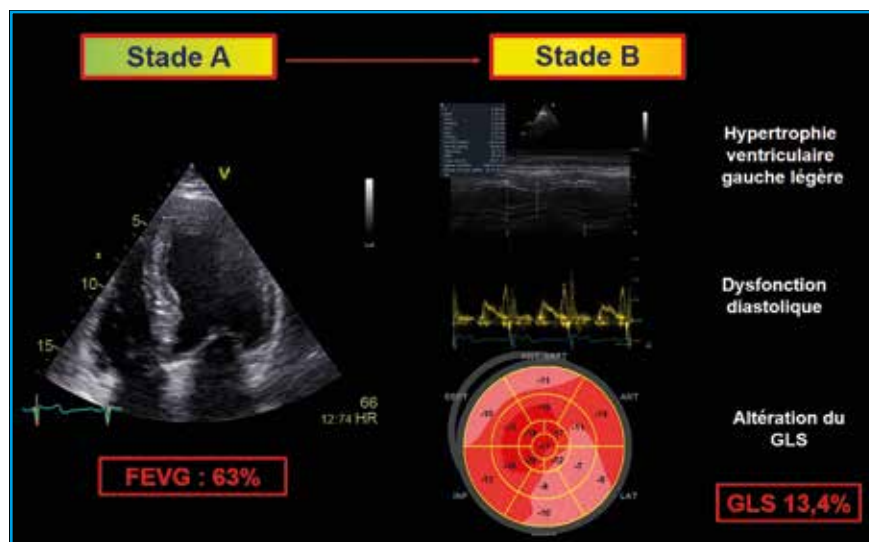


Fig. 4 : Échocardiographie systématique chez un homme asymptomatique de 65 ans diabétique de type 2. Avant l'échocardiographie, ce patient est logiquement considéré en stade A de la classification ACC/AHA de l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire asymptomatique, avec facteur de risque mais sans anomalie structurale. L'échocardiographie avec la mise en évidence d'une hypertrophie légère, d'une dysfonction systolique et une altération modérée du GLS change son statut (stade B) avec un risque supérieur d'évoluer vers une IC.

départ avait une bonne valeur diagnostique pour prédire une cardiotoxicité et discuter la mise en place des mesures de cardioprotection [12].

3. Valvulopathies

Les principales recommandations sur les valvulopathies proposent une intervention chirurgicale chez les patients asymptomatiques seulement en cas de remodelage ou de dysfonction VG significative (FE < 50 %). Cependant, on sait que certains patients vont avoir une mortalité péri-et postopératoire plus importante même en l'absence de symptômes et de FEVG préservée [13]. Le GLS, notamment dans la sténose aortique, a été largement étudié en tant que marqueur de dysfonction infraclinique, mais aussi comme outil de prédiction des événements cardiovasculaires, et est associé à une réponse anormale à l'exercice [CS1] [13, 14]. Bien que le GLS n'ait pas encore été officiellement inclus dans les recommandations des valvulopathies, sa place dans les algorithmes d'imagerie multimodalité est prometteuse [15].

Quelles sont les évolutions à venir de cette technique ?

Les avancées technologiques nous projettent sur des indications de plus en plus larges de la mesure du *strain*, tant sur les indications que sur les modalités d'acquisition (3D, IRM). Les logiciels de post-traitement vont intégrer progressivement cette mesure dans le même temps que le calcul automatique de la FEVG, et améliorer la fluidité et le temps de post-traitement. La mesure du *strain* dans les trois dimensions est encore limitée par la résolution temporelle, mais l'amélioration du matériel pourrait apporter une évaluation multiplanaire et possiblement multimodalité avec l'avènement du *feature tracking* en IRM [16].

De plus, les logiciels de post-traitement nous permettent d'envisager une évaluation

encore plus précise de la fonction myocardique intrinsèque, notamment en cas d'asynchronisme, en intégrant la valeur de la postcharge et en reproduisant des courbes pressions-*strain* avec le calcul du travail myocardique [17].

D'autres cavités peuvent aussi être explorées et, parmi les nombreux paramètres de quantification du ventricule droit (VD), le *speckle tracking* s'est rapidement imposé comme un outil de quantification fiable et reproductible de la fonction VD. La mesure du *strain* du VD se réalise à partir d'une coupe apicale centrée sur le VD et la valeur normale retenue est celle de la paroi libre (de l'ordre de 30 %). Ce paramètre a démontré une valeur pronostique additionnelle dans l'insuffisance cardiaque, l'HTAP et aussi la dysplasie arythmogène du VD [18].

Bien qu'il n'existe pas encore de logiciel dédié, l'utilisation de la déformation dans l'étude de la fonction de l'oreillette gauche, avec mesure du pic de déformation notamment dans sa phase réservoir (valeur normale à 38 %), permet en plus du remodelage une évaluation de sa fonction. Cela peut avoir un intérêt particulier dans la prédiction d'événement en cas de fibrillation atriale mais aussi dans la dysfonction diastolique et l'évaluation des pressions de remplissage [19].

Conclusion

La démocratisation du *strain* pour l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche nous impose, en tant que cardiologues cliniciens et/ou chercheurs, à connaître et identifier les situations recommandées pour le réaliser. Mais, surtout, il convient d'en apprécier les modalités et les limites de réalisation et d'interprétation.

