

réalités

n° 362

CARDIOLOGIQUES

Le billet du mois de F. Diévert

Quand et pourquoi doser la Lp(a) ?

Insuffisance cardiaque à FEVG altérée et remodelage cardiaque

Comment identifier une syncope dangereuse ?

CRT-P ou CRT-D pour l'insuffisant cardiaque : comment choisir ?

Quel bilan réaliser devant un aspect de repolarisation précoce ?

LDL-cholestérol indétectable sous anticorps anti-PCSK9

TAVI et COVID-19



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 R.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Lung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loisan, Pr J. Machecourt,
Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier,
Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot,
Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi,
Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger,
Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy,
Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Bremilla-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. Foul, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juillard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoué,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafanelli, 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 : 2^e trimestre 2021

Sommaire

Avril-Mai 2021

n° 362



BILLET DU MOIS

- 5** Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde.
Analyse critique des résultats de l'étude
F. Diévert

REVUES GÉNÉRALES

- 13** Quand et pourquoi doser la Lp(a) ?
F. Boccara
- 20** Insuffisance cardiaque à FEVG altérée et remodelage cardiaque : quoi de neuf dans la prise en charge ?
C. Meune

- 24** Comment identifier une syncope dangereuse ?
J. Mansourati

- 29** TAVI et COVID-19, quelles leçons tirer du parcours de soins du patient ?
T. Levesque, C. Tron, H. Eltchaninoff, E. Durand

- 34** CRT-P ou CRT-D pour l'insuffisant cardiaque : comment choisir ?
P. Pinon, S. Boveda

- 39** Quel bilan réaliser devant un aspect de repolarisation précoce à l'ECG ?
F. Sacher, N. Derval, M. Hocini, J. Duchateau, R. Chauvel, R. Tixier, T. Pambrun, P. Jaïs, M. Haïssaguerre

CAS CLINIQUES EN LIPOLOGIE

- 46** LDL-cholestérol indétectable sous anticorps anti-PCSK9
E. Bruckert

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 48** Grands principes de la valorisation de la recherche en France : impact factor et points SIGAPS !
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 45.
Image de couverture :
©ranjith ravindran@shutterstock.com

■ Billet du mois

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde.

Analyse critique des résultats de l'étude

“Nos jours sont comptés : par des statisticiens”.

~ Stanislaw Jerzy Lec (1909-1966), *Nouvelles pensées échevelées*

“Il est prouvé que fêter les anniversaires est bon pour la santé.

Les statistiques montrent que les personnes qui en fêtent le plus deviennent les plus vieilles”.

~ Citation attribuée à Den Hartog



F. DIÉVERT

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Le 9 décembre 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiait un communiqué rendant compte des 10 premières causes de mortalité dans le monde en 2019. Cette information en comportait en fait deux : l'une relative à son émetteur, m'ayant conduit le mois dernier à proposer un billet relatif à la place et au rôle de l'OMS, l'autre relative à l'information émise, c'est-à-dire les 10 premières causes de mortalité dans le monde en 2019 et qui fait l'objet de ce billet.

■ Les principaux résultats

En 2019, selon l'OMS, les 10 principales causes de mortalité ont été responsables de 55 % des 55,4 millions de décès survenus dans le monde. Les principaux résultats concernant ces 10 premières causes de mortalité en 2019 tels que rapportés par l'OMS sont représentés dans la **figure 1**. Les causes de mortalité y sont consignées par ordre décroissant, exprimées en nombre absolu de décès survenus dans le monde en 2019. Dans la même figure, sont aussi représentés les nombres absolus de ces mêmes causes de décès telles qu'elles étaient en 2000, ce qui permet de juger de leurs évolutions en 20 ans.

La première cause de décès dans le monde en 2019 a été constituée par les cardiopathies ischémiques, qui sont à la fois nettement en tête et en progression depuis 2000. Ainsi, elles sont responsables de 16 % de tous les décès enregistrés dans le monde, c'est-à-dire 1 décès sur 6, et elles représentent la cause de décès ayant le plus augmenté depuis 2000, avec une progression de pratiquement 2 millions de cas pour arriver à 8,9 millions de décès en 2019.

Viennent ensuite les accidents vasculaires cérébraux (AVC) qui représentent 11 % des causes de décès, en augmentation depuis 2000, puis la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui représente 6 % des causes de décès, elle aussi en augmentation depuis 2000 mais de façon modérée en nombre absolu.

Billet du mois

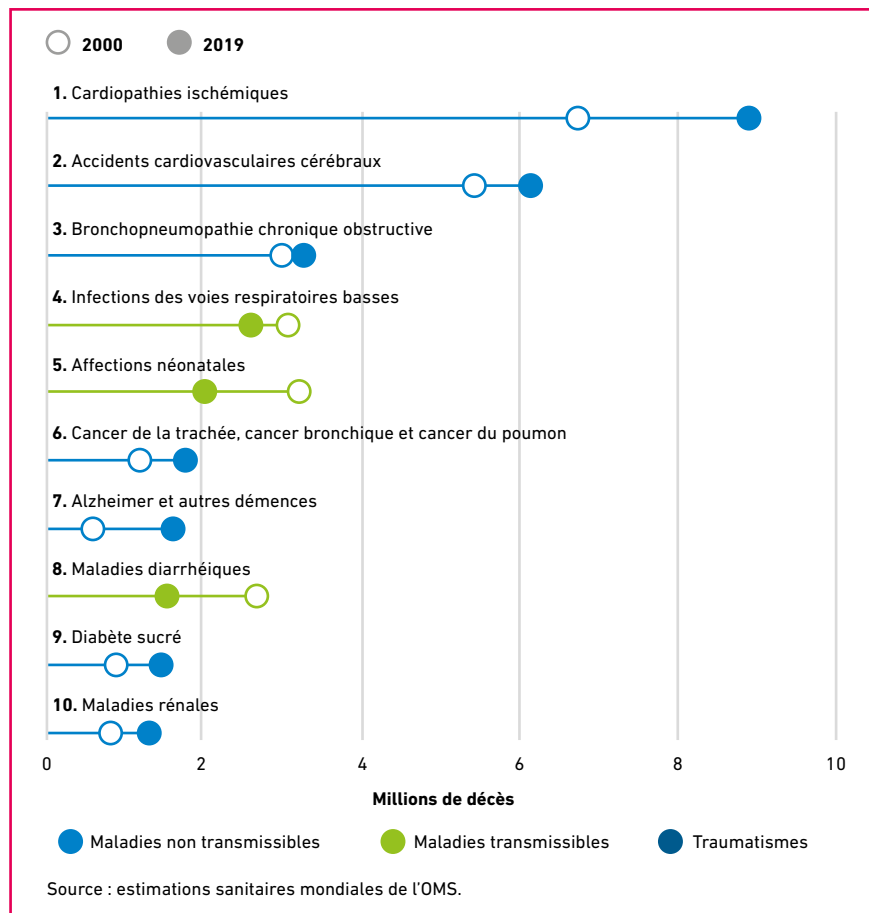


Fig. 1 : Les 10 principales causes de mortalité dans le monde en 2019 selon l'OMS. Exprimées en valeurs absolues avec leur évolution en valeurs absolues entre 2000 et 2019.

Les 4^e et 5^e causes de décès sont en diminution depuis 2000 et de façon assez sensible. Ainsi, la 4^e cause est représentée par les infections des voies respiratoires basses qui, malgré une régression importante – leur nombre passant de 3,06 millions en 2000 à 2,6 millions en 2019 –, demeurent la maladie transmissible qui fait le plus de morts dans le monde. La 5^e cause est représentée par les affections néonatales, cause de décès dont le nombre absolu a le plus diminué dans le monde lors des 20 dernières années puisqu'elles ont coûté la vie à 2 millions de nouveau-nés et de jeunes enfants en 2019, contre 3,2 millions en 2000.

La 6^e cause de décès est une maladie non transmissible mais au principal facteur de risque bien identifié, le tabac, donc

une maladie qui pourrait être prévenue et devrait diminuer, alors qu'elle est en augmentation : le cancer de la trachée, le cancer bronchique et le cancer du poumon, responsables à eux trois de 1,8 million de décès en 2019, contre 1,2 million en 2000.

La 7^e cause est une maladie dont la place et le nombre absolu de décès imputables ont nettement augmenté : la maladie d'Alzheimer et les autres formes de démence. Particularité probablement induite par le différentiel d'espérance de vie entre l'homme et la femme, les résultats fournis n'étant pas par nature ajustés sur l'âge : parmi les décès attribués à une maladie d'Alzheimer ou une autre forme de démence, 65 % des cas étaient des femmes.

En 2000, les maladies diarrhéiques devançaient nettement les démences comme cause de décès, l'avancée des deuxième et le recul des premières (passant de 2,6 millions en 2000 à 1,5 million en 2019) font que les maladies diarrhéiques sont maintenant la 8^e cause de décès dans le monde. On pourrait dire sont "encore" la 8^e cause de décès alors que ces décès pourraient être évités par des moyens simples.

Une des grandes surprises de ce classement est l'entrée du diabète parmi les 10 principales causes de mortalité. Cela est lié au fait que la part de décès dus au diabète a augmenté de 70 % depuis 2000. Le nombre d'hommes morts du diabète a par ailleurs augmenté de 80 % depuis 2000, ce qui constitue la plus forte hausse relative des décès chez les hommes enregistrée dans le tableau des 10 principales causes de mortalité. Inversement, certaines maladies qui figuraient parmi les 10 principales causes de mortalité en 2000 ne font aujourd'hui plus partie de cette liste. C'est essentiellement le cas des infections au virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) ou sida, dont la mortalité a diminué de 51 % lors des 20 dernières années, faisant passer le sida de la 8^e cause de mortalité en 2000 à la 19^e en 2019.

Enfin, les maladies rénales font maintenant aussi partie des 10 premières causes de mortalité dans le monde en 2019, alors qu'elles étaient au 13^e rang en 2000. Le nombre de décès qui leur sont imputables est passé de 813 000 en 2000 à 1,3 million en 2019.

Les limites

Ce classement a de très nombreuses limites et nous en citerons quelques-unes.

1. Des nombres absolus

Les données fournies par l'OMS prennent en compte uniquement des nombres absolus de décès. C'est un clas-

sement brut et de fait peu informatif car il aurait été plus pertinent de rapporter des taux d'incidence et plus encore l'évolution des taux d'incidence annuels ou, à tout le moins, de connaître l'importance absolue de la population cible.

Ainsi, par exemple, quand on voit apparaître la maladie d'Alzheimer et les autres démences parmi les 10 premières causes de décès, on pourrait penser que l'évolution de l'humanité se fait vers un risque de plus en plus grand d'être atteint de cette maladie. Or, il n'en est rien. Ce que dit le rapport de l'OMS, c'est que le nombre de décès attribuables à la maladie d'Alzheimer augmente dans l'absolu, mais il ne dit pas que le risque d'avoir cette maladie pour une personne donnée augmente.

Explications : l'analyse des taux d'incidence dans les populations où cela est possible montre qu'en 2019, une personne atteignant 80 ans a moins de risque d'avoir ou de décéder d'une maladie d'Alzheimer qu'une personne ayant atteint 80 ans en 2000. On peut donc raisonnablement penser que lorsque l'on atteindra 80 ans, dans quelques années ou décennies, notre probabilité d'avoir une maladie d'Alzheimer sera moindre que si l'on avait 80 ans aujourd'hui et cette donnée est à considérer comme rassurante. Mais alors pourquoi le nombre de décès par maladie d'Alzheimer progresse-t-il ? Tout simplement, en reprenant l'exemple des personnes de 80 ans, parce que le nombre de personnes de 80 ans augmente plus vite que le taux d'incidence de la maladie ne décroît dans cette catégorie d'âge.

Ainsi, par exemple et en l'exprimant avec des chiffres fictifs dont l'objectif est uniquement d'être illustratifs, imaginons que l'incidence des décès par maladie d'Alzheimer pour 100 000 personnes de 80 ans diminue de 14 à 10 en 20 ans (soit une diminution de 28 %) mais que, durant la même période, le nombre de personnes de 80 ans double, passant par exemple de 10 à 20 millions, le nombre absolu de personnes de 80 ans décédant de maladie d'Alzheimer pas-

sera donc de 1 400 à 2 000 en 20 ans. Avec cet exemple, on peut comprendre que le nombre absolu de décès a augmenté alors que le risque de décéder de la maladie à cet âge-là a diminué.

À titre indicatif, à l'échelle mondiale, entre 2000 et 2019, l'espérance de vie a progressé de 6 ans, passant de 67 à 73 ans, ce qui a certainement contribué à modifier la structure des causes de décès.

Fournir des données en nombre absolu est donc un outil surtout valable pour indiquer ce que sera, dans l'absolu, le poids d'une maladie donnée dans le système de santé d'un pays donné, mais est loin de refléter les diverses et multiples composantes de la situation sanitaire d'un pays et donc de tirer toutes les conséquences d'une situation sanitaire.

2. Tous les décès ont-ils été pris en compte ?

Il est probable et même certain qu'il existe encore des lieux où des personnes décèdent sans entrer dans des statistiques officielles. Ce peut être des lieux relativement isolés, ce peut être le fait de populations particulières comme par exemple des populations nomades, mais parfois cela peut être dû au fait que certains pays ne disposent pas de moyens de recueillir l'information, voire ne souhaitent pas que les décès ou certains d'entre eux soient comptés.

Ainsi, concernant le dernier cas de figure, qui peut dire quel a été le nombre de morts induits par la politique du Grand Bond en avant en Chine entre 1958 et 1961 ? *“On estime qu'il se situe entre 15 et 55 millions”* et, pour sa part, Yang Jisheng dans son livre *Stèles* (Seuil, 2012) estime ce nombre à 36 millions. La cause principale en était la famine. Un pays souhaite-t-il rendre compte de tels événements ?

Qui peut dire quel a été le nombre de personnes tuées sur la place Tian'anmen à Pékin début juin 1989 ? *“On estime*

qu'il pourrait être supérieur à 10 000.” La cause en a été le mitraillage de civils par l'armée. Qui peut dire quel a été le nombre de Tutsis tués par les Hutus entre avril et juillet 1994 au Rwanda ? *“On estime qu'il serait proche de 1 million.”* La cause en a été le massacre des civils à la machette. Qui peut dire quel est le nombre annuel de décès et leur cause parmi le million d'Ouïghours enfermés dans les camps d'internement du Xinjiang en Chine, camps dénommés officiellement “camps de transformation par l'éducation” ? *“On estime qu'on ne peut pas encore l'estimer.”* Qui peut dire quel a été le nombre annuel de décès et leur cause parmi les civils syriens, dont les enfants, depuis 2011 ? *“On estime qu'on ne peut pas encore l'estimer.”*

Qui peut dire quel a été le nombre réel de décès par COVID-19 en Chine en 2020 ? Dans ce dernier cas, pour ce pays de 1,4 milliard d'habitants dans lequel l'épidémie aurait débuté à l'automne 2020 et a été sans contrôle pendant au moins 2 mois, le chiffre officiel est, pour toute l'année, de 4 636 décès. Ce chiffre est-il plausible ?

Au-delà de ces cas particuliers, pour disposer de données de santé, encore faut-il qu'il existe des moyens permettant le recueil de ces données. Or, comme le précisait l'OMS dans une de ses publications : *“Les systèmes de statistiques de mortalité fournissent des données de base sur l'ampleur et les causes de la mortalité parmi les populations. Dans le monde, un tiers seulement des pays disposent d'un système d'état civil complet, procurant des données de mortalité par causes spécifiques utilisables par les décideurs du secteur sanitaire et les services de surveillance.”* Cette publication, principalement consacrée à la Chine, démontrait par ailleurs que les statistiques nationales annuelles de santé de ce pays, entre 1992 et 2000, rapportaient des valeurs de population et de décès totaux variant chaque année par rapport à une moyenne, dans une fourchette allant de +8 à -8 %. Les

I Billet du mois

auteurs écrivait même : *“Les critères établis ont servi à évaluer l'utilité des données fournies par deux systèmes de statistiques de mortalité en usage en Chine, à savoir le système du Ministère de l'état civil (MOH-VR) et celui du Disease Surveillance Point (DSP). L'article conclut à l'incomplétude des registres de mortalité tenus par les deux systèmes. Ceux-ci ne mettent notamment à la disposition des sous-unités géographiques du pays aucune donnée statistique permettant l'affectation à bon escient des ressources ou la surveillance des programmes sanitaires. Dans le cas du DSP, la compilation et la publication des statistiques sont effectuées de manière irrégulière. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mesurer la validité de l'affectation des décès par cause dans les deux systèmes, compte tenu notamment des méthodes d'autopsie verbale (sic) utilisées dans les zones rurales”* (Bulletin of the World Health Organization, 2005;83:618-625).

Pour l'anecdote, un peu avant la pandémie, alors que j'assistais à une conférence médicale dans un pays d'Afrique, un orateur européen faisait une présentation reprenant des données issues de l'étude *Global Burden of Disease* publiées dans le *Lancet* et dont certaines étaient relatives à ce pays africain. Mon voisin, professeur d'université et conseiller du ministre de la Santé dudit pays, me dit alors : *“Ils sont forts dans le Lancet, ils possèdent des données que le ministre de la Santé ne possède pas lui-même.”*

3. Toutes les causes de décès sont-elles bien attribuées ?

Prenons un pays comme les États-Unis qui dispose d'un système d'état civil complet, procurant des données de mortalité par cause, mais pays dans lequel il existe à peu près 600 000 sans-abris. Si l'un d'eux est retrouvé mort un matin d'hiver sur un trottoir de Denver avec un peu de sang séché au bord des lèvres, sans trace indiquant un homicide et avec quelques mégots dans la poche,

une bouteille d'alcool et une seringue vides à ses côtés, sachant qu'il n'y aura pas d'autopsie (même “verbale”), quelle est la cause du décès qui sera rapportée sur le certificat ? Cancer du poumon, infection respiratoire, infarctus du myocarde (IDM), rupture de varices œsophagiennes et donc cirrhose, overdose, hypothermie... ?

Prenons un autre cas, certes caricatural et survenant dans le système de santé français : M. X, qui est diabétique et hypertendu, décède quelques jours après son admission à l'hôpital pour un infarctus du myocarde d'une pneumopathie d'inhalation compliquant un AVC embolique, compliquant lui-même une fibrillation atriale récente, compliquant elle-même une insuffisance cardiaque survenue dans le cours évolutif de l'infarctus du myocarde. Quelles sont les cases à cocher sur le certificat de décès ? Quelle cause principale retenir ?