De nombreuses indications à visée diagnostique et pronostique sont amenées à voir le jour et à être intégrées dans les algorithmes de décisions thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. STOKKE TM, HASSELBERG NE, SMEDSRUD MK *et al.* Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:942-954.
2. MARWICK TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:2360-2379.
3. FARSA LINOS KE, DARABAN AM, ÜNLÜ S *et al.* Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015;28:1171-1181, e2.
4. HUTTIN O, GIRERD N, COIRO S *et al.* Association Between Layer-Specific Longitudinal Strain and Risk Factors of Heart Failure and Dyspnea: A Population-Based Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019 May 16.
5. HUTTIN O, MARIE PY, BENICHOU M *et al.* Temporal deformation pattern in acute and late phases of ST-elevation myocardial infarction: incremental value of longitudinal post-systolic strain to assess myocardial viability. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*, 2016 Apr 23.
6. GJESDAL O, VARTDAL T, HOPP E *et al.* Left ventricle longitudinal deformation assessment by mitral annulus displacement or global longitudinal strain in chronic ischemic heart disease: are they interchangeable? *J Am Soc Echocardiogr*, 2009;22:823-830.
7. REANT P, MIRABEL M, LLOYD G *et al.* Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*, 2016;102:741-747.
8. POPOVIĆ ZB, KWON DH, MISHRA M *et al.* Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by *speckle tracking* echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008;21:1299-1305.
9. PHELAN D, THAVENDIRANATHAN P, POPOVIC Z *et al.* Application of a parametric display of two-dimensional *speckle-tracking* longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:888-895.
10. SENGELOV M, JØRGENSEN PG, JENSEN JS *et al.* Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection

Revue générale

- Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:1351-1359.
11. KRAIGHIER-KRAINER E, SHAH AM, GUPTA DK *et al.* Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:447-456.
12. ZAMORANO JL, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUÑOZ D *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:2768-2801.
13. LAFITTE S, PERLANT M, REANT P *et al.* Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*, 2009;10:414-419.
14. LANCELLOTTI P, DONAL E, MAGNE J *et al.* Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart Br Card Soc*, 2010;96:1364-1371.
15. Multimodality Imaging Strategies for the Assessment of Aortic Stenosis: Viewpoint of the Heart Valve Clinic International Database (HAVEC) Group. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jun 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Multimodality+imaging+strategies+for+the+assessment+of+aortic+stenosis%3A+viewpoint+of+the+Heart+Valve+Clinic+International+Database>
16. SCHUSTER A, STAHNKE VC, UNTERBERG-BUCHWALD C *et al.* Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol*, 2015;70:989-998.
17. RISUM N, TAYAL B, HANSEN TF *et al.* Identification of Typical Left Bundle Branch Block Contraction by Strain Echocardiography Is Additive to Electrocardiography in Prediction of Long-Term Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:631-641.
18. RUDSKI LG, LAI WW, AFILALO J *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010;23:685-713; quiz 786-788.
19. DONAL E, LIP GYH, GALDERISI M *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:355-383.

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

■ Revues générales

Quels paramètres contre-indiquent la reprise du travail après un événement cardiovasculaire ?

RÉSUMÉ : La reprise du travail après un événement cardiovasculaire est liée à de nombreux paramètres et repose entièrement sur la décision du médecin du travail, et plus particulièrement sur le médecin d'aptitude en fonction du poste de travail. Le cardiologue traitant ne pourra pas intervenir ici, que ce soit dans un sens (aptitude) ou dans l'autre (inaptitude). Il ne peut que donner le plus précisément possible un compte rendu de l'état du patient pour permettre au médecin du travail de prendre sa décision. Cependant, le cardiologue reste soumis au secret médical vis-à-vis de la famille, du médecin du travail et des autorités. Il n'a pas le pouvoir de déclarer une aptitude, mais il a un devoir d'information. Son rôle, lorsqu'une contre-indication existe, est de convaincre le patient de son état et lui expliquer qu'il doit informer son médecin du travail. Dans certains cas, comme la reprise de la conduite automobile, à titre privé ou professionnel, il peut solliciter un médecin agréé pour statuer sur son aptitude.



D.-M. MARCADET
Centre Cœur & Santé Bernoulli, PARIS.

Ces paramètres sont en relation les uns avec les autres et dépendent de la maladie elle-même, de ses séquelles éventuelles, du poste de travail occupé par le patient avant l'accident ou de celui qui était prévu pour lui, des traitements médicamenteux ou non médicamenteux, de l'environnement de travail et de l'état psychologique du patient après l'accident cardiaque. Un point important à connaître : le suivi envisagé et le passage dans un centre de réadaptation sont, pour le médecin d'aptitude, des éléments en faveur d'une reprise plus précoce. Le médecin du travail a donc besoin de connaître parfaitement l'histoire de la maladie et son évolution, les traitements entrepris, et de voir le patient pour la reprise du travail avec tous ces éléments [1-4].

■ Paramètres liés à la cardiopathie

Avant tout, la maladie doit être stabilisée. La persistance de troubles du rythme

non contrôlés, la persistance de signes congestifs pour une insuffisance cardiaque mal stabilisée, la persistance de douleurs, d'une fièvre sont autant de facteurs interdisant la reprise. En revanche, une fois la maladie stabilisée, il faut évaluer les séquelles éventuelles et faire le bilan de l'état clinique du patient : persistance de symptômes au repos ou à l'effort, persistance de signes cliniques, évaluation de la fraction d'éjection, données du test d'effort et de l'enregistrement de l'électrocardiogramme sur 24 heures.

Bien entendu, le poids de tous ces éléments dans la décision ou non de la reprise sont fonction du poste de travail. Par exemple, une fraction d'éjection altérée sera un élément contre-indiquant la reprise chez un patient occupant un poste de sécurité alors qu'elle ne le sera pas pour un travail de bureau.

La sévérité des dommages myocardiques après un syndrome coronaire aigu (SCA) dépend de la durée de l'occlusion coro-

I Revues générales

naire et de l'étendue du territoire atteint. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) à l'admission a été décrite comme le paramètre clinique pronostique le plus important [5, 6].

Lorsqu'il existe une divergence entre la FEVG et la capacité d'exercice, une mesure des gaz expirés ou "*cardiopulmonary exercise test*" (CPET) peut être effectuée. On détermine ainsi le seuil anaérobie, la consommation (pic VO_2) maximale d'oxygène et l'efficacité respiratoire. Des données récentes montrent que la pente de l'évolution du rapport ventilation/minute par la production de gaz carbonique (VE/VCO_2) prédit le retour au travail. Si elle est supérieure à 35, on constate une diminution de 15 % de la reprise du travail [7].

La stabilité du rythme est essentielle, en particulier pour les activités dans lesquelles l'arythmie peut entraîner un trouble de la conscience et conduire à des situations potentiellement dangereuses (conducteurs professionnels, couvreurs, etc.). La survenue de complications (arrêt cardiaque hors hôpital, pontage aorto-coronarien en urgence ou insuffisance cardiaque post-infarctus) modifie le taux de retour au travail. Le facteur décisif semble ne pas être le type mais l'efficacité du traitement primaire [8].

La présence de comorbidités (diabète, insuffisance rénale, accident vasculaire cérébral antérieur, insuffisance respiratoire, maladie artérielle périphérique, etc.) influence bien entendu la capacité physique du patient, mais elle diminue aussi le taux de retour au travail par elle-même [9].

■ Paramètres liés au poste de travail

Le poste de travail est un élément clé. Comme cela a été dit plus haut, un état clinique donné peut être admis pour certains postes de travail mais pas pour d'autres. Un poste nécessitant un niveau

de capacité physique particulier (poste de manutention par exemple) ne pourra pas être repris sans risque si l'événement cardiovasculaire a diminué de manière importante la capacité physique.

Les paramètres liés au poste de travail dont il faut tenir compte sont ceux associés aux contraintes physiques (levage, transport et déplacement d'objets lourds), psychologiques, cognitives et environnementales (substances toxiques, fumées, haute ou basse pression atmosphérique, niveau sonore élevé, charge de poussière fine, chaleur/froid, champs électriques et électromagnétiques et autres).

■ Contraintes physiques

Le médecin du travail a la possibilité de connaître précisément la charge physique de chaque poste de travail. Dans la majorité des cas, des études basées sur l'enregistrement de la fréquence cardiaque ont permis d'établir le niveau moyen de contraintes cardiovasculaires de chaque poste dans la plupart des domaines d'activité. Après un syndrome coronaire aigu, le médecin d'aptitude devra alors connaître si, pour le poste prévu (en fonction notamment du niveau de fréquence cardiaque), il n'y a ni ischémie ni arythmie sur le test d'effort.

En 1978, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé la charge de travail en fonction du pourcentage effectué de la VO_2 max (travaux légers < 25 % de VO_2 max, travail modéré VO_2 max entre 25 et 50 %, travail lourd et très lourd > 50 % VO_2 max) [10].

Selon des tableaux spécifiques, la demande de travail peut être classée sur la base des METs (un MET correspond à la consommation de 3,5 mL d'oxygène par kilogramme de poids corporel par minute):

- < 3 METs : travail très léger;
- 3-5 MET : travail léger;
- 5-7 METs : travail modéré;
- > 7 MET : travail lourd [11].

La capacité fonctionnelle individuelle doit être au moins le double des besoins énergétiques liés à une activité professionnelle spécifique [12, 13].

■ Contraintes psychologiques

L'état psychologique du patient après l'accident est très important à considérer. On sait que la présence d'une dépression après un syndrome coronaire aigu est fréquente et complique souvent le retour au travail. La recherche systématique d'une dépression est souvent réalisée en centre de réadaptation cardiaque, mais elle ne l'est pas toujours en ville. Les symptômes dont se plaint le patient (fatigue) sont souvent rapportés à la pathologie cardiaque ou aux traitements (bêtabloquants) alors qu'ils sont en fait liés au syndrome dépressif, retardant le diagnostic. Certains postes peuvent être aussi exigeants sur le plan psychologique car soumis, par exemple, à des agressions fréquentes (poste d'accueil) ou lorsqu'il existe des conflits entre collègues ou avec le supérieur hiérarchique.

Les tâches comprenant le travail posté et le travail de nuit, la production de travail en ligne, le travail à la pièce, l'urgence de réalisation sont des paramètres professionnels importants à considérer dans l'évaluation de la capacité à reprendre le travail.

La capacité de se déplacer (atteindre le lieu de travail à pied, par les transports en commun ou au moyen d'un véhicule d'entreprise ou personnel) peut être un facteur limitant, notamment pour les patients qui ne peuvent reprendre la conduite automobile.

La survenue d'un accident cardiaque chez une personne jusque-là totalement asymptomatique est aussi parfois très mal vécue, même lorsque l'issue a été favorable. Il s'agit véritablement d'un choc post-traumatique rendant le patient plus fragile. Celui-ci ne se sent plus capable d'affronter le stress quotidien

d'un poste dans lequel les contraintes psychologiques sont importantes. Rappelons que le stress chronique sur le lieu de travail résulte des exigences de résultat alors que le potentiel décisionnel est faible, ou de la combinaison d'attentes élevées et d'une faible gratification professionnelle.