La démarche retenue en France est la suivante, comme l'indique une publication de l'Institut national d'études démographiques (INED) en juin 2016 : *“Le certificat médical de décès utilisé en France est conforme aux recommandations de l'OMS. Il comprend deux parties. En partie I, le médecin doit décrire l'enchaînement des causes ayant conduit au décès. Cette première partie comprend quatre lignes mais il n'est pas rare que les médecins mentionnent plusieurs causes sur une même ligne. En partie II, le médecin est invité à indiquer tout autre ‘état morbide, facteur ou état physiologique’ qui, bien qu'ayant contribué au décès, n'a pas sa place dans le processus décrit en partie I. En 2011, trois quarts des causes mentionnées sur les certificats l'étaient en partie I mais 30 % des décès avaient au moins une mention en partie II. Une fois renseignées par le médecin, ces informations sont ensuite codées par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) qui, toujours en conformité avec les règles de l'OMS, détermine la cause initiale, c'est-à-dire celle à l'origine du proces-*

sus ayant provoqué le décès. Dans la majorité des cas et si le certificat est correctement rempli, il s'agit de la dernière cause reportée en partie I du certificat. Toutes les autres causes mentionnées sur le certificat, qu'elles soient en partie I ou II, sont appelées causes associées.”

4. Comment les causes ont-elles été regroupées ?

Lorsque l'on regarde la **figure 1**, on peut constater que la première apparition des cancers comme cause de décès est au 6^e rang parce que 3 types de cancers ont été regroupés et ce, probablement du fait qu'un même déterminisme semble justifier de les regrouper. Mais, si un autre choix avait été fait, comme par exemple prendre en compte l'ensemble des cancers, que serait devenu le classement proposé ? Faut-il ou non regrouper les divers cancers ?

En France, c'est ce qui est fait depuis plus de 20 ans, l'ensemble des décès par cancer est comparé à l'ensemble des décès cardiovasculaires (CV). Cela a permis de conclure qu'en 2004, les cancers sont devenus la première cause de mortalité pour les deux sexes, passant devant les maladies cardiovasculaires. L'écart a continué à se creuser entre ces deux causes puisqu'en 2016, sur 579 000 décès enregistrés en France, les décès par tumeurs représentaient 29 % des décès et les maladies cardiovasculaires 24,2 % des décès. Mais, qu'en serait-il si la France avait adopté le même regroupement des causes de décès que l'OMS ? Les maladies cardiovasculaires seraient-elles toujours la première cause de décès, notamment les cardiopathies ischémiques, et les AVC seraient-ils devant les cancers de la trachée, des bronches et des poumons ?

Réponse : en France en 2016, tous sexes confondus, les cardiopathies ischémiques ont été la cause de 32 460 décès soit 5,6 % des cas, les AVC la cause de 31 228 décès soit 5,4 % des cas et le regroupement des cancers des poumons,

des bronches et de la trachée la cause de 31 526 décès soit 5,4 % des cas... à égalité en valeur relative à une décimale près avec les AVC, mais de fait en nombre légèrement plus élevé et passant donc devant les AVC. Mais si l'on regroupe ensemble les seuls cancers digestifs, c'est-à-dire ceux de l'estomac, du foie, du pancréas, du côlon, du rectum et de l'anus, en 2016, ces maladies ont été responsables de 41 843 décès soit 7,2 % des cas, représentant ainsi la première cause de décès, juste talonnée par les démences responsables de 40 336 décès soit 7,0 % des cas. Les démences représentent donc moins de décès que les maladies cardiovasculaires lorsque, dans celles-ci, sont regroupés les IDM et les AVC, mais représentent nettement plus de décès que les IDM ou les AVC lorsque ceux-ci sont pris individuellement. On pourrait même dire, si l'on ne regroupe pas en un même ensemble tous les cancers, voire tous les cancers digestifs, que **les démences sont la première cause de décès en France**. Comme quoi la façon de regrouper les causes peut nettement modifier les conclusions d'une étude.

Une question émerge : pourquoi l'OMS a-t-elle fait certains regroupements de maladies et pas d'autres, comme par exemple, regrouper tous les cancers ? Après tout, elle a bien opéré un tel choix en regroupant tous les AVC dans un groupe unique indépendamment de leur cause, de même qu'elle a regroupé toutes les causes d'affections néonatales au simple fait que ces décès sont survenus dans une période de temps donnée, même si leurs causes sont très diverses...

5. Les statistiques mondiales sont-elles valables à l'échelle nationale ?

Rapporter les principales causes de décès à l'échelle mondiale est utile pour pouvoir analyser l'évolution sanitaire mondiale et rendre compte des axes de recherche prioritaires et du déploiement des ressources qui pourraient être nécessaires afin d'améliorer une situa-

tion sanitaire. En publiant de telles données, l'OMS poursuit la mission qui lui est assignée. La liste de ses publications est par ailleurs riche et rend souvent compte des limites des données qu'elle publie. Ce qui n'empêchera pas un journaliste de rapporter que les maladies CV constituent la première cause de mortalité mondiale, notamment les infarctus du myocarde, même si cela n'est pas encore le cas ou n'est plus le cas depuis longtemps dans son pays. Ce qui n'empêchera pas une multitude d'articles scientifiques de répéter par une sorte d'automatisme dans une de leurs trois premières phrases *“les maladies CV constituent la première cause de mortalité mondiale”*, ce qui n'a aucun intérêt pratique pour les lecteurs de cet article appartenant à des pays dans lesquels les maladies CV ne sont pas encore ou ne sont plus la principale cause de mortalité.

En effet, selon le niveau de revenu d'un pays, les 10 premières causes de mortalité peuvent être très différentes de ce qui est rapporté à l'échelle mondiale. C'est ce que précise d'ailleurs le communiqué de l'OMS du 9 décembre 2020 et c'est ce qui sera rapporté dans les lignes qui suivent, en tenant compte des limites liées aux recueils des données dont certaines viennent d'être exposées.

Causes de mortalité selon le niveau économique du pays

L'OMS a complété son étude sur les 10 premières causes de mortalité d'une analyse de ces causes en classant les pays selon leur rang économique. Pour cela, l'OMS a pris en compte la classification de la Banque mondiale, répartissant les pays en quatre catégories selon leur revenu national brut (RNB) :

- faible revenu ;
- revenu inférieur de la tranche intermédiaire ;
- revenu supérieur de la tranche intermédiaire ;
- revenu élevé.

On retiendra qu'il y a encore une limite à un tel classement, celle consistant à connaître précisément le RNB de chaque pays. Le RNB est une valeur assez proche du produit national brut (PNB) qui correspond à la somme des revenus (salaires et revenus financiers) perçus, pendant une période donnée, par les agents économiques nationaux. Le RNB est la somme du PIB et du solde des flux de revenus primaires avec le reste du monde. Or, dans nombre de pays, de multiples données économiques sont occultes ou occultées concernant ces divers critères et les parités entre pays sont mal appréciables. Il n'y a qu'à penser à la sous-évaluation chronique de certaines monnaies (comme le yen japonais dans la décennie 1980 et le yuan chinois depuis 3 décennies) pour l'envisager.

Quoi qu'il en soit, l'information apportée par l'OMS reste instructive et conforte certains aspects du concept de transition sanitaire ou épidémiologique d'Omran, faisant que l'évolution économique d'un pays a pour corollaire une modification de ses structures de décès et de strates d'âge de sa population. Lorsque les revenus d'un pays sont faibles, les principales causes de décès sont des maladies transmissibles et l'espérance de vie est faible, lorsque les revenus s'élèvent, les principales causes de décès deviennent les maladies non transmissibles et l'âge moyen de la population augmente progressivement.

Dans les lignes qui suivent, nous rapporterons ces données complémentaires fournies par l'OMS concernant les causes de mortalité selon le niveau de revenu des pays, en commençant par les deux extrêmes.

1. Principales causes de mortalité dans les pays à faible revenu

Les 10 premières causes de mortalité en 2019 dans les pays à faible revenu, telles que rapportées par l'OMS, sont représentées dans la **figure 2** (selon les mêmes modalités que dans la **figure 1**).

Billet du mois

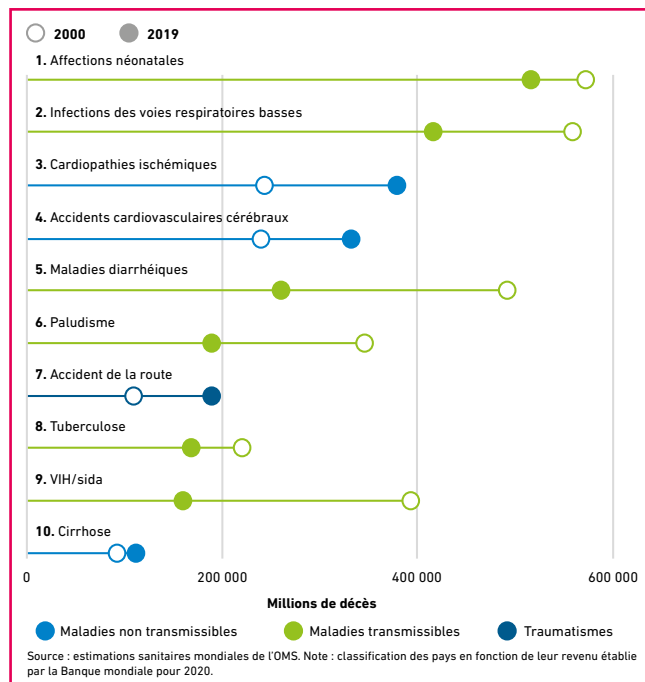


Fig. 2 : Les 10 principales causes de mortalité dans les pays à plus faible revenu en 2019 selon l'OMS. Exprimées en valeurs absolues avec leur évolution en valeurs absolues entre 2000 et 2019.

Dans ces pays, l'élément principal est que les deux premières causes de décès sont les affections néonatales et les infections respiratoires basses alors que les maladies CV sont en 3^e et 4^e place. Mais les deux premières causes de décès sont en nette diminution alors que les 3^e et 4^e causes sont en nette augmentation, laissant présager qu'il y aura un croisement dans la place de ces causes à moyen terme.

Autre élément notable, de nombreuses causes infectieuses, même si elles figurent encore parmi les 10 premières causes de mortalité (diarrhées, paludisme, tuberculose et sida), ont nettement diminué. Ainsi, en 2019, dans les pays à faible revenu, 161 000 personnes sont décédées du sida contre 395 000 en 2000, soit une diminution de 59 %. En parallèle, les décès par deux "maladies" non transmissibles ont augmenté lors des 20 dernières années, ceux par accident de la route (7^e cause de mortalité) et ceux par cirrhose.

Enfin, les décès dus à une bronchopneumopathie chronique obstructive sont

rare dans les pays à faible revenu et ne font pas partie des 10 principales causes de mortalité, alors qu'ils font partie des 5 principales causes de mortalité dans tous les autres groupes de pays.

Ainsi, en 2019, les pays à faible revenu ont deux grandes caractéristiques à l'aune des données rapportées : une très forte variation du nombre absolu des principales causes de décès et une plus forte probabilité de mourir d'une maladie transmissible que d'une maladie non transmissible (6 des 10 principales causes de mortalité sont des maladies transmissibles). La grande variation des causes de décès laisse toutefois penser que ce ne sera plus le cas dans 20 ans.

2. Principales causes de mortalité dans les pays à revenu élevé

Les 10 principales causes de mortalité en 2019 dans les pays à revenu élevé, telles que rapportées par l'OMS, sont représentées dans la **figure 3** (selon les mêmes modalités que dans la **figure 1**).

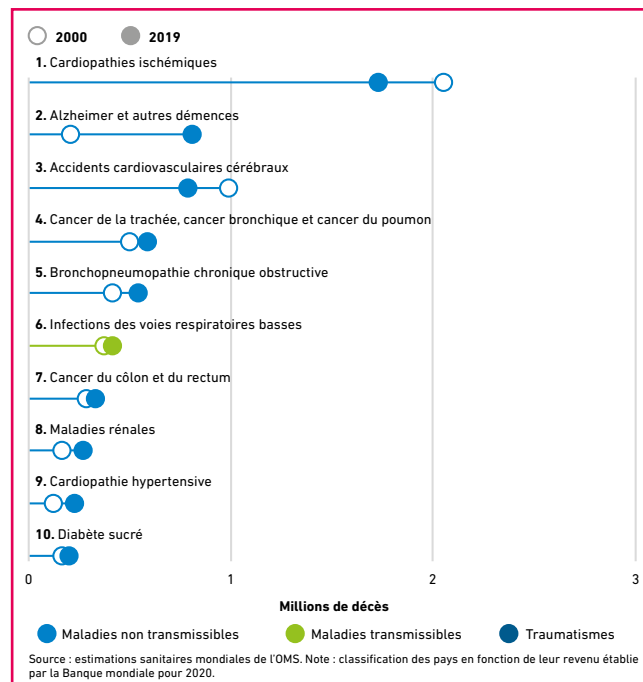


Fig. 3 : Les 10 principales causes de mortalité dans les pays à revenu élevé en 2019 selon l'OMS. Exprimées en valeurs absolues avec leur évolution en valeurs absolues entre 2000 et 2019.

L'analyse de la **figure 3** confirme une donnée déjà connue : le nombre de décès par IDM et par AVC diminue dans les pays à revenu élevé. Et ce, bien que les populations de ces pays comportent de plus en plus de sujets âgés de plus de 65 ans alors que ces maladies surviennent maintenant essentiellement dans ces classes d'âge. À bien y regarder aussi, parmi les 10 premières causes de décès, les cardiopathies ischémiques et les AVC sont les seules des 10 principales causes de mortalité pour lesquelles le nombre de décès a diminué entre 2000 et 2019. Cette diminution en valeur relative a été de 16 % (soit 327 000 décès en moins) pour les cardiopathies ischémiques et de 21 % (soit 205 000 décès en moins) pour les AVC. Malgré ces diminutions, ces deux maladies ont ensemble été responsables de plus de 2,5 millions de décès en 2019 dans les pays à revenu élevé.

Comme les populations des pays à revenu élevé vieillissent, il n'est pas surprenant que les décès par maladie d'Alzheimer et autres démences voient leur nombre aug-

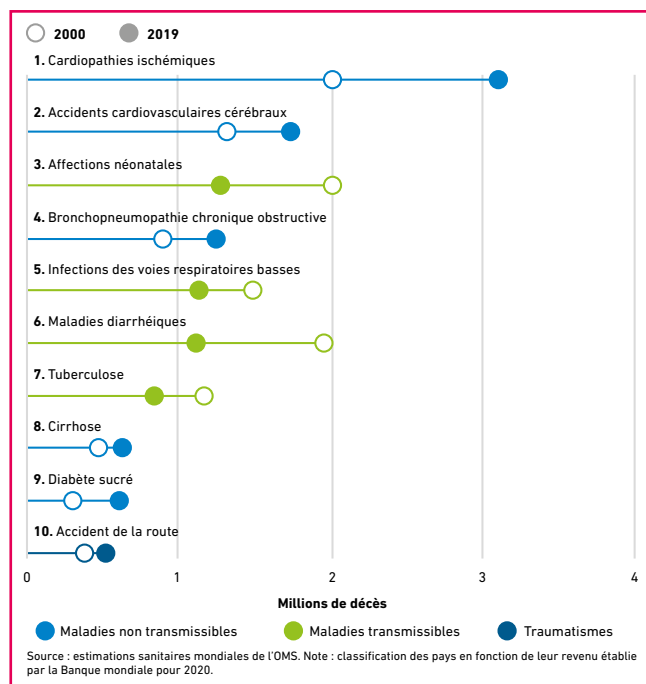


Fig. 4 : Les 10 principales causes de mortalité dans les pays de la tranche inférieure des revenus intermédiaires en 2019 selon l'OMS. Exprimées en valeurs absolues avec leur évolution en valeurs absolues entre 2000 et 2019.

menter. La surprise est cependant qu'en 20 ans, ces maladies sont devenues la 2^e cause de décès des pays à revenu élevé avec 814 000 décès attribués en 2019, passant donc devant les AVC.

Parmi les 10 principales causes de décès, au-delà des démences, 7 ont vu le nombre absolu de leurs victimes augmenter en 20 ans, les faisant entrer ou progresser dans le classement. Une des progressions parmi les plus surprenantes est celle des cardiopathies hypertensives, passées de la 18^e cause de décès en 2000 à la 9^e cause en 2019. Est-ce dû à un problème d'attribution de la cause des décès ou du vieillissement de la population (insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée) ou à une prise en charge moins adaptée de l'hypertension artérielle ?

Enfin, en comparant les *figures 2 et 3*, il est possible de constater que, parmi les 10 principales causes de décès dans les pays à faible revenu, 7 sont des maladies infectieuses alors que ces maladies

ne représentent qu'une cause parmi les 10 principales dans les pays à revenu élevé.

3. Principales causes de mortalité dans les pays de la tranche inférieure des revenus intermédiaires

Les 10 principales causes de mortalité en 2019 dans les pays de la tranche inférieure des revenus intermédiaires, telles que rapportées par l'OMS, sont représentées dans la *figure 4* (selon les mêmes modalités que dans la *figure 1*).

Dans son communiqué, l'OMS indique que c'est dans ces pays que les 10 principales causes de mortalité sont les plus hétérogènes, puisque l'on y compte 5 maladies non transmissibles, 4 maladies transmissibles et une cause traumatique.