Ainsi, dans le contexte de facteurs non cardiaques, l'auto-évaluation de la capacité du patient à exécuter l'activité précédente a suffisamment élevé la valeur pronostique pour la réinsertion sociale. Une étude a récemment révélé six obstacles à la reprise du travail : stress au travail, anxiété, dépression, comorbidité, âge, faible niveau d'éducation. Quatre éléments sont en revanche favorables à la reprise : contrôle sur le travail effectué, aptitude au travail, bonne santé perçue et statut socio-économique élevé [14].

Le CPET est utile pour différencier les limitations cardiaques, pulmonaires et périphériques, et donc des problèmes de motivation peuvent être découverts. La situation financière des patients joue aussi un rôle important. En résumé, la réinsertion professionnelle des patients après un infarctus aigu du myocarde est principalement déterminée par des paramètres psychosociaux et moins par la maladie cardiaque sous-jacente [13].

■ Contraintes cognitives

Certains postes requièrent des qualités de concentration et de vigilance importantes. Ces facteurs peuvent être diminués par la maladie elle-même (comme dans l'insuffisance cardiaque par exemple), par des traitements médicamenteux altérant la vigilance ou par l'état psychologique du patient.

Certains traitements ou procédures sont déterminants au regard de la récupération attendue. Par exemple, les patients traités par pontage aorto-coronaire ont montré une diminution des facultés cognitives plus prononcée que ceux

traités par intervention coronaire percutanée [14].

■ Contraintes environnementales

L'état clinique doit être tel que le patient devra supporter certains environnements particulièrement stressants ayant tous un effet direct sur le système cardiovasculaire : bruit, températures extrêmes (chaud et froid), hypobarie et hyperbarie, accélération et décélération importante, mission de guerre, etc. On pense aussi aux environnements électromagnétiques susceptibles d'interférer avec un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur.

■ Paramètres liés aux traitements

Certains médicaments peuvent intervenir dans la reprise du travail. Les anticoagulants sont une contre-indication à la reprise du travail dans les postes de sécurité, les stimulateurs pour ceux qui doivent travailler dans un environnement électromagnétique, les substances diminuant la vigilance dans des postes où les qualités cognitives sont importantes (aiguilleurs, pilotes, conducteurs de train...). Là encore, il existe des

POINTS FORTS

- La reprise du travail repose sur la décision du médecin du travail et d'aptitude en fonction du poste de travail. Le cardiologue ne peut intervenir dans cette décision.
- S'il existe une contre-indication, il doit convaincre son patient d'informer son médecin du travail. Il ne doit pas prendre directement contact avec celui-ci sans le consentement du patient.
- La décision repose sur de nombreux paramètres :
 - sévérité de la cardiopathie et des pathologies associées ;
 - contraintes liées au poste de travail (physiques, psychologiques, cognitives, environnementales) ;
 - contraintes liées aux traitements ;
 - paramètres liés au suivi (observance, passage en réadaptation).

recommandations qui vont permettre au médecin du travail de décider. Par exemple, un stimulateur cardiaque peut être une contre-indication à un poste de sécurité à la SNCF, mais uniquement si le patient est dépendant de son appareil.

■ Paramètres liés au suivi

L'évolution de la maladie et la manière dont ont été organisées les suites de l'événement cardiovasculaire sont autant de paramètres utilisés par le médecin du travail pour prendre sa décision. Le fait que les rendez-vous avec le médecin traitant et le cardiologue aient été pris, que les examens d'évaluation comme la scintigraphie, les échographies et le test d'effort aient été réalisés sont autant d'éléments positifs pour lui. Si certains patients ne désirent pas reprendre leur travail, d'autres au contraire le souhaitent. Ces derniers peuvent même parfois minimiser leurs signes cliniques ou ne pas faire les examens prescrits de peur d'être déclarés inaptes, ce qui pourrait avoir des conséquences financières importantes pour eux.

Le passage dans un centre de réadaptation, en permettant aux patients d'avoir une bonne connaissance de leur mala-

Revue générale

die et une meilleure observance des traitements, est notamment un élément favorable à la reprise. Les patients revus au moment de la visite d'aptitude sont alors plus conscients des enjeux de cette reprise pour eux-mêmes, mais aussi pour leurs collègues et l'entreprise.

La réadaptation cardiaque (RC) est l'un des composants essentiels du traitement des patients après un événement coronarien aigu [15]. Outre la stabilisation clinique, l'organisation du retour au travail représente un sujet majeur de la RC. La réintégration professionnelle peut être considérablement améliorée par la réadaptation en raison du temps disponible pour les examens nécessaires et les examens institutionnels (dialogue entre cardiologues formés en médecine du travail, psychologues et travailleurs sociaux). Une méta-analyse récemment publiée de 18 études montre que le taux de réintégration est amélioré à la suite d'une prise en charge individuelle psychosociale et professionnelle [16]. Cependant, les informations relatives à la profession ne sont pas suffisamment prises en compte au cours de la réadaptation.

Une enquête française a constaté que l'évocation de la reprise du travail était complètement absente pour 47 % des patients en centre de réadaptation. Ainsi, le traitement de la maladie cardiaque sous-jacente (y compris l'entraînement physique, les conseils en nutrition et l'optimisation thérapeutique) est relativement prioritaire, négligeant la reprise du travail [14]. Particulièrement dans des emplois physiquement exigeants ou des emplois avec des tâches et des risques professionnels spécifiques (chaleur, hauteur, champs électromagnétiques, etc.), le jugement du médecin de l'entreprise est généralement requis.

Le retour au travail après un accident coronarien est davantage lié au contexte socioéconomique (46,6 %) et au profil psychologique (40 %) du sujet qu'à son état cardiaque (13,4 %) [1]. En France, le taux de reprise à 1, 3 et 7 ans est respec-

tivement de 78,5 %, 62,5 % et 40,7 % et, dans ce dernier cas, il est faible en raison des départs à la retraite (63 %) [2]. Le taux de reprise est de 70 à 80 % après pontages coronaires ; il est plus élevé après angioplastie coronaire (plus de 80 %) [3, 17].

Il est prouvé qu'un programme multidisciplinaire, adapté à la perspective de la réinsertion professionnelle, améliore le taux de retour à l'emploi au même poste. Ainsi, une procédure clairement identifiée d'aide à la réinsertion doit être mise en place. Cette approche multidisciplinaire sera réalisée tout particulièrement pour les patients dont les caractéristiques psychosociales, cliniques ou de pénibilité du poste représentent des facteurs de risque de non-reprise. Elle comprend des mises en situation avec des activités proches du métier du patient, une prise en charge psychologique, sociale et en ergothérapie, des consultations spécialisées en médecine du travail. De nombreux facteurs sont à prendre en compte : l'âge, le sexe, le type d'activité professionnelle, la capacité à réaliser une activité physique, le niveau d'éducation, le type d'occupation et les facteurs psychosociaux.

Un cas particulier : la reprise de la conduite automobile dans un cadre professionnel et donc aussi privé

Le cardiologue reste soumis au secret médical vis-à-vis de la famille, du médecin du travail et des autorités. Il n'a pas le pouvoir de déclarer une aptitude, mais il a un devoir d'information. Son rôle est de convaincre le patient de restreindre sa conduite temporairement, voire définitivement, et de solliciter si nécessaire un médecin agréé pour statuer sur l'aptitude. Un arrêté de décembre 2017 précise les conduites à tenir à donner aux patients cardiaques tant pour la conduite privée que professionnelle.

Il faut rappeler qu'à ce jour le secret médical reste entier et qu'il n'y a pas

de dérogation inscrite dans la loi sur ce sujet. Le cardiologue ne peut pas interdire à son patient de conduire. Il ne peut pas non plus signaler à une quelconque autorité que son état de santé n'est pas compatible avec la conduite. Il ne peut contacter la famille ou le médecin du travail qu'après l'accord du patient.

Il est fortement recommandé d'informer précisément le patient de son état de santé et de la nécessité de respecter un délai si nécessaire avant de reprendre la conduite privée ou professionnelle. Il n'est pas inutile de préciser qu'il s'agit d'une reprise progressive, sur de petits trajets au début, en conduite accompagnée. Il doit être éduqué à la reconnaissance des signes d'alerte, informé qu'il doit prévenir son assureur de son nouvel état de santé. En effet, en cas d'accident, celui-ci pourrait remettre en cause sa prise en charge en cas d'omission.

Il est fortement recommandé d'inscrire clairement dans le dossier médical que l'information a été donnée et comprise par le patient. Il n'est pas inutile de lui rappeler que tout conducteur se posant la question de savoir si son état de santé est compatible avec la conduite devrait de lui-même solliciter l'avis d'un médecin agréé de sa région qui pourra juger de son aptitude. Celui-ci se rapprochera dans ce cas du cardiologue pour avis.

Conclusion

On le voit, de nombreux paramètres influencent la reprise du travail après un événement cardiaque. Certains sont liés à la cardiopathie elle-même et au poste de travail, d'autres sont plus en rapport avec des aspects psychosociaux. Le passage en réadaptation cardiaque semble indispensable ici, car il améliore très nettement le taux de reprise du travail par l'optimisation thérapeutique, l'amélioration des capacités physiques et la prise en charge des problèmes psychosociaux. Rappelons enfin que la reprise du travail après un événement cardiovasculaire

repose entièrement sur la décision du médecin du travail et plus particulièrement sur le médecin d'aptitude en fonction du poste de travail. Le cardiologue traitant ne pourra pas intervenir ici, que ce soit dans un sens (aptitude) ou dans l'autre (inaptitude).