Parmi les éléments notables concernant ce groupe de pays, il y a le fait que :

– les cardiopathies ischémiques et les AVC sont en nette augmentation et notamment le nombre absolu de décès

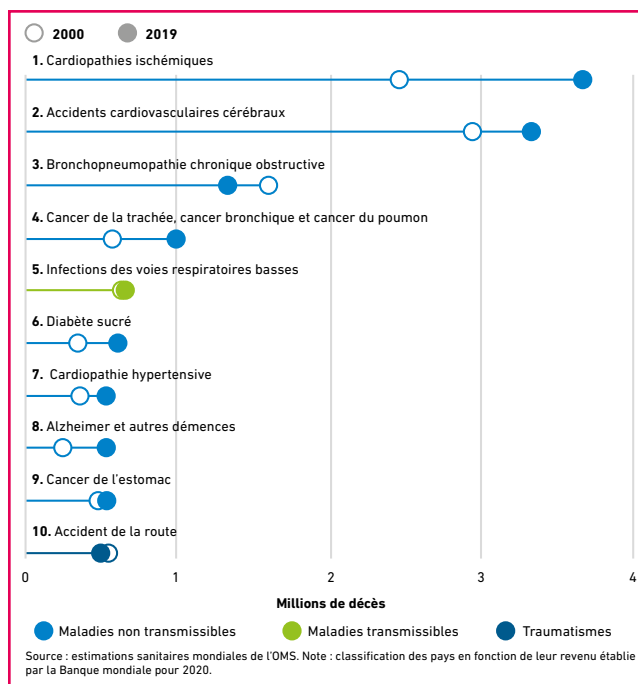


Fig. 5 : Les 10 principales causes de mortalité dans les pays de la tranche supérieure des revenus intermédiaires en 2019 selon l'OMS. Exprimées en valeurs absolues avec leur évolution en valeurs absolues entre 2000 et 2019.

dus à des cardiopathies ischémiques a augmenté de plus d'un million depuis 2000 pour atteindre 3,1 millions, constituant ainsi la plus forte augmentation enregistrée parmi les causes de décès ;
– le diabète est une cause de mortalité croissante, à l'origine de pratiquement deux fois plus de décès qu'en 2000 et passant du 15^e au 9^e rang des causes de mortalité ;
– les décès par maladie diarrhéique restent un problème majeur, même si leur nombre absolu est celui qui a le plus diminué, passant de 1,9 à 1,1 million entre 2000 et 2019 ;
– enfin, une donnée n'est pas présente dans la *figure 4*, celle concernant le sida qui, en 20 ans, est passé du 8^e au 15^e rang des causes de mortalité.

4. Principales causes de mortalité dans les pays de la tranche supérieure des revenus intermédiaires

Les 10 principales causes de mortalité en 2019 dans les pays de la tranche supérieure des revenus intermédiaires, telles

■ Billet du mois

que rapportées par l'OMS, sont représentées dans la **figure 5** (selon les mêmes modalités que dans la **figure 1**).

Comme dans les pays à revenu élevé, l'homogénéité des causes de décès est grande puisque 9 des principales causes sont des maladies non transmissibles. Mais, dans ces pays de la tranche supérieure des revenus intermédiaires, le nombre de décès par cardiopathie ischémique ou AVC est en augmentation, le nombre absolu de décès annuels par cardiopathie ischémique ayant augmenté de 1,2 million entre 2000 et 2019. Il en est de même du nombre de décès par cancer du poumon qui a augmenté en valeur absolue de 411 000 cas en 20 ans, représentant une augmentation plus de deux fois supérieure à celle observée dans tous les autres groupes de pays pris ensemble.

Une surprise par rapport aux 3 autres groupes de pays classés selon leur niveau de revenu : dans les pays de la tranche supérieure des revenus intermédiaires, le cancer de l'estomac fait partie des 10 premières causes de décès et son nombre absolu augmente.

On notera aussi que l'on voit apparaître au 8^e rang la maladie d'Alzheimer et les autres démences dans ce type de pays, et que le nombre de cas de décès dus à ces maladies a augmenté en 20 ans.

■ En synthèse

L'OMS poursuit son œuvre de démembrement des causes de décès dans le monde. L'objectif d'une telle démarche

est d'évaluer l'efficacité des systèmes de santé et de guider l'orientation des ressources vers les besoins les plus prononcés, besoins qui ne sont pas obligatoirement médicaux et peuvent aussi être alimentaires, agricoles ou environnementaux. Ainsi, par exemple, lorsque l'on constate que dans les pays à revenu intermédiaire, les accidents de la route font partie des 10 premières causes de décès, un des besoins prioritaires est de définir une politique de prévention routière efficace.

Le dernier rapport de l'OMS disponible concerne l'année 2019 et l'on ne sait pas encore en quoi la pandémie de SARS-CoV-2, principalement active à partir de début 2020, modifiera les causes de mortalité dans le monde et, le cas échéant, pendant combien de temps. Cette épidémie, à laquelle il est attribué 1,5 million de décès directs en 2020, peut en effet modifier la structure de la mortalité de diverses façons : en faisant remonter une cause infectieuse parmi les causes de décès, en faisant décéder prématurément d'une maladie infectieuse certaines personnes qui seraient décédées d'une maladie non transmissible comme, par exemple, une maladie cardiovasculaire, en diminuant la quantité et la qualité des prises en charge apportées à certaines maladies comme peut-être le cancer, en diminuant, par la pratique des gestes barrières, la survenue d'autres maladies infectieuses (diarrhée, grippe...), en modifiant certaines politiques de santé publique...

Les données rapportées par l'OMS sont très probablement limitées par de nombreux biais dont il est raisonnable de

penser qu'ils sont inversement proportionnels au niveau de revenu des pays pris en compte. Pour illustrer l'importance de ces biais, l'OMS a récemment indiqué que l'épidémie de SARS-CoV-2 a révélé qu'il existe une grande fragmentation des systèmes de collecte de données sanitaires dans la plupart des pays à faible revenu, dans lesquels les décideurs ne savent toujours pas avec certitude combien de personnes meurent et de quelles causes. Cette épidémie a ainsi souligné qu'il est important que les pays investissent dans des systèmes d'enregistrement et de statistiques de l'état civil pour pouvoir procéder à un recensement quotidien des décès, et déployer des efforts de prévention et de traitement directs.

Malgré les limites concernant le recueil des données sur lesquelles repose l'évaluation des 10 principales causes de mortalité dans le monde, cette évaluation est riche d'enseignements concernant les évolutions relatives des causes de mortalité. Une des données les plus marquantes concernant les pays à revenu élevé est que le nombre de personnes qui décèdent d'une maladie d'Alzheimer est plus élevé que celui des personnes qui décèdent d'un AVC, soulignant si besoin était l'orientation que doivent prendre les politiques sanitaires des pays à revenu élevé.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraitements 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.

■ Revues générales

Quand et pourquoi doser la Lp(a) ?

RÉSUMÉ : La Lp(a) est une lipoprotéine athérogène dont l'intérêt rebondit actuellement en raison de nouvelles thérapeutiques prometteuses permettant de réduire le taux circulant de façon très importante. Cette lipoprotéine connue depuis de nombreuses décennies est associée de manière indépendante au risque de morbi-mortalité coronaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et de rétrécissement aortique. Son dosage est recommandé (non remboursé en France) chez les patients en prévention primaire à très haut risque et au moins une fois dans la vie (la Lp(a) est déterminée génériquement et un seul dosage suffit) chez ceux avec des antécédents de maladie coronaire ou cérébrale ischémique précoce, et en prévention secondaire chez les récidivistes bien que sous traitement par statine. Il est nécessaire d'attendre les études de phase III visant à réduire le risque de maladie athérosclérotique chez des patients en prévention secondaire avec une élévation de la Lp(a) pour pouvoir associer ce traitement à l'arsenal thérapeutique hypolipémiant (statine, ézétimibe, anti-PCSK9) actuellement disponible.



F. BOCCARA
Cardiologie, Hôpital Saint-Antoine, PARIS ;
Inserm 938, CDR St Antoine, PARIS.

■ Pourquoi s'intéresser à la Lp(a) ?

La lipoprotéine (a) – ou Lp(a) – est une lipoprotéine complexe, synthétisée par le foie, qui associe une lipoparticule de LDL (riche en cholestérol et contenant une apolipoprotéine B-100) et une glycoprotéine de taille variable, l'apolipoprotéine (a) – ou apo(a) – présentant de fortes analogies de structure avec le plasminogène [1]. Cette structure particulière a conduit à s'interroger sur le lien possible entre l'élévation de la concentration circulante de Lp(a) et le risque athérothrombotique. Une méta-analyse individuelle chez des sujets traités par statine publiée en 2018 établit un lien entre la concentration de Lp(a) et le risque d'infarctus du myocarde [2].

■ Structure et fonction

La Lp(a) est une lipoprotéine athérogène contenant une particule riche en cholestérol analogue à la particule de LDL où l'apolipoprotéine B-100 est asso-

ciée à l'apolipoprotéine (a) par un pont disulfure. Ce qui différencie la Lp(a) du LDL, c'est que la Lp(a) contient de façon importante des phospholipides oxydés ayant un pouvoir pro-inflammatoire et procalcifiant. Il existe aussi une homologie de structure avec le plasminogène conférant une propriété prothrombotique à la Lp(a).

En effet, on retrouve cinq types de structures hélicoïdales en forme de bretzel (Kringles) à la fois dans la structure de l'apo(a) et dans la structure du plasminogène. Les Kringles I à V sont aussi retrouvés dans le plasminogène ainsi qu'un domaine protéasique, l'apo(a) ne contient que des copies du Kringle IV (10 types différents) et V et aussi du domaine protéasique qui est inactif. La grande variabilité de la taille de l'apo(a) dépend du nombre de copies du Kringle IV-2 (de 2 à 40) (**fig. 1**). Il est important de souligner que plus le nombre de Kringle IV-2 est élevé, plus le taux de Lp(a) est faible. En effet, plus la chaîne de Kringle IV-2 est courte, plus la synthèse hépatique se fait facilement, aboutissant à un taux plus

Revue générale

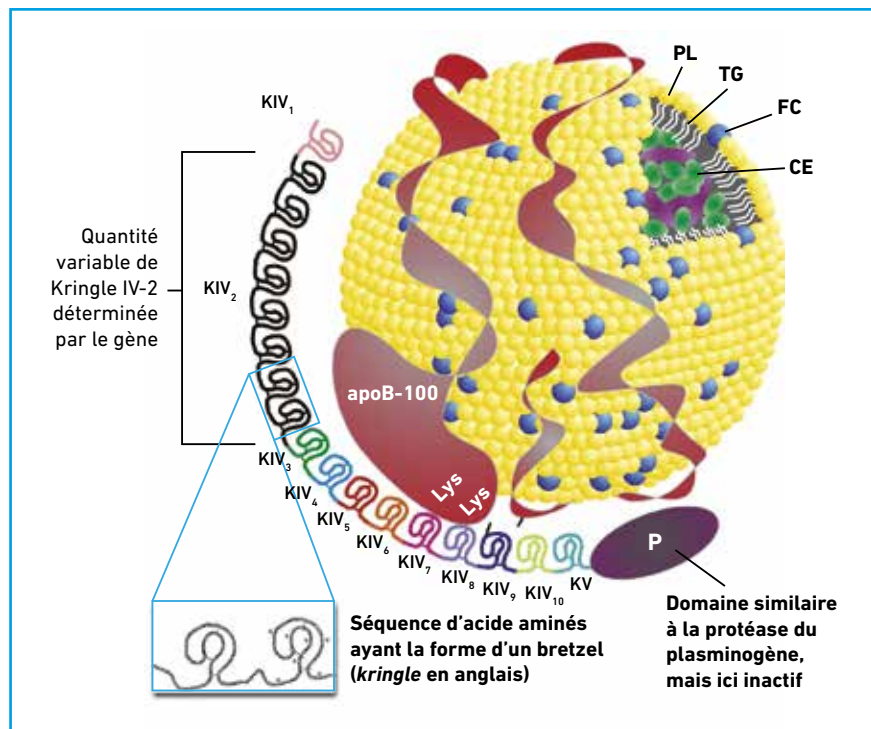


Fig. 1 : Structure de la Lp(a). Il existe une parenté structurale entre l'apoprotéine (a) et le plasminogène liée au domaine Kringle IV et V. L'activité intrinsèque fibrinolytique du plasminogène est diminuée par le Kringle IV de la Lp(a). C'est ainsi que la Lp(a) a des propriétés thrombotiques.

élevé de Lp(a). La chaîne de Kringle IV-2 peut varier de 2 à 40, traduisant donc une forte variabilité interindividuelle du taux de Lp(a) (**fig. 2**).

Le gène de la Lp(a) est exprimé essentiellement dans le foie où l'apo(a) est produite. La régulation de son expression reste mal connue mais fait intervenir :

- des facteurs de transcription tels que HNF1 α , HNF4 α et les hormones sexuelles ;
- des facteurs limitant sa transcription tels que les acides biliaires *via* le *Farnesoid X Receptor* (FXR), ce qui pourrait à terme avoir des implications thérapeutiques.

Il existe d'importantes variations ethniques liées au déterminisme génétique du polymorphisme de taille du Kringle IV-2.

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la concentration sérique de la Lp(a) liée au polymorphisme génétique important du gène contrôlant sa

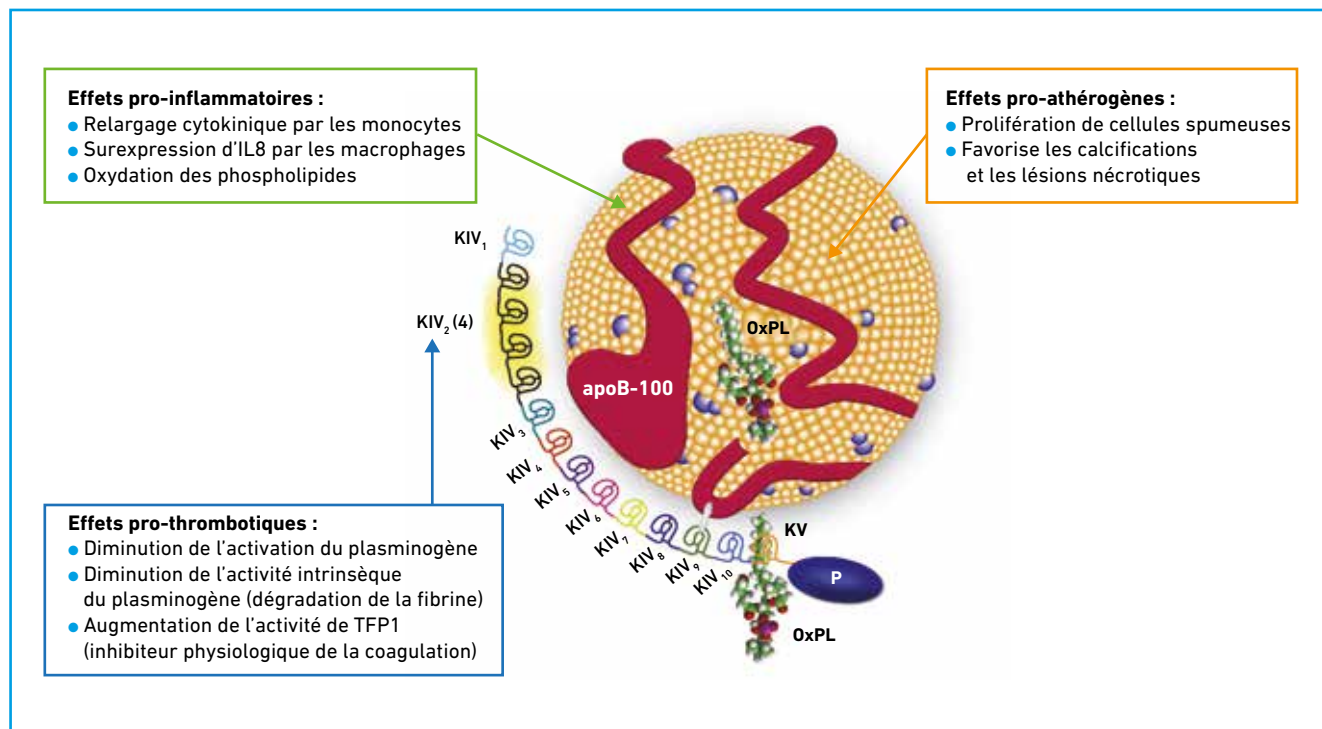


Fig. 2 : Mécanisme de la pathogénicité de la Lp(a). D'après [11].

ASSOCIÉS POUR GAGNER



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

1^{re} association fixe* Rosuvastatine - Ezétimibe

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



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

Liste I / Agréé collectivités.

Remboursement Sécurité Sociale 65 %

* AMM en date du 2 Septembre 2014.



Revue générale

synthèse. Ce polymorphisme est responsable d'environ 50 % de la variation interindividuelle du taux de Lp(a).

Il faudra donc retenir que cette concentration est peu influencée par les facteurs environnementaux et, au contraire, fortement corrélée de façon inverse à la taille d'isoformes de l'apo(a), elle-même liée au polymorphisme génétique du gène de la Lp(a) (**fig. 2**). La concentration de Lp(a) n'a donc besoin de se doser qu'une seule fois car celle-ci est déterminée génétiquement.

■ Comment doser la Lp(a) ?

Le taux sanguin de Lp(a) est soumis à une grande variabilité de mesures du fait du polymorphisme du KIV-2. Cette variabilité rend les techniques de dosage habituelles (ELISA), utilisant un anticorps monoclonal, très aléatoires. Aujourd'hui, la technique de référence est une méthode immunoturbidimétrique améliorée au latex qui mesure la Lp(a) indépendamment de la taille et du nombre de répétitions de Kringle IV-2. Il n'est pas nécessaire de répéter ces dosages car le taux de Lp(a) est stable dans le temps et très peu influencé par les facteurs environnementaux. À noter qu'en raison de leur parenté structurale, des élévations de Lp(a) > 0,50 g/L peuvent être responsables d'une augmentation de plus de 20 % du LDL-c calculée par la formule de Friedewald.

■ Comment interpréter le dosage ?

Des études ont montré que près d'un individu sur 5 avait des concentrations plasmatiques supérieures à 50 mg/dL (> 125 nmol/L en unités de masse) (80^e percentile) et qu'environ un individu sur 4 avait des concentrations plasmatiques supérieures à 32 mg/dL (> 75 nmol/L) (75^e percentile). Un taux est considéré normal s'il est inférieur à 30 mg/dL (< 75 nmol/L).

Le risque cardiovasculaire est élevé quand le taux de Lp(a) se situe entre 30 mg et 50 mg/dL (75-125 nmol/L) et très élevé s'il est supérieur à 50 mg/dL (> 125 nmol/L). Selon la *Framingham Heart Study* aux États-Unis, le 90^e percentile de la Lp(a) est de **39 mg/dL** (139 nmol/L) **chez l'homme** et de **39,5 mg/dL** (141 nmol/L) **chez la femme**. Les sujets afro-américains ont des valeurs un peu plus élevées que les sujets caucasiens.

■ Chez qui doser la Lp(a) ?

Les recommandations européennes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte publiées en 2016 [3] insistent sur son indication chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé ou intermédiaire :

>>> En prévention primaire chez les sujets avec :

- hypercholestérolémie familiale ;
- score de risque SCORE compris entre 5 et 10 % ;
- histoire familiale de maladie cardiovasculaire prématurée ou d'élévation de la Lp(a).

>>> En prévention secondaire en cas de :

- maladie cardiovasculaire précoce ;
- récurrence d'événement cardiovasculaire sous une posologie optimale de statine.

Le dosage de la Lp(a) apparaît donc comme un outil utile de stratification du risque en prévention primaire et d'explication d'un surcroît de risque en prévention secondaire.

■ Pathogénie de la Lp(a)

La structure très particulière de la Lp(a) lui confère des propriétés (**fig. 2**) :
– athérogènes : *via* la particule de LDL, capable d'initier le processus athéromateux en favorisant la formation de cellules spumeuses, la production de radicaux oxygénés par les monocytes et la prolifération des cellules musculaires lisses ;

– thrombogènes : l'apo(a) présente d'importantes homologies de structure avec le plasminogène, précurseur de la plasmine, l'enzyme protéolytique responsable de la dissolution du caillot. La Lp(a) entre donc en compétition avec le plasminogène, inhibant son activation en plasmine par le *tissu plasminogen activator* (t-PA), l'urokinase ou la streptokinase, favorisant ainsi la thrombose en empêchant l'activation de la fibrinolyse. Ce phénomène est d'autant plus marqué que les isoformes d'apo(a) sont de petite taille et donc la concentration de Lp(a) est élevée ;

– pro-inflammatoires : *via* la particule de LDL, en induisant une oxydation des phospholipides, un relargage cytokinique et une surexpression d'interleukine 8 à partir des macrophages.

En pratique, un taux élevé de Lp(a) expose à un surrisque de nombreuses pathologies :

>>> **Maladies cardiovasculaires** : une méta-analyse et des études génétiques récentes montrent un lien entre l'élévation du taux de Lp(a) et la survenue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral [1, 4-7]. Il existe un risque accru de maladie cardiovasculaire, en particulier de maladie coronaire de + 60 % quand on compare les patients du premier et du dernier tertile de Lp(a) après ajustement pour les facteurs de risque coronaire traditionnels dans une étude prospective [8]. La dernière méta-analyse publiée en 2018 [2] – incluant plus de 27 000 sujets dans 7 essais randomisés évaluant l'efficacité des statines – retrouve un *hazard ratio* (HR) après ajustement à l'entrée dans l'étude augmenté de façon linéaire en fonction du taux de Lp(a) : HR Lp(a) 15 – < 30 mg/dL, 30 – < 50 mg/dL et ≥ 50 mg/dL de 1,04 (IC 95 % : 0,91-1,20), 1,13 (IC 95 % : 1,02-1,25) et 1,36 (IC 95 % : 1,11-1,66), respectivement.

On retrouve fréquemment une Lp(a) élevée chez des patients ayant une

maladie coronaire précoce (18,6 % et 12,7 % n'ont aucune dyslipidémie) [9]. La Lp(a) est aussi associée à un surrisque d'angor instable, de complexité de l'atteinte artérielle coronaire et de décès cardiaque [10].

Une augmentation génétique du taux de Lp(a) – polymorphisme du génotype de la taille de lipoprotéine (a) kringle IV type 2 (KIV-2) – est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde (HR : 1,22 ; IC 95 % : 1,09-1,37), suggérant un effet causal entre l'élévation de la Lp(a) et le risque d'infarctus du myocarde [5].

>>> Calcifications et sténose aortique : le degré de sténose aortique est corrélé à la quantité de phospholipides oxydés qui se lient à l'apoB de la Lp(a). Un taux élevé de Lp(a) accélère l'évolution naturelle de la sténose aortique, la progression est deux fois plus rapide [11, 12]. De plus en plus d'études montrent le lien important entre le taux de Lp(a) et la survenue mais aussi l'aggravation de la sténose aortique. Récemment, une étude a montré que le taux de Lp(a) et des phospholipides oxydés (oxPL) était associé à une progression plus sévère de la sténose aortique (mesures du score calcique valvulaire répétées) [13]. Cela ouvre la voie à des essais interventionnels pour évaluer si la baisse de la Lp(a) et/ou des oxPL est associée à une régression de la sténose valvulaire aortique [13]. Enfin, une étude canadienne récente montre le lien génétique – score génétique sur trois variants Lp(a) – qui existe entre un taux élevé de Lp(a) et une sténose valvulaire aortique (score calcique valvulaire aortique), soulignant l'intérêt potentiel d'une cascade génétique de mesure de la Lp(a) dans des familles à risque.

>>> Diabète : de nombreuses publications ont tenté d'évaluer le lien entre le taux de Lp(a) et la survenue d'un diabète mais aboutissent à des résultats contradictoires. Des publications récentes suggèrent un lien entre un taux bas de Lp(a) et le risque de développer un diabète de type 2 [14].

>>> Maladie veineuse thromboembolique : il n'existe pas d'étude clinique randomisée retrouvant un lien entre le taux de Lp(a) et la survenue de maladie thromboembolique veineuse. Cependant, la parenté de structure de l'apo(a) avec le plasminogène interroge logiquement sur son rôle éventuel sur la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Une méta-analyse de huit études montre une relation significative entre la concentration de Lp(a) et le premier accident thromboembolique veineux mais également avec les accidents ischémiques cérébraux et les thromboses du sinus caverneux qui restent très rares [15].

>>> Enfin, chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF), les concentrations plasmatiques de Lp(a) sont deux à trois fois plus élevées. Les statines, qui réduisent drastiquement le LDL-c circulant, n'ont pas d'impact sur la Lp(a) voire même l'augmentent. Il est nécessaire de doser la Lp(a) chez tous les patients HF homozygotes (HoF) et hétérozygotes (HeF). En effet, l'élévation de la Lp(a) chez les patients HF majeure aussi le risque coronaire et le risque de sténose aortique indépendamment du niveau de LDL-c déjà très élevé chez ces patients.

Quelles pistes thérapeutiques ? (tableau I)

La Lp(a) suscite un nouvel intérêt diagnostique en raison du développement récent de nouvelles molécules capables de réduire la concentration plasmatique

de la Lp(a) et donc potentiellement le risque athérothrombotique.

1. Impact des traitements déjà existants sur la Lp(a) [11]

>>> L'acide nicotinique (dérivé de la vitamine B) a longtemps été utilisé pour réduire le taux plasmatique de Lp(a), d'autant plus qu'il réduisait le taux de LDL-c et de triglycérides et augmentait le taux de HDL-c. La réduction de LDL-c était d'environ 20 %. Ce médicament a été retiré du marché en France suite à deux études interventionnelles négatives (AIM-HIGH et THRIVE II) et en raison d'une mauvaise tolérance clinique (*flushes* cutanés).

>>> Les inhibiteurs de la CETP : ils diminuent le taux de Lp(a) de 20-40 % et augmentent le HDL circulant. Néanmoins, certaines molécules testées ont dû être arrêtées précocement compte tenu de l'absence d'efficacité clinique.

>>> Le lomitapide : il possède l'AMM dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote ; il réduit la concentration de LDL-c de 46 % mais également celle de la Lp(a) de 16 %.

>>> Les estrogènes : la Lp(a) augmente chez la femme en carence estrogénique, notamment ménopausée. L'estrogénothérapie réduit cette augmentation mais son bénéfice clinique reste très discuté.

>>> Les inhibiteurs de PCSK9 : ils réduisent de plus de 50 % le taux de

Nom de la molécule	Effet sur le taux circulant en Lp(a)
Statines	+ 10 à 20 %
Acide nicotinique (vitamine B3)	-20 à 30 %
Inhibiteur de la CETP	-20 à 30 %
Anti-PCSK9	-20 à 30 %
LDL-aphérèse	-35 %
Nucléotide antisens (ONAS)	-70 à 90 %

Tableau I : Effet des traitements hypolipémiants sur le taux circulant de Lp(a). D'après [11].

Revue générale

LDL-c. En France, l'AMM est restreinte aux sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote susceptibles de bénéficier d'une LDL-aphérèse. Deux molécules sont disponibles actuellement sur le marché : l'alirocumab et l'évolucumab, biothérapies injectables mensuellement ou tous les 15 jours. Il est important de noter que ces deux inhibiteurs réduisent également de 20 à 30 % le taux de Lp(a). Cette diminution n'est pas corrélée au taux de LDL-c, suggérant l'implication d'autres voies cataboliques.

>>> La LDL-aphérèse : c'est une dialyse du LDL et de la Lp(a) permettant une réduction de 50 à 70 % du taux de Lp(a). C'est une technique contraignante mais qui a prouvé son efficacité.

2. Nouveaux traitements

>>> Les oligonucléotides antisens (ONAS)

Ces molécules se lient à l'ARN messenger codant pour l'apo(a) ou l'apoB.

Le mipomersen (anti-apoB) n'est actuellement pas commercialisé en France et n'est indiqué que chez les patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Il réduit de manière significative (25 à 30 %) le taux de Lp(a).

De nouvelles molécules en développement se liant à l'ARN messenger de l'apo(a) (anti-apoA) diminuent de manière spectaculaire le taux de Lp(a) (-70 à -90 %). Elles représentent une sérieuse piste thérapeutique. Des études en phase II-III ont démarré. Ces nouvelles molécules pourraient apporter un bénéfice cardiovasculaire chez des patients ayant un taux de Lp(a) élevé et très élevé. Beaucoup de questions restent, bien sûr, en suspens : pour quels patients ? en prévention primaire et/ou secondaire ? quel niveau de Lp(a) ? Nous espérons que les études en cours et futures pourront y répondre.

POINTS FORTS

- La Lp(a) est une lipoprotéine athérogène qui possède des apparentés structuraux proches du plasminogène, ce qui lui confère des propriétés à la fois athérogènes (via le LDL-c) et thrombogènes (l'apo [a]). Elle possède aussi une activité pro-inflammatoire et procalcifiante.
- Le dosage doit être réalisé chez les patients : en prévention primaire en cas d'histoire d'hypercholestérolémie familiale, de score de risque cardiovasculaire > 5 % ou d'histoire familiale d'élévation de la Lp(a) et en prévention secondaire en cas d'événement cardiovasculaire précoce ou de récurrence sous traitement conventionnel à dose maximale.
- L'intérêt de son dosage réside dans le dépistage en pratique cardiologique courante des patients à haut risque cardiovasculaire susceptibles de récurrence d'événement ischémique ou d'événement ischémique prématuré dans des familles à risque. Le dosage de la Lp(a) dans la détection précoce de la sténose aortique reste à déterminer.
- Les oligonucléotides antisens (ONAS) anti-apoA en développement ainsi que les anti-PCSK9 permettent de réduire le taux plasmatique de Lp(a) et doivent apporter des preuves cliniques d'une réduction des événements cardiovasculaires chez les patients à plus haut risque indépendamment de la baisse du LDL-c.

■ Intérêt en pratique clinique

Le dosage de la Lp(a) apparaît donc comme un outil utile pour stratifier le risque cardiovasculaire en prévention primaire et expliquer un surcroît de risque cardiovasculaire chez les patients traités par statines en prévention secondaire.

Le seuil de risque du Lp(a) de 0,50 g/L reste empirique. En effet, seulement 20 % de la population générale a un taux de Lp(a) > 0,50 g/L. Cependant, aucun essai clinique n'a correctement testé l'hypothèse que la réduction de la Lp(a) réduirait l'incidence des événements cardiovasculaires en prévention primaire ou secondaire. Un dépistage généralisé de l'excès de Lp(a) n'est pas indiqué et le traitement de l'excès de Lp(a) ne doit être envisagé que dans des circonstances spécifiques qui restent à déterminer.

L'arrivée récente des inhibiteurs de PCSK9 ou prochaine des ONAS anti-apoA offre la perspective de nouvelles thérapeutiques susceptibles de diminuer significativement la concentration circulante de Lp(a). Elle offre de grands espoirs pour les sujets à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire ayant des antécédents familiaux de maladie coronaire précoce et/ou insuffisamment contrôlés sous traitement conventionnel en prévention secondaire.

Il reste à déterminer une cible thérapeutique quant à la diminution du taux de Lp(a), question au cœur des études actuellement en cours. Pour rappel, **une réduction de 1 g/L de la Lp(a) pourrait produire un effet équivalent à celui d'une diminution de 0,38 g/L de LDL-c sur la réduction des événements CV** [16, 17].

■ Conclusion

La Lp(a) est associée à un surrisque d'événement cardiovasculaire. Un dosage est indiqué en prévention primaire dans un contexte de haut risque cardiovasculaire ou secondaire, en cas de récurrence sous traitement hypolipémiant ou s'il n'existe pas de facteur de risque conventionnel retrouvé.

Longtemps mise de côté en raison de l'absence de thérapeutique, la Lp(a) suscite actuellement un intérêt renouvelé car certains nouveaux traitements permettent de réduire la concentration sérique de façon importante. Il faudra probablement réserver ces traitements onéreux à une certaine population ciblée à haut risque cardiovasculaire, non contrôlée par le traitement dit "conventionnel". Là encore, la détection de ces sujets à très haut risque cardiovasculaire reste un challenge pour la cardiologie préventive.

BIBLIOGRAPHIE

1. NORDESTGAARD BG, CHAPMAN MJ, RAY K *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*, 2010;31:2844-2853.
2. WILLEIT P, RIDKER PM, NESTEL PJ *et al.* Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*, 2018;392:1311-1320.
3. CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016;37:2999-3058.
4. Emerging Risk Factors Collaboration; ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 2009;302:412-423.
5. KAMSTRUP PR, TYBJAERG-HANSEN A, STEFFENSEN R *et al.* Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*, 2009;30:2331-2339.
6. ERQOU S, THOMPSON A, DI ANGELANTONIO E *et al.* Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:2160-2167.
7. CAPOULADE R, CHAN KL, YEANG C *et al.* Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1236-1246.
8. BENNET A, DI ANGELANTONIO E, ERQOU S *et al.* Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med*, 2008;168:598-608.
9. GENEST JJ, MARTIN-MUNLEY SS, McNAMARA JR *et al.* Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*, 1992;85:2025-2033.
10. STUBBS P, SEED M, LANE D *et al.* Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 1998;19:1355-1364.
11. TSIMIKAS S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69: 692-711.
12. KAMSTRUP PR, TYBJAERG-HANSEN A, NORDESTGAARD BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:470-477.
13. ZHENG KH, TSIMIKAS S, PAWADE T *et al.* Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73: 2150-2162.
14. KAMSTRUP PR, NORDESTGAARD BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013;1:220-227.
15. YOUNG G, ALBISETTI M, BONDUÉL M *et al.* Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*, 2008;118:1373-1382.
16. BURGESS S, FERENC BA, STALEY JR *et al.*; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition–Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*, 2018;3:619-627.
17. LAMINA C, KRONENBERG F; Lp(a)-GWAS-Consortium. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*, 2019;4:575-579.

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

I Revues générales

Insuffisance cardiaque à FEVG altérée et remodelage cardiaque : quoi de neuf dans la prise en charge ?

RÉSUMÉ : Le remodelage cardiaque est un élément clé de la progression de l'insuffisance cardiaque, notamment à FEVG altérée. Récemment, le concept de remodelage inverse a été évoqué. Il s'agit de la diminution des volumes VG de plus de 20 % et de l'amélioration de la FEVG obtenue grâce aux traitements. En aucun cas il ne s'agit d'une guérison. Les anomalies génétiques, métaboliques... persistent et l'arrêt des traitements est accompagné d'une nouvelle dégradation.

L'association sacubitril/valsartan a un impact majeur sur le remodelage cardiaque, mais aussi sur les événements cliniques. Une autre nouvelle classe thérapeutique – les inhibiteurs des SGLT2 – a également un effet important sur des critères cliniques et semble avoir un bénéfice sur le remodelage cardiaque.

La diminution de la concentration du NT-proBNP ou une concentration basse de NT-proBNP obtenues sous l'effet du traitement peuvent prédire l'importance du remodelage inverse.



C. MEUNE

Université Sorbonne Paris-Nord,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

On appelle remodelage cardiaque l'ensemble des mécanismes moléculaires, génétiques et cellulaires de l'interstitium qui sont initiés au décours d'une atteinte cardiaque. Ce remodelage ventriculaire est un mécanisme d'adaptation et ses stimuli sont nombreux : neuro-hormonal, surcharge de pression, de volume... Ce remodelage est responsable de changements de taille, de géométrie, de masse mais aussi de fonction ventriculaire gauche, et il est associé à un mauvais pronostic [1].

Si ce concept de remodelage cardiaque a été découvert il y a plusieurs décennies, on a mis en évidence de manière beaucoup plus récente le concept de remodelage inverse [2]. Ce remodelage inverse est l'opposé de ce qui est décrit précédemment, à savoir des changements de forme, de volume et de fonction mais positifs, et l'on définit habituellement le remodelage inverse

par une réduction relative des volumes de 20 % au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée.

On estime que 25 à 45 % des patients pourront présenter des manifestations de remodelage inverse sous traitement médical [3].

Il est extrêmement important de noter qu'il ne s'agit en aucun cas d'une guérison, même si dans certains cas la FEVG est considérablement améliorée, voire normalisée, puisque les anomalies génétiques, métaboliques et de la matrice extracellulaire persistent [3]. Cela a été confirmé par une récente publication du *Lancet* dans laquelle les auteurs démontrent que l'arrêt du traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) après constatation de la normalisation de la FEVG est suivi d'une nouvelle dégradation cardiaque [4].

Très récemment, on a pu individualiser certains facteurs de bon pronostic associés à un plus grand remodelage inverse sous traitement comme l'étiologie non ischémique, la durée moins longue de l'IC, l'absence de fibrose extensive documentée à l'IRM et une concentration de différents marqueurs de souffrance cardiaque plus faibles [2].