BIBLIOGRAPHIE

1. MONPERE C, FRANCOIS G, RONDEAU DU NOYER C *et al.* Return to work after rehabilitation in coronary bypass patients. Role of the occupational medicine specialist during rehabilitation. *Eur Heart J*, 1988;9(suppl L):48-53.
2. MONPERE C, RAJOELINA A, VERNOCHE T *et al.* Réinsertion professionnelle après réadaptation cardiaque chez 128 patients coronariens suivis pendant 7 ans. Résultats et analyse médico-économique. *Arch Mal Cœur*, 2000;93:797-806.
3. SELLIER P, VARAILLAC P, CHATELLIER G *et al.* Factors influencing return to work at one year after coronary bypass graft surgery: results of the PERISCOP study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2003;10:469-475.
4. MITAL A, DESAI A, MITAL A. Return to work after a coronary event. *J Cardiopulm Rehabil*, 2004;24:365-373.
5. PERELSSTEIN BREZINOV O, KLEMPFNER R, ZEKRY SB *et al.* Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: a real world study. *Medicine (Baltimore)*, 2017;96:e6226.
6. REIBIS R, SALZWEDEL A, BONAVENTURA K *et al.* Improvement of left ventricular ejection fraction in revascularized postmyocardial patients: indication for statistical fallacy. *BMC Res Notes*, 2017;10:244.
7. SALZWEDEL A, REIBIS R, WEGSCHEIDER K *et al.* Cardiopulmonary exercise testing is predictive of return to work in cardiac patients after multicomponent rehabilitation. *Clin Res Cardiol*, 2016; 105:257-267.
8. DESCATHA A, DUMAS F, BOUGOUIN W *et al.* Work factors associated with return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation*, 2018;128:170-174.
9. ROBERTS TJ, BURNS AT, MACISAAC RJ *et al.* Exercise capacity in diabetes mellitus is predicted by activity status and cardiac size rather than cardiac function: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*, 2018;17:44.
10. World Health Organization. Habitual physical activity and health. European series 6. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Publications, 1978.
11. JETTE M, SIDNEY K, BLÜMCHEN G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*, 1990;13:555-565.
12. TAINO G, BREVI M, GAZZOLDI T *et al.* [Vocational integration of the worker suffering from ischemic heart disease: prognostic factors, occupational evaluation, and criteria for the assessment of their suitability for the specific task]. *G Ital Med Lav Ergon*, 2013; 35:102-119.
13. REIBIS R, SALZWEDEL A, ABREU A *et al.* The importance of return to work: How to achieve optimal reintegration in ACS patients. for the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*, 2019;26:1358-1369.
14. LATIL F, ILIOU MC, BOILEAU C *et al.* Returning to work after an acute coronary syndrome: when waiting is wasting. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2017; 66:81-86.
15. PIEPOLI MF, CORRÀ U, ADAMOPOULOS S *et al.* Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*, 2014;21:664-681.
16. O'BRIEN L, WALLACE S, ROMERO L. Effect of psychosocial and vocational interventions on return-to-work rates post-acute myocardial infarction: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2018;38:215-223.
17. GRAGNANO A, NEGRINI A, MIGLIORETTI M *et al.* Common psychosocial factors predicting return to work after common mental disorders, cardiovascular diseases, and cancers: a review of reviews supporting a cross-disease approach. *J Occup Rehabil*, 2018;28:215-231.

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

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Savoir interpréter des études cliniques utilisant des données longitudinales répétées



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

L'essentiel des études cliniques réalisées ces dernières décennies consiste à évaluer l'association entre la mesure d'un paramètre à un instant T (début de l'étude) et la survenue d'un événement clinique après une période de suivi. Prenons l'exemple d'une étude évaluant la valeur pronostique de la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en IRM cardiaque sur le risque de mortalité à 10 ans. Le fait que l'on retrouve une association statistique entre la mesure de la FEVG réalisée au début de l'étude et le risque de mortalité d'origine à 10 ans de suivi est intéressant, mais cela ne permet pas de rendre compte de l'évolution de la FEVG pendant ces 10 années de suivi. Or, nous savons que le corps humain est un sujet de recherche dynamique en constante évolution et donc, par essence, la mesure unique d'un paramètre reste limitée pour en évaluer pleinement sa valeur pronostique ou diagnostique. C'est pour répondre à ce besoin d'une "évaluation dynamique" que de plus en plus d'études présentent ces dernières années l'analyse de données dites longitudinales correspondant à des mesures répétées d'un même paramètre. Bien que des analyses de ce type semblent extrêmement pertinentes, elles présentent des limites techniques importantes et des particularités, pour ne pas dire complexités, dans l'analyse de leurs résultats. Ainsi, nous présenterons dans cet article les grands principes des études utilisant ces fameuses données longitudinales.

Définition et rationnel de l'utilisation des données longitudinales

De nombreuses études épidémiologiques et pronostiques ont cherché à déterminer la valeur diagnostique/pronostique d'un paramètre à un instant T. Ces études présentent un intérêt majeur car elles permettent de définir un seuil optimal de décision du paramètre étudié (seuil diagnostique ou pronostique). Ainsi, les résultats de ces études sont essentiels pour orienter notre prise en charge quo-

tidienne des patients, nous permettant de prendre des décisions médicales à partir de la mesure d'un paramètre.

Par exemple, on peut citer des études évaluant le diamètre de l'aorte thoracique ascendante comme facteur de mauvais pronostic avec un risque de dissection aortique. Ainsi, certaines études ont montré que la mesure unique d'un diamètre aortique > 55 mm entraînait un risque important de dissection aortique et devait donc conduire à une intervention chirurgicale. Cependant,

nous savons bien que certains patients vont présenter une dissection aortique alors qu'ils présentent un diamètre aortique bien inférieur à 55 mm lors de leur dissection aortique. Par contre, il s'agit souvent de patients ayant augmenté très rapidement leur diamètre aortique sur les dernières années (dits "progresseurs rapides"). Cela montre bien la limite de ce type d'évaluation unique d'un paramètre biologique.

En d'autres termes, **il est important de prendre en compte l'évolution du paramètre dans le temps et non seulement sa mesure à un instant T**. On pourrait alors évoquer qu'un patient passant par exemple de 40 à 45 mm en moins d'un an serait beaucoup plus inquiétant en termes de risque de dissection aortique qu'un autre patient qui aurait un diamètre aortique de 52 mm stable depuis 5 ans. C'est là tout le principe des études évaluant des données dites longitudinales.

Ainsi, **le principe des études utilisant des données longitudinales est de proposer des mesures répétées dans le temps du même paramètre chez un même individu** afin d'en percevoir l'évolution.