Importance pronostique du remodelage inverse

Si l'existence d'un remodelage a une valeur pronostique extrêmement péjorative au cours de l'IC à FEVG altérée, plusieurs études ont démontré que l'existence d'un remodelage inverse avait une valeur pronostique positive importante. Ainsi Kramer *et al.* ont publié en 2010 une méta-analyse de 86 études portant sur 25 traitements [5]. Ils ont montré que, selon les études et les traitements considérés, il pouvait y avoir un remodelage inverse, il pouvait ne pas y avoir de variation significative des volumes ni de la FEVG et, dans certains cas, le remodelage délétère pouvait se poursuivre.

Fait important, lorsqu'il y avait du remodelage, il n'y avait bien évidemment aucun bénéfice clinique voire un effet délétère des traitements étudiés.

Lorsqu'il n'y avait pas de remodelage, la majorité des études étaient négatives et ne démontraient pas de bénéfice clinique.

Enfin, lorsqu'un remodelage inverse était mis en évidence, que ce soit sur les volumes et/ou la FEVG, l'étude était positive avec un bénéfice du traitement étudié par rapport au placebo ou au comparateur [5].

Impact des nouveaux traitements sur le remodelage cardiaque

Si on veut étudier l'impact des nouveaux traitements sur le remodelage cardiaque,

deux solutions s'offrent à nous : soit étudier le bénéfice clinique et postuler qu'il est vraisemblablement associé à un remodelage cardiaque inverse, soit l'étudier de manière plus spécifique.

Concernant l'efficacité des traitements, et plus précisément des nouveaux traitements, on peut considérer que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), les bêta-bloquants, voire les antagonistes des minéralostéroïdes (ARM), font partie des traitements les plus anciens, contrairement à l'association sacubitril/valsartan et aux inhibiteurs du co-transport sodium-glucose (inhibiteurs des SGLT2). Ces inhibiteurs du SGLT2 sont en fait une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux ayant démontré un bénéfice sur la survenue d'insuffisance cardiaque, mais aussi comme traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée [6-8].

Dans un article récent publié dans le *Lancet*, les auteurs ont modélisé l'impact des traitements de l'IC dits "modernes" à partir de trois études : EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF et DAPA-HF [6, 9-11]. En additionnant les effectifs inclus dans ces études, on obtient un peu plus de 15 000 patients. Les auteurs ont comparé l'effet des traitements dits "modernes" – soit l'association sacubitril/valsartan, bêtabloquant, ARM, inhibiteurs des SGLT2 – versus le traitement plus classique ne comprenant que l'association IEC/bêtabloquants. Les résultats de cette modélisation sont extrêmement impressionnants puisque l'association de traitements dits récents est associée à une réduction du critère composite décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 62 %, des seuls décès cardiovasculaires de 50 %, de la mortalité totale de 47 % et du nombre d'admissions pour insuffisance cardiaque décompensée de 68 % [11]. Si l'on examine les résultats en fonction de la durée de survie sans événement, les traitements récents seraient associés à un

bénéfice qui varie pour la survie sans événement entre 2,7 et 8,3 ans et entre 1,4 et 6,3 ans de survie comparativement à un traitement conventionnel [11]. Bien sûr, il ne s'agit que d'un modèle mathématique et l'effet cumulatif sur l'espérance de vie de ces classes reste à démontrer.

Concernant les classes récentes et le remodelage de manière plus spécifique, nous disposons de plusieurs études :

>>> Pour l'association sacubitril/valsartan, l'étude PROVE-IT est une étude ouverte qui a inclus des patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée (FEVG < 40 %), en classe II à IV avec une indication à l'association sacubitril/valsartan et suivis pendant 52 semaines [12]. Près de 800 patients ont été inclus dont 45 % étaient diabétiques, 10 % naifs de tout traitement. L'introduction du traitement par sacubitril/valsartan a permis, d'après les auteurs, une baisse rapide (dès les 2 premières semaines) puis soutenue sur la durée de l'étude d'un an du NT-proBNP, un marqueur bien connu d'insuffisance cardiaque et de remodelage. Les auteurs ont également démontré une corrélation entre la diminution de la concentration de NT-proBNP obtenue et la diminution du volume télédiastolique ventriculaire gauche ($R = 0,320$) et du volume télésystolique ventriculaire gauche ($R = 0,405$), ainsi que l'amélioration de la FEVG ($R = -0,381$) et du volume de l'oreillette gauche ($R = 0,263$) [12].

Ce bénéfice mis en évidence sur le remodelage cardiaque s'explique tout à fait par le mécanisme d'action du médicament sacubitril/valsartan :

- le valsartan, en inhibant le récepteur de type 1 à l'angiotensine II, va permettre l'activation de nombreuses voies de signalisation ;
- le sacubitril, par l'inhibition de l'endopeptidase neutre, va activer ou réprimer certaines voies de signalisation. Or, plusieurs de ces voies de signalisation sont communes aux deux mécanismes d'action et ont un effet démontré sur le remodelage cardiaque [13].

Revue générale

>>> Pour les iSGLT2, il existe moins de données, et celles-ci sont plus récentes et parfois contradictoires. Dans une première étude menée chez 56 patients seulement, diabétiques et insuffisants cardiaques à FEVG altérée, la dapagliflozine par rapport au placebo n'avait pas entraîné de modification des volumes télésystoliques VG ou télédiaistoliques VG [14]. Au contraire, dans une étude récente menée chez des patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée et diabétiques ou prédiabétiques ayant inclus 105 patients randomisés empagliflozine *versus* placebo, l'empagliflozine a permis une réduction du volume télédiaistolique et télésystolique VG, réduit de manière significative le NT-proBNP sans différence sur la contractilité [15].

Comment identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un remodelage positif ?

Outre les facteurs associés à une plus grande probabilité de survenue d'un remodelage inverse, plusieurs études ont montré que la mesure de concentration des biomarqueurs, et notamment des peptides natriurétiques, pouvait permettre de prédire la survenue de remodelage inverse sous traitement. Compte tenu des interférences entre le traitement sacubitril/valsartan et la concentration de BNP, celle-ci augmentant sous l'effet du médicament et contrastant avec l'effet clinique, alors que la concentration de NT-proBNP n'est pas affectée par un effet direct de l'association sacubitril/valsartan, la mesure du NT-proBNP semble plus pertinente dans cette indication [10].

L'étude GUIDE-IT, qui étudiait une stratégie d'optimisation du traitement pharmacologique basée sur la concentration du NT-proBNP, nous a apporté plusieurs informations [12]. Tout d'abord, ce sont les patients chez lesquels la diminution du NT-proBNP obtenue lors de l'optimisation thérapeutique est la plus importante qui auront le plus de remodelage inverse.

Ainsi, les auteurs comparaient des réductions de $-1\,000$ pg/mL *versus* $-2\,000$, $-3\,000$ ou $-4\,000$ pg/mL et c'est dans le dernier sous-groupe que la réduction des volumes télédiaistoliques et télésystoliques VG était la plus importante, dépassant 30 %, et l'amélioration de la FEVG la plus importante de plus de 10 %.

L'obtention d'une concentration de NT-proBNP inférieure à 1 000 pg/mL sous traitement est également associée dans cette même étude à un remodelage inverse significatif alors qu'il n'est pas observé pour des concentrations de NT-proBNP supérieures à 1 000 pg/mL [12].

Conclusion

Le remodelage cardiaque est un élément clé de la progression de l'insuffisance cardiaque. Le remodelage inverse est possible ; il est associé à un pronostic favorable. L'association sacubitril/valsartan a un impact majeur sur le remodelage cardiaque, mais aussi sur les événements cliniques. Une autre nouvelle classe thérapeutique, les inhi-

POINTS FORTS

- Le remodelage inverse est l'opposé du remodelage. Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, il s'agit de la diminution des volumes ventriculaires, auriculaires et de l'amélioration de la FEVG.
- Le remodelage inverse est associé à un bénéfice clinique net.
- L'association sacubitril/valsartan augmente significativement le remodelage inverse.
- Les inhibiteurs des SGLT2 sont des antidiabétiques oraux qui ont démontré une efficacité comme traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée chez les patients diabétiques ou non diabétiques.
- Une concentration de NT-proBNP basse et/ou sa forte diminution sous l'effet du traitement prédisent la survenue de remodelage inverse.

biteurs des SGLT2, a également un effet important sur des critères cliniques et semble avoir un bénéfice sur le remodelage cardiaque. La concentration de NT-proBNP et sa diminution, obtenues sous traitement, peuvent prédire l'importance du remodelage inverse.

BIBLIOGRAPHIE

1. COHN JN, FERRARI R, SHARPE N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35:569-582.
2. AIMO A, GAGGIN HK, BARISON A *et al.* Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2019;7:782-794.
3. KIM GH, URIEL N, BURKHOF D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2018; 15:83-96.
4. HALLIDAY BP, WASSALL R, LOTA AS *et al.* Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet*, 2019;393:61-73.

5. KRAMER DG, TRIKALINOS TA, KENT DM *et al.* Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:392-406.
6. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
7. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019;381: 1995-2008.
8. ZELNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
9. ZANNAD F, McMURRAY JJV, KRUM H *et al.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*, 2011;364:11-21.
10. McMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS *et al.*; Paradigm-Hf Investigators, Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004.
11. VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, JHUND PS *et al.* Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*, 2020;396:121-128.
12. JANUZZI JL, PRESCOTT MF, BUTLER J *et al.* for the PROVE-HF Investigators. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, 2019;322:1-11.
13. IBORRA-EGEA O, GÁLVEZ-MONTÓN C, ROURAS *et al.* Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl*, 2017;3:12.
14. SINGH JSS, MORDI IR, VICKNESON K *et al.* Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care*, 2020;43: 1356-1359.
15. LEE MMY, BROOKSBANK KJM, WETHERALL K *et al.* Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*, 2020;CIRCULATIONAHA.120.052186.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants :
Novartis (orateur), Biomérieux (consultant),
Astra Zeneca (orateur).

I Revues générales

Comment identifier une syncope dangereuse ?

RÉSUMÉ : Le diagnostic d'une syncope est basé sur un bilan initial précis comportant un interrogatoire, un examen clinique, un ECG et éventuellement un bilan biologique. Ce bilan permet de déterminer le niveau de risque du patient et la nécessité d'une hospitalisation pour permettre une prise en charge rapide et adéquate en cas de risque élevé. En l'absence de diagnostic, l'implantation d'un moniteur ECG avec télésurveillance permet d'obtenir un complément d'information.



J. MANSOURATI
Département de Cardiologie,
CHU de BREST.

Même chez des sujets en bonne santé apparente, la syncope peut être le premier symptôme d'une pathologie cardiaque grave pouvant se compliquer d'une mort subite. Il est donc crucial d'identifier, parmi les sujets se présentant pour une syncope, aux urgences ou en consultation, ceux qui sont à haut risque, afin d'organiser rapidement un bilan étiologique de leur syncope et de mettre en route le traitement adéquat. Le bon sens clinique à l'accueil du patient est souvent bien plus performant pour identifier les sujets à haut risque que l'évaluation d'un score de stratification du risque dans cette pathologie [1].

Les recommandations 2017 de l'American College of Cardiology [2] et 2018 de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) [3] ont apporté de nouvelles mises à jour de la prise en charge de la syncope. L'accent est particulièrement mis sur l'évaluation du risque du patient à son arrivée aux urgences ou en consultation et sur le mode de prise en charge ultérieure en fonction de l'estimation de ce risque. Aux différentes étapes de l'interrogatoire et de l'examen clinique, certains éléments permettront de suspecter une syncope "dangereuse" ou à haut risque. Devant cette situation, une

hospitalisation est recommandée afin de compléter le bilan étiologique et traiter le patient au plus vite.

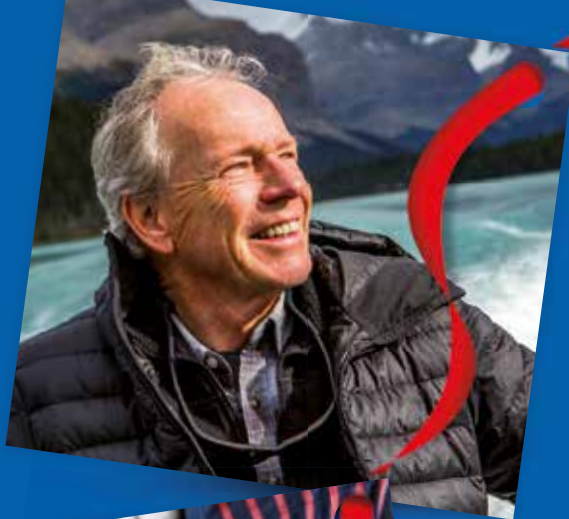
À l'interrogatoire du patient et de son entourage témoin de la syncope

>>> Dans les antécédents du patient :

- une histoire ancienne de syncopes récidivantes est plutôt en faveur de syncopes réflexes bénignes. L'absence de cardiopathie sous-jacente (y compris l'absence d'anomalie ECG) est plutôt de bon pronostic ;
- la présence d'une cardiopathie connue ou d'une coronaropathie par contre est un facteur de risque majeur qui nécessitera d'aller plus loin dans les investigations qui seront orientées par la pathologie suspectée.

>>> La description de la syncope est aussi un élément primordial dans l'évaluation du risque du patient. Si le patient ne peut décrire les circonstances de survenue, l'entourage ou les témoins présents permettront d'avoir des indications utiles pour en évaluer éventuellement le risque. Parmi les éléments considérés à haut risque à l'interrogatoire, on peut donc retenir :

UN PROFIL COMMUN



L'efficacité de l'association **diurétique** + **inhibiteur calcique**
en **1 comprimé par jour**.

NATRIXAM[®]

Indapamide 1,5 mg / Amlodipine 5 mg/10 mg

1^{RE} ASSOCIATION FIXE : ■ DIURÉTIQUE ■ INHIBITEUR CALCIQUE

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution,
chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.
Il est recommandé de proposer des mesures hygiénodiététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic
d'hypertension artérielle.

Pour une information complète sur NATRIXAM[®], consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données
publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Liste I / Agréé collectivités. Remb. Sec. Soc. 65 %



Revue générale

● Éléments majeurs :

- l'apparition récente d'une gêne thoracique pouvant faire suspecter une coronaropathie, de dyspnée pouvant annoncer une cardiomyopathie, un trouble du rythme ou de la conduction, de douleur abdominale ou de céphalée...;
- une syncope survenant à l'effort, faisant suspecter une pathologie cardiaque obstructive, une coronaropathie ou un trouble du rythme catécholergique, ou en position allongée écartant une pathologie réflexe positionnelle;
- la survenue brutale de palpitations immédiatement suivies de la syncope évoque un trouble du rythme mal toléré hémodynamiquement.

● Éléments mineurs (ou majeurs en présence d'une cardiopathie ou d'un ECG pathologique) :

- les symptômes survenant sans prodromes, témoignant de la brutalité de l'événement;
- un antécédent familial de mort subite à un âge précoce évoquant une anomalie héréditaire : cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique ou trouble du rythme héréditaire;
- une syncope survenant en position assise plutôt en rapport avec un trouble du rythme ou de la conduction qu'une syncope réflexe (sauf en période post-prandiale chez un sujet âgé).

■ À l'examen clinique et à l'ECG

>>> L'examen clinique doit comporter une auscultation cardiaque, la recherche de signes d'athérosclérose périphérique, des signes d'insuffisance cardiaque, tout signe physique pouvant accompagner une cardiopathie congénitale ou héréditaire, une asymétrie tensionnelle, une hypotension orthostatique et une hypersensibilité sino-carotidienne.

>>> À l'ECG, toute anomalie doit être considérée et évaluée en fonction de l'âge et de l'ethnie du patient. Le tracé doit être analysé minutieusement. Les modifications suspectes de la repolarisation en

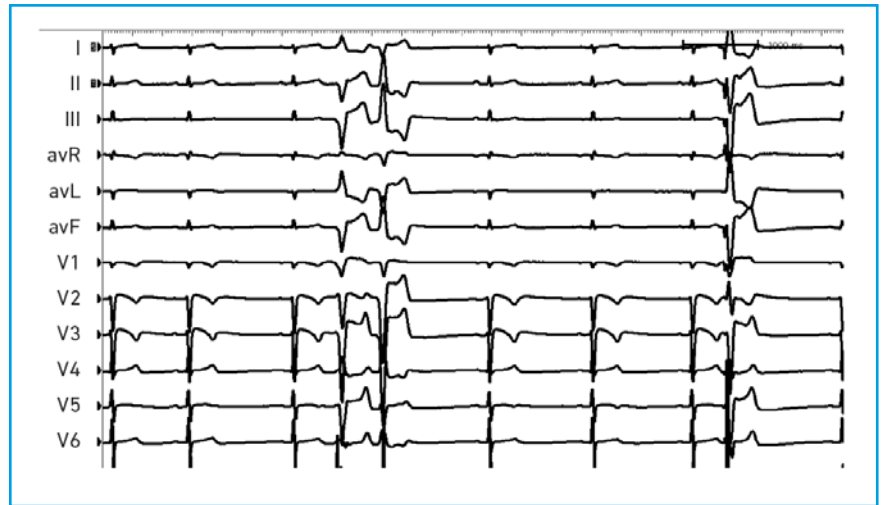


Fig. 1 : Dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) avec une onde T négative en V2, V3 et des extrasystoles de type retard gauche avec deux morphologies différentes chez un jeune footballeur de 21 ans présentant des syncopes.

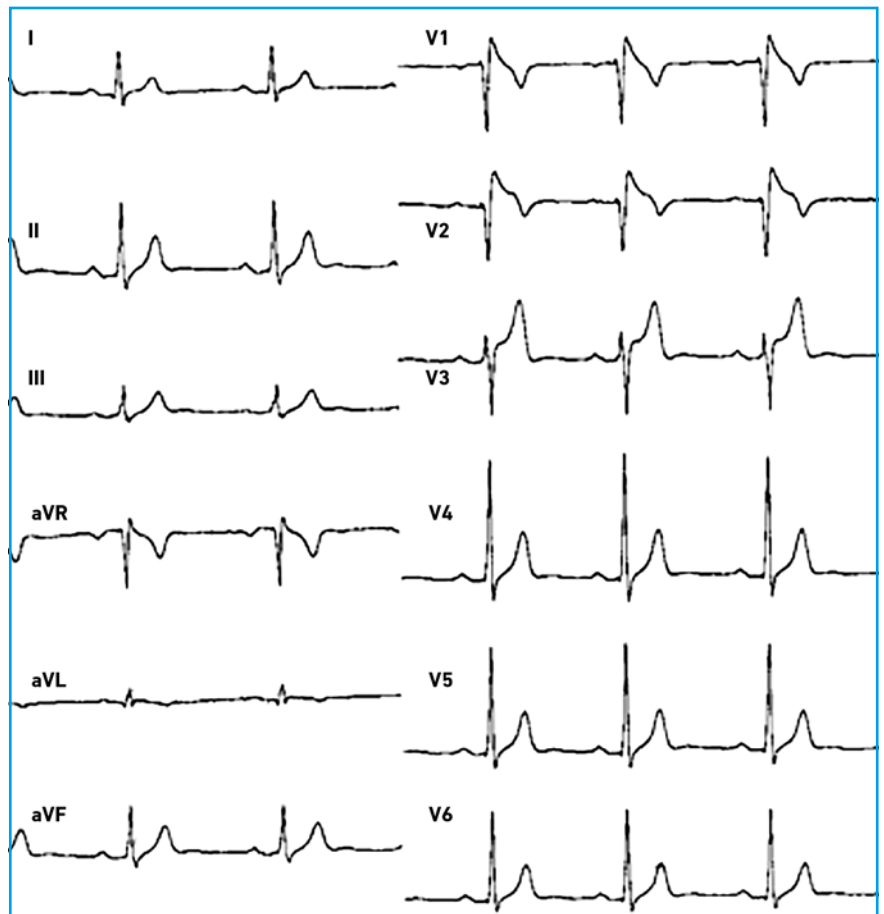


Fig. 2 : Syndrome de Brugada découvert après une syncope responsable d'un accident de la voie publique chez un patient de 34 ans.

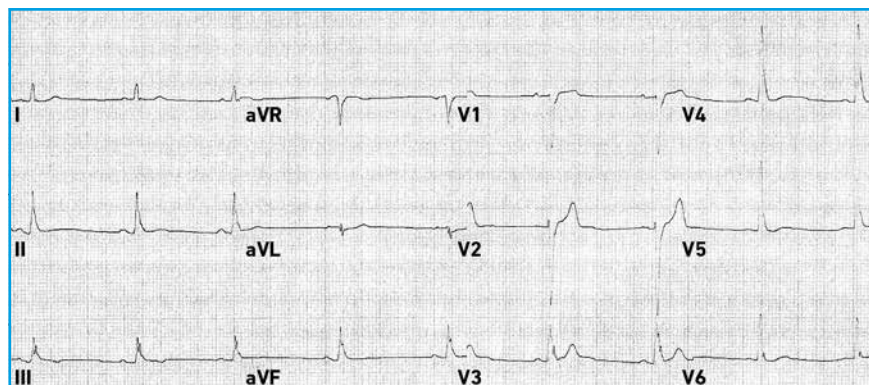


Fig. 3 : Repolarisation précoce chez un jeune de 20 ans qui a présenté une mort subite quelques mois plus tard.

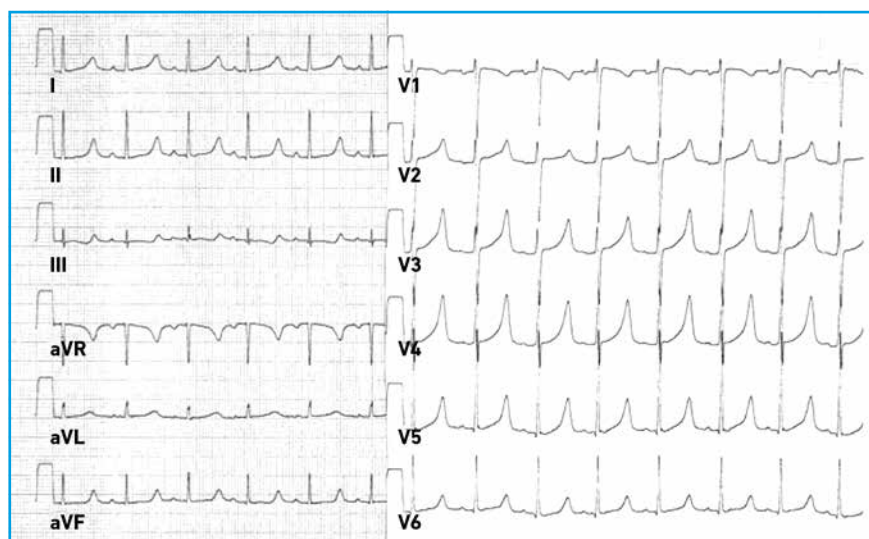


Fig. 4 : QT long nécessitant un traitement bêtabloqueur et une enquête familiale.

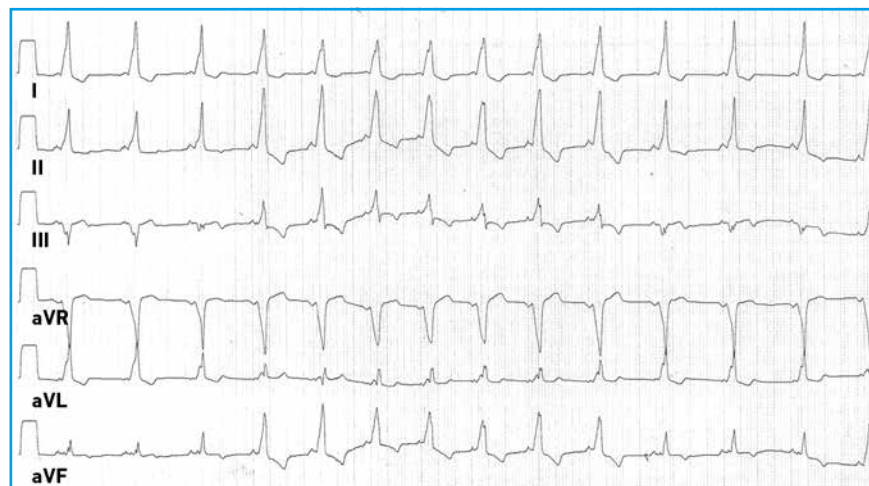


Fig. 5 : Dérivations périphériques d'un ECG montrant deux voies accessoires en fonction de la fréquence. Cette anomalie nécessite une exploration et, le cas échéant, une ablation par radiofréquence.

faveur d'une ischémie myocardique, les troubles de la repolarisation dans les précordiales droites en faveur d'une dysplasie arythmogène du ventricule droit (**fig. 1**), les bradycardies inexpliquées, les pauses sinusales de plus de 3 secondes, les blocs auriculo-ventriculaires, les blocs de branche et autres troubles conductifs intraventriculaires, les troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires, les signes d'hypertrophie ventriculaire, les dysfonctionnements de stimulateurs ou de défibrillateurs cardiaques, le syndrome de Brugada (**fig. 2**), la repolarisation précoce (**fig. 3**), les QT longs (**fig. 4**) et les QT courts, la présence d'une voie accessoire (**fig. 5**) sont tous des signes qui nécessitent soit d'aller directement au traitement, soit de réaliser des examens complémentaires évaluant la gravité du terrain. Dans certains cas, une enquête familiale peut s'avérer nécessaire comme dans le cas d'une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée ou d'une canalopathie héréditaire (syndrome de Brugada, repolarisation précoce, QT long...).

■ Un bilan biologique

En dehors d'un bilan minimum d'anémie (NFS), de dyskaliémie (ionogramme sanguin) ou de dysthyroïdie (TSH), les D-dimères peuvent être demandés en cas de suspicion d'embolie pulmonaire.

Les biomarqueurs témoins d'une souffrance myocardique ou d'une insuffisance cardiaque comme la troponine ou le BNP pourraient être utiles dans le diagnostic d'une syncope d'origine cardiaque mais leur place précise dans le diagnostic d'une syncope n'est pas encore bien établie. Deux scores [4, 5], en particulier chez le sujet âgé, semblent apporter une aide dans la stratification du risque mais il n'y a pas de recommandation précise pour le moment sur l'utilisation de ces marqueurs en routine. Des études à grande échelle permettront de préciser leur place dans le diagnostic d'une syncope d'origine cardiaque et dans la stratification du risque du patient.

Revue générale

POINTS FORTS

Éléments orientant un patient à haut risque vers une hospitalisation ou vers un centre spécialisé dans la prise en charge des syncopes :

- Cardiopathie connue.
- Pathologie chronique sévère.
- Syncope à l'effort.
- Syncope en position couchée ou assise.
- Syncope sans prodrome.
- Palpitations au moment de la syncope.
- Bradycardie sinusale ou bloc sino-atrial inappropriés.
- Suspicion d'un dysfonctionnement ou d'un traitement inapproprié d'un dispositif implantable.
- Préexcitation à l'ECG.
- Tachycardie supraventriculaire ou fibrillation atriale.
- ECG suggérant une canalopathie.
- ECG évoquant une dysplasie arythmogène du ventricule droit.

Une fois le bilan initial réalisé, trois situations seront alors possibles :

– **patient à risque faible** : dans cette situation, l'hypothèse la plus probable est celle de la syncope réflexe ou orthostatique. L'hospitalisation n'est pas nécessaire dans ce cas. S'il s'agit d'une première syncope, le bilan peut s'arrêter là. Si le patient est anxieux ou s'il s'agit d'une récurrence, le patient peut être adressé, le cas échéant, vers une unité de syncope ou une consultation spécialisée ;

– **patient à risque intermédiaire** : une hospitalisation est préférable ou un monitoring de 24 heures aux urgences avant son orientation vers une unité de syncope ou une consultation spécialisée. Des examens complémentaires pourront être réalisés en fonction de la première évaluation et des éléments d'orientation ;

– **patient à haut risque** : l'hospitalisation s'impose dans ce cas pour la suite des examens ou le traitement, en particulier l'implantation d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque, la réalisation d'une coronarographie ou d'autres examens cardiologiques permettant de

préciser le diagnostic et d'évaluer le risque vital.

L'hospitalisation

L'hospitalisation avec au minimum un monitoring du rythme cardiaque et de la pression artérielle pendant 24 heures seront nécessaires pour rechercher un trouble du rythme ou de la conduction qui pourraient récidiver et pour la réalisation d'examens complémentaires qui seront orientés en fonction du diagnostic suspecté : du test d'effort à l'échographie cardiaque, de l'IRM à la coronarographie ou l'exploration électrophysiologique. Tous ces examens ne seront pas réalisés systématiquement mais décidés en fonction de chaque patient. Si, malgré le bilan réalisé, le diagnostic reste négatif, l'implantation d'un moniteur ECG sous-cutané de longue durée pourrait apporter une aide supplémentaire dans l'établissement du diagnostic [6]. La simplification de l'implantation, la qualité des tracés et la possibilité de suivre le patient par télésurveillance rendent son utilisation

plus large. Cela implique tout de même une réactivité rapide à toute alerte reçue lors de la télésurveillance du patient par le centre implanteur pour appliquer le traitement adéquat en temps nécessaire.

Conclusion

Le bilan initial précis d'un patient qui consulte suite à une syncope permettra une première évaluation de son risque. Si celui-ci est élevé, il nécessitera une hospitalisation et un bilan orienté. Si ce bilan reste négatif et que le doute persiste, l'implantation d'un moniteur ECG implantable permettra de poursuivre une télésurveillance du patient pendant plusieurs mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. MANSOURATI J. *Conduite diagnostique devant un patient suspect de syncope*. EMC - AKOS (Traité de Médecine), 2017;12:1-9.
2. BRIGNOLE M, MOYA A, DE LANGE FJ *et al*. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*, 2018;39:1883-1948.
3. SHEN WK, SHELDON RS, BENDITT DG *et al*. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients with Syncope: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:620-663.
4. DU FAY DE LAVALLAZ J, BADERTSCHER P, NESTELBERGER T *et al*. B-Type Natriuretic Peptides and Cardiac Troponins for Diagnosis and Risk-Stratification of Syncope. *Circulation*, 2019;139:2403-2418.
5. PROBST MA, GIBSON T, WEISS RE *et al*. Risk Stratification of Older Adults Who Present to the Emergency Department With Syncope: The FAINT Score. *Ann Emerg Med*, 2020;75:147-158.
6. SOLBIATI M, CASAZZA G, DIPOLA F *et al*. The diagnostic yield of implantable loop recorders in unexplained syncope: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2017;231:170-176.

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

■ Revues générales

TAVI et COVID-19, quelles leçons tirer du parcours de soins du patient ?

RÉSUMÉ : Depuis le début de l'année 2020, la COVID-19 nous oblige à adapter nos pratiques. Lors de la première vague, beaucoup de procédures interventionnelles ont dû être reportées pour libérer du personnel et des lits de soins critiques. Or, les patients ayant un rétrécissement aortique (RA) serré sont d'une part exposés en cas de retard de prise en charge à un risque de décompensation cardiaque et de mort subite, et d'autre part à la survenue d'infection nosocomiale grave à la COVID-19. Il a donc fallu s'adapter à cette pandémie en priorisant les patients en fonction de leurs symptômes et de la sévérité de leur RA.

L'approche "minimaliste", proposée dans notre centre depuis de nombreuses années avec réduction des ressources et des durées de séjour, apparaît comme une solution au risque d'infection nosocomiale et à la diminution des ressources hospitalières en permettant une sortie d'hospitalisation plus rapide.



T. LEVESQUE, C. TRON, H. ELTCHANINOFF, E. DURAND
Normandie Univ, UNIROUEN, U1096, CHU Rouen, Service de Cardiologie, FHU CARNAVAL, ROUEN.

La COVID-19 a profondément bouleversé notre pratique médicale, notamment en cardiologie interventionnelle. En effet, la pandémie a impacté nos ressources humaines et matérielles en anesthésie et en réanimation, mais également dans les autres services réquisitionnés pour accueillir des patients COVID. Lors de la première vague, avec un confinement très strict, seules les urgences étaient assurées et de nombreuses procédures ont été déprogrammées dont les implantations de bioprothèse aortique par voie percutanée (TAVI).

Les patients en attente de TAVI partagent de plus des facteurs de risque de forme grave de COVID-19 (âge, hypertension artérielle, diabète) et doivent donc être particulièrement protégés du virus. La prise en charge de ces patients a donc dû évoluer pour s'adapter aux contraintes liées à la pandémie. Ainsi, il faut d'une part gérer les ressources hospitalières et ne pas exposer nos patients à une infection nosocomiale grave, et d'autre part

ne pas trop retarder le délai d'intervention, au risque d'augmenter la morbi-mortalité en attendant la procédure.

■ Bilan pré-TAVI

Le parcours de soins habituel d'un patient présentant un RA serré et symptomatique impose la réalisation d'un certain nombre d'examens complémentaires avant la planification de sa prise en charge. Habituellement, une coronarographie est réalisée dans le cadre du dépistage systématique de pathologie coronaire associée. Les dossiers des patients sont ensuite discutés en réunion médico-chirurgicale, où la décision d'une prise en charge par chirurgie ou TAVI est décidée. Un scanner cardiaque et vasculaire doit également être réalisé pour évaluer la faisabilité d'un TAVI ainsi que la voie d'abord à privilégier. Les patients, parfois en présence de leur entourage, sont alors vus en consultation d'information pour leur expliquer les modalités, les bénéfices et les risques de la procédure.

Revue générale

En période de COVID, il a fallu modifier le parcours de soins de nos patients pour minimiser les ressources et limiter les risques d'infection nosocomiale. Selon les centres, les réunions médico-chirurgicales ont été maintenues soit en petit comité, soit en visio-conférence, les coronarographies ont parfois été réalisées le jour même du TAVI chez les patients à faible probabilité de maladie coronaire associée, les scanners ont parfois été délocalisés dans des structures moins impactées par le COVID et les consultations d'information ont été réalisées soit par téléphone, soit par visioconférence.

Impact du retard de prise en charge par TAVI et enjeux en période de COVID-19

En 2018, avant l'ère de la COVID-19, Elbaz-Greener *et al.* [1] avaient déjà évalué les conséquences du délai d'attente entre le diagnostic de RA et la réalisation du TAVI. Dans une étude comportant 4 500 patients, la durée médiane entre le diagnostic initial et la réalisation de la procédure était de 80 jours. Pendant cette période d'attente, la mortalité sur liste d'attente était de 2 % et l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque était de 12 %, avec une augmentation croissante du risque en fonction du délai d'attente.

Lors de la première vague de COVID-19 en mars 2020, alors que l'État de New York venait d'ordonner l'annulation des interventions non urgentes, Ro *et al.* [2] retrouvaient un risque d'événement (mortalité et TAVI en urgence) de 10 % à 1 mois chez les patients en attente de TAVI. Malgré la reprise des interventions 1 mois après, ce chiffre s'élevait à 35 % avec 3 décès et 24 TAVI réalisés en urgence. Dans les 3 mois précédant mars 2020, aucun patient en attente de TAVI n'était décédé dans leur centre.

Il est donc évident qu'un report de TAVI occasionne une perte de chance réelle

pour les patients et ne permet pas de résoudre le problème de lits à disposition puisque ces malades présentent un risque important de décompensation et d'hospitalisation. En cette période de COVID-19 et avec les limitations que l'on connaît, comment prioriser les patients ?

Comment prioriser les patients en attente de TAVI ?

Le Collège américain de cardiologie (ACC) recommande une intervention sans report pour les patients qui présentent un rétrécissement aortique très serré (surface aortique $< 0,6 \text{ cm}^2$; gradient moyen aortique $> 60 \text{ mmHg}$), une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) secondaire à la maladie valvulaire, une dyspnée stade 3 ou 4 de la NYHA, un antécédent de syncope ou une hospitalisation pour décompensation cardiaque [3]. Le risque de report pour ces patients est majeur et entraînerait une aggravation du pronostic ainsi que des hospitalisations répétées pour insuffisance cardiaque. Pour les autres patients, c'est-à-dire avec un gradient aortique $< 60 \text{ mmHg}$, une dyspnée stade 1 et 2 de la NYHA, il est plus difficile d'estimer les conséquences d'un report.