Comprendre en pratique comment on analyse l'évolution d'un paramètre évalué dans une étude utilisant des données longitudinales

Le cas le plus simple, mais aussi le plus réalisé jusqu'alors dans la littérature, est celui d'une étude évaluant deux mesures du même paramètre réalisées avec un intervalle de temps donné.

Prenons l'exemple de l'étude américaine MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), constituée uniquement de patients sans maladie cardiovasculaire au moment de l'inclusion, qui a cherché à évaluer l'intérêt des mesures répétées par IRM cardiaque pour prédire les patients à risque d'événements cardiovasculaires. Pour ce faire, les auteurs ont mesuré le

volume du ventricule gauche au début de l'étude, puis ont réalisé une seconde mesure répétée du volume ventriculaire gauche selon les mêmes modalités 10 ans plus tard. Les auteurs sont alors capables de calculer une différence de l'évolution du volume ventriculaire gauche à 10 ans d'intervalle. En pratique, dans les études, **cette différence entre les deux mesures est souvent nommée "Δ"** (en anglais, on parle de "*change in*").

Ainsi, nous pourrions évaluer non pas la valeur pronostique de la mesure du ventricule gauche au début de l'étude (T0), mais la valeur pronostique de son évolution à 10 ans d'intervalle pour prédire la survenue d'événements cardiovasculaires.

En pratique, une première chose importante à savoir pour analyser ce type d'étude est qu'il est très rare que le délai entre les deux mesures soit exactement le même pour tous les patients de l'étude. Ainsi, il est fréquent dans ce type d'étude que l'on mesure la valeur pronostique, non pas de la différence du paramètre mesuré mais de la "**moyenne annualisée de la différence du paramètre mesuré**". Autrement dit, on va simplement **diviser la différence mesurée par le nombre d'années de suivi par patient**. C'est une astuce simple et parfaitement acceptable méthodologiquement qui permet de regrouper des patients qui n'ont pas eu exactement le même délai entre les deux mesures.

Comprendre l'importance de l'ajustement sur la valeur initiale du paramètre pour analyser correctement cette évolution du paramètre

Nous venons donc d'expliquer que la variable d'intérêt qui va être mesurée dans l'étude est bien la différence de mesure du paramètre étudié entre le début de l'étude (T0) et la seconde mesure réalisée (T1, par exemple 10 ans plus tard); et non pas comme nous l'avons

déjà décrit classiquement, la mesure de ce paramètre au début de l'étude.

Cependant, il est important de savoir que **la valeur initiale mesurée de ce paramètre à T0 influencera bien évidemment l'association statistique que vous allez établir entre la différence de mesure et la survenue du critère de jugement principal**. Autrement dit, si une étude montre une association statistique entre la variation du paramètre mesuré et le critère de jugement principal, on ne peut pas exclure que cette association soit exclusivement liée à la valeur pronostique/diagnostique intrinsèque du paramètre mesuré au début de l'étude!

C'est pour cette raison qu'il est recommandé, dans cette situation d'études utilisant des données longitudinales, **de toujours réaliser une analyse multivariée avec ajustement sur la valeur initiale du paramètre mesurée à T0 + + +**. C'est d'ailleurs un point tellement important que vous ne serez pas surpris en lisant ce type d'étude de ne pas voir présenter d'analyse univariée de cette différence mesurée, mais d'emblée, une analyse dite "bivariée". En effet, l'analyse bivariée correspond à la mesure de l'association statistique entre la variation du paramètre mesuré et la survenue du critère de jugement principal, après ajustement sur la première mesure de ce paramètre réalisée à T0. C'est un élément clé car si ce résultat d'analyse bivariée est bien statistiquement significatif, cela signifie en termes simples que, **quelle que soit la valeur initiale mesurée du paramètre à T0, la variation de ce paramètre sur 10 ans a une valeur propre pour prédire la survenue du critère de jugement principal**.

Comment analyser les résultats d'une "analyse multivariée classique" à partir de données longitudinales ?

Nous venons de voir ensemble qu'il était recommandé de toujours ajuster le résultat obtenu sur la valeur initiale du para-

■ Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

mètre mesuré. Cependant, les auteurs auront également envie de pouvoir réaliser une **analyse multivariée classique offrant un ajustement sur les facteurs de confusion potentiels habituels** intervenant dans la mesure au critère de jugement principal (âge, sexe, comorbidités...). En d'autres termes, nous souhaitons nous assurer que la valeur pronostique de la variation du paramètre mesuré sera bien indépendante des facteurs de confusion potentiels connus.

Pour ce faire, il est bien évidemment **possible de réaliser ce type d'analyse multivariée classique** permettant d'ajuster sur les facteurs de confusion potentiels. Toutefois, **attention à bien analyser le moment choisi par les auteurs pour effectuer cet ajustement** (au moment de la première mesure à T0, ou de la seconde mesure du paramètre à T1).

En effet, les auteurs peuvent choisir d'ajuster sur ces facteurs de confusion potentiels présents lors la première ou la seconde mesure ! Les deux cas de figure peuvent être observés, bien qu'il soit **plutôt recommandé d'ajuster en considérant les variables mesurées lors de la seconde mesure à T1**.