En effet, devant les contraintes liées à la pandémie en mars 2020, Ryffel et son équipe [4] ont testé cet algorithme de priorisation des patients. Les RA très serrés (surface $< 0,6 \text{ cm}^2$; gradient moyen $> 60 \text{ mmHg}$; hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 3 mois; symptômes pour des efforts modérés) étaient inclus dans le groupe intervention sans délai, les autres étaient dans le groupe différé. Le critère de jugement principal était un critère composite avec mortalité toute cause, accident vasculaire cérébral, hospitalisation non programmée secondaire à la pathologie valvulaire ou pour insuffisance cardiaque. Sur les 71 patients (46 dans le groupe prise en charge différée et 25 dans le groupe sans délai), le critère de jugement principal

était statistiquement plus important dans le groupe différé (19,6 % contre 0 % ; $p = 0,02$). Même s'il s'agit d'une étude monocentrique sur un faible effectif de patients, cela démontre qu'il n'est pas si simple de prioriser les patients.

Mentias *et al.* [5] proposent, dans le même ordre d'idées, l'algorithme d'adaptation à la COVID-19 suivant (fig. 1).

Le RA est une pathologie avec un développement long et progressif comprenant une phase asymptomatique lors de laquelle le retentissement cardiaque est hétérogène d'un patient à l'autre. En fonction de l'atteinte cardiaque secondaire à la sténose aortique, on peut également estimer le pronostic des patients. Le **tableau 1** reprend les différents stades décrits en 2017 par Généreux *et al.* [6] permettant de classer les patients en 5 groupes de pronostic différent.

Plus récemment, Tastet *et al.* [7] ont étudié de manière prospective le pronostic de patients asymptomatiques atteints d'un rétrécissement aortique modéré à sévère. La mortalité dans cette étude augmentait de 13 % au stade 0 à 58 % pour les stades 3 et 4 au terme du suivi. Même si cette classification a été étudiée à d'autres fins, il est intéressant de pouvoir hiérarchiser la gravité d'un patient en attente de TAVI autrement que par le gradient moyen et les symptômes.

Enfin, rappelons que, quel que soit l'algorithme utilisé, les patients jugés à bas risque et dont l'intervention a été reportée peuvent rapidement passer d'un stade de sévérité à l'autre. Il est donc important de suivre l'évolution des symptômes de ces patients. En effet, en cas d'apparition de symptômes, il semble judicieux d'avancer l'intervention et d'adapter la liste de programmation avant de voir un patient hospitalisé pour insuffisance cardiaque réfractaire ou en état de choc cardiogénique. L'ACC recommande donc d'effectuer un suivi téléphonique et d'adapter les listes de programmation de façon hebdomadaire [3].

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

Prise en charge des hémorragies chez les patients qui prennent un traitement anticoagulant oral

Par F. Delahaye

RECOMMANDATIONS ACC

DOSSIER : ACTUALITÉS DANS LE RA À FEVG PRÉS...

Comment conclure à un rétrécissement aortique paradoxal bas débit-bas gradient à fraction d'éjection préservée?

Une hypercholestérolémie d'allure familiale

Quand et comment évaluer à l'effort un rétrécissement aortique?

BILLET DU MOIS



6 AVRIL 2021

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde. Un peu de géopolitique à propos de l'OMS

Alors que le monde gardait les yeux rivés sur la pandémie de SARS-CoV-2, le 9 décembre 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiait sur son site internet un communiqué rendant compte des 10 premières causes de mortalité dans le monde en 2019. Les maladies cardiovasculaires étaient la première cause de décès avec les cardiopathies ischémiques en première position, responsables de 16% de tous les décès, et les AVC en deuxième position, responsables de 11% de tous les décès.



18 MARS 2021

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques – Partie 2: les gliflozines



10 FÉVRIER 2021

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



18 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

LES COURS
de Réalités
Cardiologiques

ARCHIVES NUMÉROS



LES ÉDITIONS SPÉCIALES



COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO



18 MAI 2015



15 MAI 2015

Cas Clinique 2 – Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



30 AVRIL 2015

Cas clinique 1 – Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

Revue générale

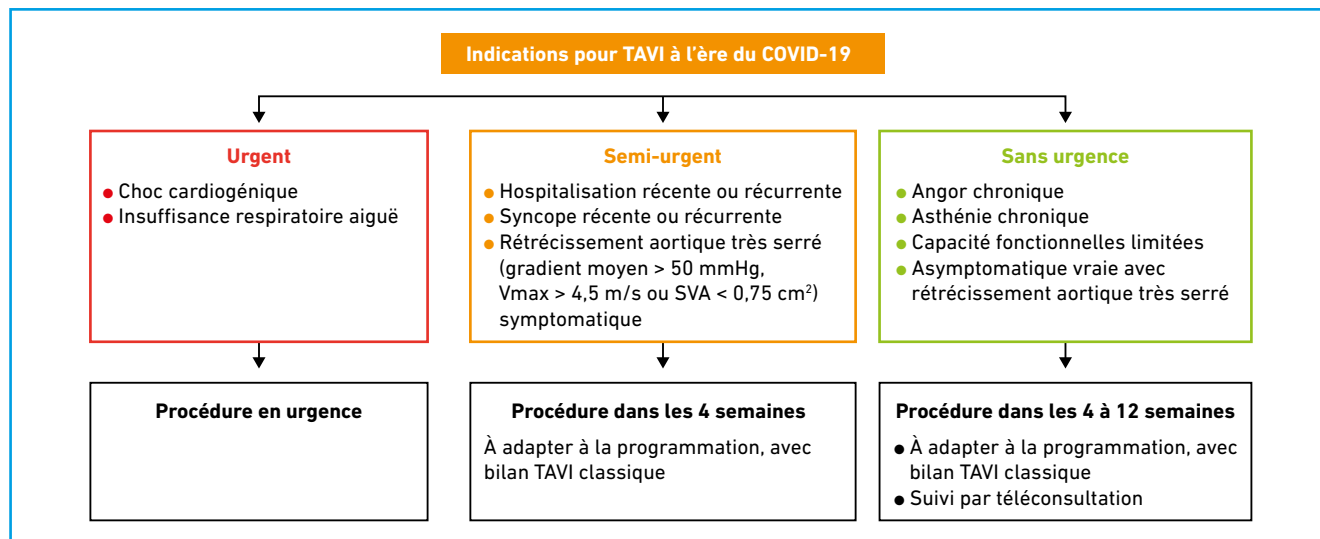


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge du TAVI à l'ère de la COVID-19 (adapté de [5]).

Stades/ critères	STADE 0 Aucun retentissement cardiaque	STADE 1 Retentissement sur le ventricule gauche	STADE 2 Retentissement sur l'oreillette gauche/valve mitrale	STADE 3 Hypertension pulmonaire	STADE 4 Retentissement sur le ventricule droit
Échographie cardiaque		Augmentation de la masse cardiaque ● > 115 g/m ² chez l'homme ● > 95 g/m ² chez la femme E/e' > 14 FEVG < 50%	Volume de l'oreillette gauche ● > 34 mL/m ² Insuffisance mitrale modérée à sévère Fibrillation atriale	Hypertension pulmonaire systolique ● > 60 mmHg Insuffisance tricuspide modérée à sévère	Dysfonction ventriculaire droite modérée à sévère

Tableau 1 : Stades de retentissement cardiaque du rétrécissement aortique (adapté de [6]).

TAVI en période de pandémie : quel est le risque d'infection nosocomiale à la COVID-19 ?

Il existe très peu d'études ayant évalué le risque d'infection à la COVID-19 lors d'une hospitalisation pour réalisation d'un TAVI. Rooijakkers *et al.* [8] rapportent une cohorte monocentrique de 71 patients implantés d'une bioprothèse aortique par voie percutanée entre le 27 février et le 30 juin 2020 aux Pays-Bas. L'âge médian était de 80 ans et 17 patients (24 %) présentaient un RA très serré dont l'intervention ne pouvait être reportée. La durée médiane d'hospitalisation était de 5 jours. Les patients

ne devaient pas présenter de symptôme ni être cas contact avant l'intervention. Sur les 71 patients, 2 patients (3 %) ont contracté une pneumopathie à SARS-CoV-2 et sont morts 2 semaines après la procédure. À cette période, les tests PCR n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des patients et les visites étaient autorisées dans ce centre, ce qui n'est actuellement pas le cas en France.

L'approche minimaliste : la solution ?

Plusieurs études ont déjà démontré la faisabilité et la sécurité d'une approche

minimaliste qui consiste à minimiser les ressources en privilégiant l'anesthésie locale à l'anesthésie générale, à ne pas utiliser d'échographie transœsophagienne, à éviter les voies d'abord centrale veineuse ou artérielle inutiles, les sondes urinaires, et à favoriser un lever précoce et un retour rapide à domicile en l'absence de complication [9, 10].

En réalisant une anesthésie locale, on évite de mobiliser un anesthésiste, un respirateur ainsi qu'une salle de réveil avec des infirmières spécialisées. En plus d'épargner des ressources précieuses, cela limite aussi le nombre d'intervenants en salle d'intervention et

POINTS FORTS

- Les patients en attente de TAVI doivent être priorités en fonction de leur sévérité.
- Les patients avec un rétrécissement aortique très serré (surface < 0,6 cm²; gradient > 60 mmHg), très symptomatique (dyspnée ≥ stade 3, syncope, admission récente pour insuffisance cardiaque) ne devraient pas voir leur procédure reportée.
- Les patients en attente de TAVI doivent être suivis de façon régulière.
- L'approche "minimaliste" est à privilégier en période de pandémie.

donc le risque d'infection nosocomiale au SARS-CoV-2 [11].

De plus, ces mesures permettent de diminuer la durée d'hospitalisation. En effet, la durée moyenne de séjour pour un TAVI en France était de 7 jours en 2015 et varie énormément d'un centre à l'autre [12]. Avec cette approche minimaliste, nous avons démontré qu'une sortie précoce, à domicile, 2-3 jours après la procédure en l'absence de complication, était faisable sans risque dans près de 75 % cas [10]. La pandémie COVID-19 incite les pratiques à évoluer dans ce sens et à simplifier les procédures. Une étude prospective multicentrique française est d'ailleurs en cours, intitulée FAST-TAVI 2, qui évalue la capacité de sortie après formation du centre à l'approche minimaliste et dont les résultats sont attendus pour 2022.

■ Conclusion

Dans cette période de pandémie, il est important de bien garder en mémoire que le retard de prise en charge d'un patient présentant un RA serré et symptoma-

tique est parfois lourd de conséquences. Depuis le début de l'épidémie, nous nous sommes adaptés en privilégiant une prise en charge optimisée, d'une part en réduisant les ressources avant et pendant la procédure, en favorisant un retour rapide à domicile, et d'autre part en limitant les risques d'infection nosocomiale chez des patients à risque de développer une forme sévère de la COVID-19.

BIBLIOGRAPHIE

1. ELBAZ-GREENER G, MASIH S, FANG J *et al.* Temporal Trends and Clinical Consequences of Wait Times for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Population-Based Study. *Circulation*, 2018;138:483-493.
2. RO R, KHERA S, TANG GHL *et al.* Characteristics and Outcomes of Patients Deferred for Transcatheter Aortic Valve Replacement Because of COVID-19. *JAMA Netw Open*, 2020; 3:e2019801.
3. TANGUTURI VK, LINDMAN BR, PIBAROT P *et al.* Managing Severe Aortic Stenosis in the COVID-19 Era. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020;13:1937-1944.
4. RYFFEL C, LANZ J, CORPATAUX N *et al.* Mortality, Stroke, and Hospitalization Associated With Deferred vs Expedited Aortic Valve Replacement in Patients Referred for Symptomatic Severe Aortic Stenosis During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*, 2020;3:e2020402.
5. MENTAS A, JNEID H. Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Era. *J Am Heart Assoc*, 2020;9:e017121.
6. GÉNÉREUX P, PIBAROT P, REDFORS B *et al.* Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*, 2017;38:3351-3358.
7. TASTET L, TRIBUILLOY C, MARÉCHAUX S *et al.* Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:550-563.
8. ROOIJAKKERS MJP, LI WWL *et al.* Transcatheter aortic valve replacement during the COVID-19 pandemic—A Dutch single-center analysis. *J Card Surg*, 2021;36:48-55.
9. DURAND ERIC, BOGDAN B, GODIN M *et al.* Transfemoral Aortic Valve Replacement With the Edwards SAPIEN and Edwards SAPIEN XT Prosthesis Using Exclusively Local Anesthesia and Fluoroscopic Guidance. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012;5:461-467.
10. DURAND E, ELTCHANINOFF H, CANVILLE A *et al.* Feasibility and Safety of Early Discharge After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation With the Edwards SAPIEN-XT Prosthesis. *Am J Cardiol*, 2015;115:1116-1122.
11. WOODDA, SATHANANTHAN J. "Minimalist" transcatheter aortic valve implantation during the COVID-19 pandemic: previously optional but now a necessity. *EuroIntervention*, 2020;16:e451-e452.
12. DURAND E, AVINÉE G, GILLIBERT A *et al.* Analysis of length of stay after transfemoral transcatheter aortic valve replacement: results from the FRANCE TAVI registry. *Clin Res Cardiol*, 2021; 110:40-49.

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

I Revues générales

CRT-P ou CRT-D pour l'insuffisant cardiaque : comment choisir ?

RÉSUMÉ : La resynchronisation cardiaque a prouvé sa supériorité sur des critères durs de mortalité et d'hospitalisation par rapport au traitement médical dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée associée à un élargissement des QRS. En ce qui concerne le bénéfice du défibrillateur en prévention primaire chez ces patients avec indication à une resynchronisation, il est pressenti pour les patients porteurs de cardiopathie ischémique ; en revanche, les données sont moins robustes pour les cardiomyopathies dilatées car peu d'études se sont intéressées à cette problématique.

Ainsi, les recommandations ne sont pas formelles et la sélection des patients pour l'indication d'un défibrillateur associé à une resynchronisation ne doit pas se faire sur la seule fraction d'éjection, mais doit également prendre en compte les facteurs de fragilité ainsi que les comorbidités qui sont corrélés au risque de mortalité globale.



P. PINON, S. BOVEDA

Service de Cardiologie, Clinique Pasteur, TOULOUSE.

La resynchronisation cardiaque a prouvé sa supériorité en termes de mortalité par rapport au traitement médical chez les patients en insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et élargissement du QRS, que ce soit pour les cardiopathies ischémiques (CPI) ou les cardiomyopathies dilatées (CMD). L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est également indiquée en classe I des recommandations chez les patients avec une FEVG $\leq 35\%$ en prévention primaire de la mort subite, quelle que soit la cardiopathie. Si le bénéfice du défibrillateur a été prouvé dans les CPI, les données sont moins robustes pour les CMD. Quelques études importantes se sont intéressées à l'indication du DAI en prévention primaire dans les CMD, mais aucune n'a évalué le bénéfice de la pose d'un DAI associé chez ces patients candidats à une resynchronisation.

■ Études et indications reconnues

De nombreux essais randomisés ont été publiés sur le bénéfice de la resynchro-

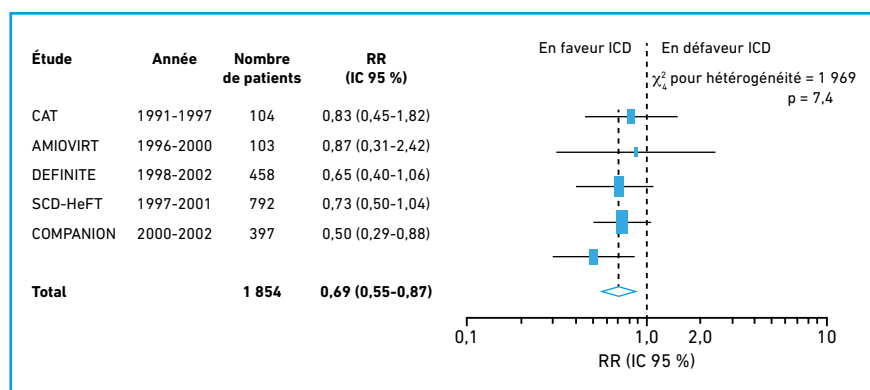
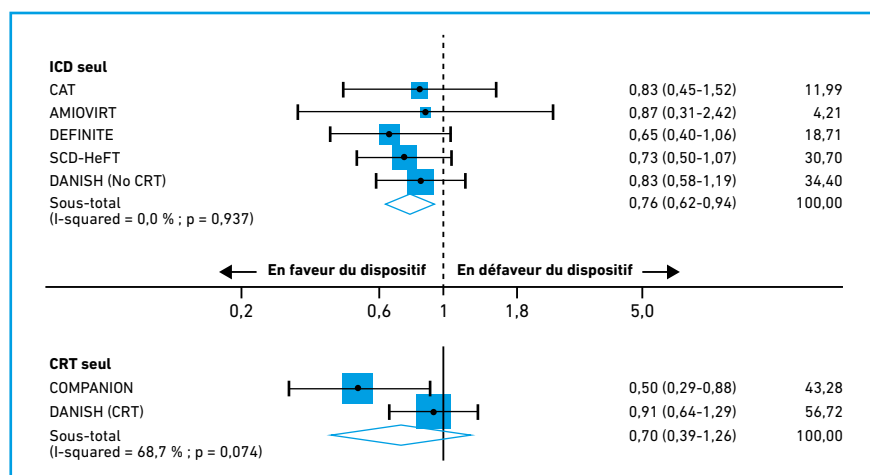
nisation dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (**tableau I**). CARE-HF [1], parue en 2005, est la première étude à avoir montré une diminution de la mortalité chez les patients en insuffisance cardiaque avec une FEVG $\leq 35\%$ lors de la resynchronisation, en comparaison au traitement médical. Plusieurs études ont confirmé ce résultat et étendu l'indication à des patients moins sévères en stade II et III de la New York Heart Association (NYHA) :

- l'étude REVERSE [2], parue en 2008, montrait une amélioration de la symptomatologie et de la survie chez les patients resynchronisés comparés au groupe témoin non resynchronisé ;
- les études MADIT-CRT [3] et RAFT [4] ont montré une diminution du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une amélioration de la survie pour l'une et une diminution de la mortalité toute cause pour l'autre chez des patients resynchronisés avec défibrillateur *versus* défibrillateur seul.