Prenons un exemple afin de mieux comprendre : imaginons que nous souhaitons réaliser une analyse multivariée avec notamment l'ajustement sur la présence d'une hypertension artérielle. Observons maintenant l'un des patients de cette étude qui, au début de l'étude, n'avait pas d'hypertension artérielle connue à T0 mais qui, 10 ans plus tard lors la seconde mesure du paramètre à T1, est connu pour présenter de l'hy-

pertension artérielle. On comprend alors que si les auteurs choisissent d'ajuster sur l'hypertension artérielle au début de l'étude, ce patient ne sera pas pris en compte quant à cet ajustement, alors que si les auteurs proposent un ajustement sur les covariables mesurées lors du second examen à T1, alors l'hypertension artérielle de ce patient sera prise en compte sur l'ajustement.

Enfin, il est important de rappeler que, dans le cadre de ces études utilisant des données longitudinales, **le début du suivi clinique de la survenue du critère de jugement principal intervient lors de la seconde mesure du paramètre étudié**. Autrement dit, si les auteurs ont recours à des analyses de survie par exemple, les courbes de survie de Kaplan-Meier débiteront au moment de la seconde mesure réalisée. D'ailleurs, **tous les patients qui présenteront le critère de jugement principal (événements cardiovasculaires) entre les deux mesures du paramètre doivent être exclus de ce type d'analyse** ! En effet, ces événements ne pourront pas être analysés pour évaluer l'intérêt de l'évolution du paramètre. Il apparaît donc logique que l'ajustement tienne compte des covariables en présence lors de la seconde mesure comme nous l'avons évoqué plus haut.

■ Conclusion

Les études utilisant les données longitudinales (données répétées) constituent à coup sûr l'avenir des études observationnelles rendant compte du fait que l'être humain est un processus dynamique en constante évolution. Cependant, le

domaine de l'analyse statistique de ces données répétées s'avère très particulier, avec de nombreuses limites. L'une des principales limites réside dans le fait que, dans le traitement statistique de ces données, il n'est en général pas réaliste de supposer que les observations réalisées sur un même individu au cours du temps sont indépendantes.

Cet article se focalisait sur les études proposant l'analyse de données répétées à deux temps distincts. Toutefois, de nouvelles études très récentes abordent une thématique encore plus complexe de données répétées 3, 4, 5... voire 10 fois chez le même patient. Ainsi, une réponse évidente pour intégrer et analyser l'ensemble de ces données répétées complexes serait l'utilisation de l'intelligence artificielle et du *machine learning*...

POUR EN SAVOIR PLUS :

- SHEARD L, MARSH C. How to analyse longitudinal data from multiple sources in qualitative health research: the pen portrait analytic technique. *BMC Med Res Methodol*, 2019;19:169.
- HERLE M, MICALI N, ABDULKADIR M *et al*. Identifying typical trajectories in longitudinal data: modelling strategies and interpretations. *Eur J Epidemiol*, 2020;35: 205-222.
- YONEYAMA K, DONEKAL S, VENKATESH BA *et al*. Natural History of Myocardial Function in an Adult Human Population; Serial Longitudinal Observations From MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016; 9:1164-1173.
- PEZEL T. *Réussite à la lecture critique d'article scientifique*. Éditions Estem-Vuibert, 2020; 5^e édition.

réalités CARDIOLOGIQUES



ABONNEZ-VOUS

et recevez la revue
chez vous

FEUILLETER LA REVUE

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES ANNÉE CARDIOLOGIQUE FORMATION RECOMMANDATIONS REVUE DE PRESSE ANALYSE ARTICLE



Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques
Partie 1: les anti-PCSK9 en prévention cardiovasculaire
secondaire

Par F. Clévert

BILLET DU MOIS



De la diminution des polluants à leur impact
cardiovasculaire



BILLET DU MOIS



10 FÉVRIER 2021

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques Partie 1: les anti-PCSK9 en prévention cardiovasculaire secondaire

En France, le mois de décembre 2020 a été marqué par des autorisations de prescription qui vont conduire les cardiologues à pouvoir utiliser certains traitements alors qu'ils n'en avaient pas une grande habitude, voire aucune habitude, bien que ces traitements soient disponibles et utilisés depuis de nombreuses années, notamment dans d'autres pays. Il s'agit de deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (qui seront désignés comme anti-PCSK9), l'alirocumab et l'evolocumab, en prévention cardiovasculaire secondaire, et d'un inhibiteur de la SGLT2 ou gliflozine, la dapagliflozine, dans le diabète de type 2 avec ou sans insuffisance cardiaque. En parallèle, la Commission de la Transparence donnait un avis favorable à la prise en charge par la solidarité nationale de deux autres gliflozines, la canagliflozine et l'empagliflozine, faisant envisager que ces molécules pourraient être disponibles à la prescription lors de l'année 2021.



16 JANVIER 2021

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



9 DÉCEMBRE 2020

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



17 NOVEMBRE 2020

CRISPR-Cas9: un prix Nobel pour une avancée majeure vers un futur en questions



14 OCTOBRE 2020

Gliflozines et agonistes des récepteurs au GLP-1. Combien de temps encore pour qu'un bénéfice clinique réel dans la prise en charge du diabète de type 2 profite enfin aux diabétiques de type 2... et à ceux qui ne le sont pas?



ARCHIVES NUMÉROS



LES ÉDITIONS SPÉCIALES



COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO

+ riche + interactif + proche de vous

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



Repatha[®]
(evolocumab)

**BOUSCULEZ
LE STATU QUO**

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



AMGEN[®]

Cardiovasculaire

1^{er} inhibiteur de PCSK9**

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie^(1,2)

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

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

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

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

Remboursement sécurité sociale à 65% et agrément aux collectivités.

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

**AMM européenne du 17/07/2015

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

CV = cardiovasculaires

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

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

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