Ces études randomisées contrôlées ont donné lieu aux recommandations actuelles qui préconisent la mise en

Étude (n)	NYHA	QRS	FEVG	Rythme	CRT-D ?
MUSTIC SR (48)	III	> 150	≤ 35 %	Sinus	Non
MUSTIC AF (37)	III	> 200	≤ 35 %	FA	Non
MIRACLE (453)	III, IV	≥ 130	≤ 35 %	Sinus	Non
MIRACLE ICD (369)	III, IV	≥ 130	≤ 35 %	Sinus	Oui
MIRACLE ICD II (186)	II	≥ 130	≤ 35 %	Sinus	Non
PATH CHF (39)	III, IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Non
CONAK-CD (490)	II-IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Oui
COMPANION (1 520)	III, IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Les 2
PATH CHF II (89)	II-IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Les 2
CARE-HF (814)	III, IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Non
Rethinq (172)	III	< 130	≤ 35 %	Sinus	Oui
REVERSE (610)	I-II	≥ 120	≤ 40 %	Sinus	Les 2
MADIT-CRT (1 820)	I-II	≥ 130	≤ 30 %	Sinus	Oui
RAFT (1 798)	II-III	≥ 120	≤ 30 %	Sinus et FA	Oui

Tableau I : Études publiées sur la resynchronisation.

Fig. 1 : Méta-analyse de Desai *et al.* sur l'indication du DAI en prévention primaire chez les patients porteurs de CMD [6].Fig. 2 : Résultats de la méta-analyse de Golwala *et al.*, après DANISH [8].

place d'une resynchronisation avec une indication de classe I pour les patients en insuffisance cardiaque avec une FEVG ≤ 35 % en stade III ou IV de la NYHA après 3 mois de traitement médical optimal et porteurs d'un bloc de branche gauche (BBG) > 120 ms, et une indication de classe IIa ou IIb pour les blocs de branche droit (BBD) et bloc indifférencié en fonction de la largeur du QRS [5]. Il existe également une indication de classe I pour les patients en stade II de la NYHA avec une FEVG ≤ 30 % et un BBG > 130 ms, et de classe IIb en cas de FE ≤ 35 % avec BBD ou bloc indifférencié > 150 ms [5].

Concernant les indications d'implantation de DAI en prévention primaire, il existe un bénéfice incontestable de l'utilisation de DAI chez les patients porteurs d'une CPI. En revanche, les données de la littérature sont moins claires lorsqu'il s'agit des étiologies non ischémiques d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée avec une tendance statistique à la diminution de la mortalité sans différence significative. Cependant, les résultats d'études de prévention primaire dans la CMD ont été regroupés dans une méta-analyse publiée en 2004 par Desai *et al.* [6] et l'implantation d'un DAI en prévention primaire chez ces patients était associée à une réduction de 31 % de la mortalité, ce qui allait dans le sens des recommandations actuelles (fig. 1).

L'étude DANISH [7], plus récente, a relancé le débat sur l'indication du DAI en prévention primaire dans les CMD à FEVG altérée puisque il n'y avait pas de différence retrouvée entre le DAI et le traitement médical sur la mortalité globale, bien qu'une analyse de sensibilité ait retrouvé un bénéfice pour les patients les plus jeunes, âgés de moins de 68 ans. À la suite de cette étude, une nouvelle méta-analyse a été réalisée et a conclu à un bénéfice persistant de l'utilisation du DAI chez ces patients, puisqu'elle retrouvait encore une réduction de la mortalité de 23 % dans le groupe DAI [8] (fig. 2).

Revue générale

Qu'en est-il de l'indication de défibrillation chez les patients avec une indication de resynchronisation ?

Le bénéfice du DAI sans resynchronisation, en prévention primaire, a donc été mesuré dans plusieurs études mais le rôle de l'ajout d'un défibrillateur chez des patients éligibles à une resynchronisation n'a encore jamais été directement évalué. Seules deux études sur la resynchronisation avaient inclus des patients avec une indication théorique de DAI. Il s'agit des études MADIT-CRT et RAFT, qui ont montré un bénéfice de la resynchronisation par rapport à la défibrillation seule dans les CMD et CPI. Cependant, l'objectif de ces études n'était pas d'évaluer le rôle potentiellement protecteur du DAI en association à la resynchronisation. Dans l'étude DANISH, l'impact de l'implantation d'un DAI était indépendant du statut

des patients vis-à-vis de la resynchronisation. Toutefois, la méta-analyse de Golwala *et al.* a regroupé les résultats des sous-groupes de patients candidats à une resynchronisation des essais COMPANION et DANISH, montrant ainsi une tendance à la réduction de la mortalité chez les patients implantés d'un DAI en plus de la resynchronisation sans qu'il y ait toutefois de différence significative (fig. 2).

Une étude de cohorte européenne parue en 2017 s'est également intéressée à ce sujet [9]. Elle a inclus 5 307 patients atteints de CPI et CMD sans antécédent d'arythmie ventriculaire. 4 037 patients étaient porteurs d'un CRT-D et 1 270 d'un CRT-P. Cette étude a retrouvé une diminution de la mortalité globale chez les patients porteurs d'une CPI mais n'a pas retrouvé de bénéfice significatif du DAI chez les patients atteints de CMD avec indication de resynchronisation (fig. 3).

L'absence de bénéfice du DAI en association à la resynchronisation chez les patients atteints de CMD peut trouver plusieurs explications. D'une part, les patients atteints de CMD sont moins sujets aux arythmies ventriculaires que les patients atteints de CPI [10]. En effet, dans la méta-analyse de Barra *et al.*, l'excès de mortalité dans le groupe des CMD avec resynchronisation seule n'était pas secondaire à un excès de survenue de mort subite par rapport au groupe défibrillateur. D'autre part, les progrès du traitement médical [11] et de la resynchronisation [12] ont permis une diminution du risque de mort subite chez les patients en insuffisance cardiaque. Plusieurs études ont constaté que les patients répondeurs à la resynchronisation avaient un risque moins important d'arythmies ventriculaires que les patients non répondeurs [3, 13-15]. Enfin, les CMD ont globalement une meilleure réponse à la resynchronisation que les CPI [16].

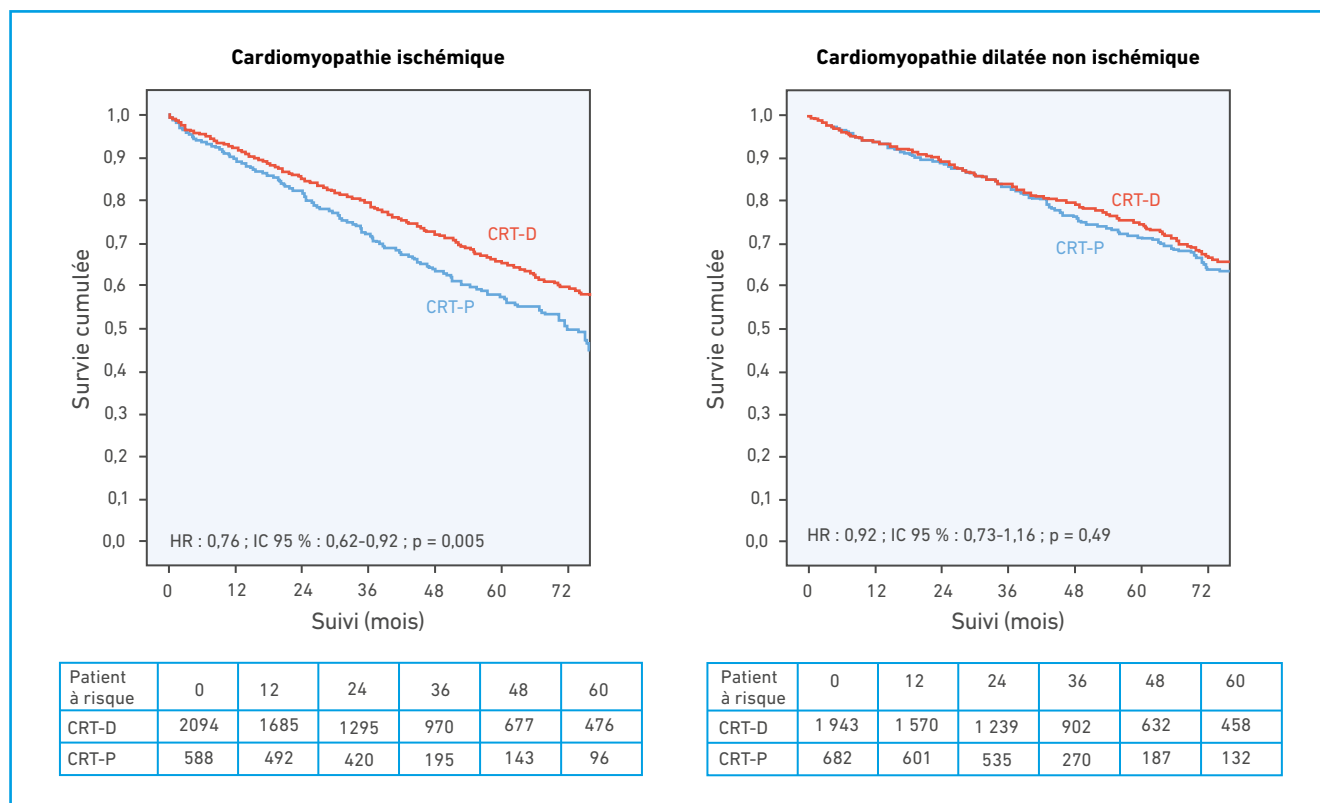


Fig. 3 : Résultat sur la mortalité globale dans les CPI et CMD dans l'étude de Barra *et al.* [9].

POINTS FORTS

- Données robustes sur l'efficacité de la resynchronisation seule dans la prévention de la mort subite.
- Critères de sélection CRT-D *versus* CRT-P :
 - la cardiopathie : plutôt CRT-D en cas de cardiopathie ischémique ;
 - l'âge : plutôt CRT-D pour les moins de 75 ans ?
 - les comorbidités : insuffisance rénale chronique, diabète, etc. ;
 - le stade NYHA : plutôt CRT-D si NYHA II et CRT-P si NYHA IV ; pour les NYHA III : en fonction d'autres critères (âge, comorbidités...).
- Perspectives : amélioration des modèles de prédiction et scores de risque de mort subite.

CRT-P et CRT-D : des avantages et des inconvénients différents

Si l'apport d'un DAI en plus de la resynchronisation a montré des bénéfices en termes de survie, notamment chez les patients atteints de CPI, un nombre significatif de patients ne recevra pourtant jamais de thérapie appropriée. Par ailleurs, l'implantation d'un CRT-D n'est pas dénuée de complications. En effet, les dysfonctions de sondes sont d'autant plus fréquentes avec un DAI et la survenue de chocs inappropriés n'est pas exceptionnelle, entraînant une altération de la qualité de vie des patients [17]. De plus, l'implantation d'un DAI représente un coût plus élevé

que l'implantation d'un stimulateur (**tableau II**).

■ En pratique, comment choisir ?

Il existe, dans la littérature, des indices nous permettant de mieux sélectionner les patients pour l'un ou l'autre type d'appareil, sans que l'on puisse actuellement établir des recommandations strictes. Ainsi, il est légitime de préférer l'implantation d'un DAI en plus de la resynchronisation chez des patients plutôt peu symptomatiques. En effet, les patients NYHA I-II sont souvent plus jeunes avec moins de comorbidités et ont un taux de décès

par mort subite proportionnellement plus important que les patients plus symptomatiques en NYHA III-IV [18]. En revanche, le DAI associé à la resynchronisation semble apporter moins de bénéfice chez les patients en insuffisance cardiaque terminale. Une étude menée par Providência *et al.* basée sur le registre français DAIPP a retrouvé une incidence d'autant plus importante des décès cardiovasculaires d'origine non rythmique et des décès non cardiovasculaires que les patients avaient un score de risque élevé déterminé par l'âge, le stade NYHA et le nombre de comorbidités [19].

Il est donc important aujourd'hui d'améliorer les modèles de prédiction du risque afin de dépasser la dépendance à la seule fraction d'éjection pour la stratification du risque de mort subite. Pour cela, des études randomisées suffisamment puissantes sont nécessaires avant d'envisager l'évolution des recommandations actuelles. En attendant, comme souligné dans les recommandations européennes de 2013 [20], la sélection des patients pour le CRT-D ne doit pas se faire sur la seule FEVG mais également sur des facteurs de fragilité, ainsi que l'évaluation des comorbidités qui sont corrélées au risque de décès autre que par mort subite (**tableau III**).

BIBLIOGRAPHIE

1. CLELAND JGF, DAUBERT JC, ERDMANN E *et al.* The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and endpoints. *Eur J Heart Fail*, 2001;3:481-489.
2. LINDE C, ABRAHAM WT, GOLD MR *et al.* Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:1834-1843.
3. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Eng J Med*, 2009;361:1329-1338.
4. TANG ASL, WELLS GA, TALAJIC M *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for

	CRT-D	CRT-P
Réduction de la mortalité	Même niveau de preuve mais CRT-D supérieur	Même niveau de preuve mais CRT-P moins efficace
Complications	Plus fréquentes	Moins fréquentes
Coût	Plus élevé	Moins élevé

Tableau II : Comparaison CRT-D vs CRT-P (adapté selon les recommandations ESC 2013) [9].

En faveur du CRT-P	En faveur du CRT-D
Insuffisance cardiaque sévère, NYHA III ou IV	Espérance de vie > 1 an
Insuffisance rénale sévère ou dialyse	Insuffisance cardiaque stable, NYHA II
Autres comorbidités majeures	Cardiopathie ischémique
Fragilité	Peu de comorbidités
Cachexie	

Tableau III : Critères cliniques de choix entre CRT-D et CRT-P (adapté selon les recommandations ESC 2013) [9].

Revue générale

- mild-to-moderate heart failure. *N Eng J Med*, 2010;363:2385-2395.
5. PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.
 6. DESAI AS, FANG JC, MAISEL WH *et al.* Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2004;292:2874.
 7. KØBER L, THUNE JJ, NIELSEN JC *et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2016;375:1221-1230.
 8. GOLWALA H, BAJAJ NS, ARORA G *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator for nonischemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Circulation*, 2017;135:201-203.
 9. BARRA S, BOVEDA S, PROVIDÊNCIA R *et al.* Adding defibrillation therapy to cardiac resynchronization on the basis of the myocardial substrate. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:1669-1678.
 10. SHADMAN R, POOLE JE, DARDAS TF *et al.* A novel method to predict the proportional risk of sudden cardiac death in heart failure: Derivation of the Seattle Proportional Risk Model. *Heart Rhythm*, 2015;12:2069-2077.
 11. DE DIEGO C, GONZÁLEZ-TORRES L, NÚÑEZ JM *et al.* Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*, 2018;15:395-402.
 12. CLELAND JGF, DAUBERT J-C, ERDMANN E *et al.* Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*, 2006;27:1928-1932.
 13. RUWALD MH, SOLOMON SD, FOSTER E *et al.* Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*, 2014;130:2278-2286.
 14. SCHAEER BA, OSSWALD S, DI VALENTINO M *et al.* Close connection between improvement in left ventricular function by cardiac resynchronization therapy and the incidence of arrhythmias in cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients. *Eur J Heart Fail*, 2010;12:1325-1332.
 15. THIJSSSEN J, BORLEFFS CJW, DELGADO V *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator patients who are upgraded and respond to cardiac resynchronization therapy have less ventricular arrhythmias compared with nonresponders. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2282-2289.
 16. BARSHESHET A, GOLDENBERG I, MOSS AJ *et al.* Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *Eur Heart J*, 2011;32:1622-1630.
 17. POOLE JE, JOHNSON GW, HELLKAMP AS *et al.* Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008;359:1009-1017.
 18. BARDY GH, BOINEAU R, JOHNSON G *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med*, 2005;352:225-237.
 19. PROVIDÊNCIA R, BOVEDA S, LAMBIASE P *et al.* Prediction of nonarrhythmic mortality in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*, 2015;1:29-37.
 20. Authors/TaskForceMembers, BRIGNOLE M, AURICCHIO A, BARON-ESQUIVIA G *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 2013;15:1070-1118.

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

■ Revues générales

Quel bilan réaliser devant un aspect de repolarisation précoce à l'ECG ?

RÉSUMÉ : Il est important de bien connaître la définition de l'aspect de repolarisation précoce associé à une augmentation du risque de mort subite. L'interrogatoire et l'ECG sont la pierre angulaire de la prise en charge. Il n'existe pas de test pharmacologique fiable pour identifier les personnes à haut risque de mort subite, qui représentent moins de 0,1 % des personnes avec cet aspect, et l'exploration électrophysiologique n'a pas montré d'intérêt pronostique.

Toutefois, en présence d'un point J surélevé $> 0,2$ mV dans les dérivations inférieures avec un segment ST horizontal ou descendant et/ou d'une histoire familiale de mort subite, il nous semble important d'aller au-delà du bilan ECG, Holter-ECG, ETT et épreuve d'effort. Dans ce contexte, il est préférable d'adresser le patient à un centre habitué à gérer ce type de pathologie.



F. SACHER, N. DERVAL, M. HOCINI, J. DUCHATEAU, R. CHAUVEL, R. TIXIER, T. PAMBRUN, P. JAÏS, M. HAÏSSAGUERRE
Service de Rythmologie, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Institut Hospitalo-Universitaire LIRYC, CHU de Bordeaux/Université de BORDEAUX.

■ Généralités

L'aspect de repolarisation précoce (RP) a été décrit pour la première fois par Shipley et Hallaran en 1936 [1]. Cet aspect, caractérisé par un empâtement ou un crochetage de la partie terminale du QRS, était alors considéré comme un variant normal de l'ECG. Cette bénignité a été confortée dans les années 1950-1960 par différentes études le décrivant comme un segment ST "juvénile", plus fréquent parmi les sujets d'origine africaine, de sexe masculin, jeunes et sportifs, et ayant tendance à disparaître à l'effort, mais cela était basé sur des études de 5 à 75 patients. Récemment, Klatsky *et al.* [2] concluaient à une absence de surrisque d'hospitalisation ou de décès dans une étude rétrospective analysant 2 081 ECG de volontaires sains. Des variantes de cet aspect sont par ailleurs associées aux hypothermies et aux hypercalcémies qui comportent un risque d'arythmie ventriculaire.

Depuis 1984, plus d'une dizaine de cas cliniques ont rapporté un lien entre un

aspect dit de "repolarisation précoce", défini par une élévation du point J $\geq 0,1$ mV dans les dérivations inféro-latérales, et la survenue d'une mort subite. Dès 2007, puis en 2008, plusieurs études ont mis en évidence une relation entre aspect de repolarisation et survenue de mort subite [3, 4]. Une étude épidémiologique finlandaise utilisant la même définition de l'aspect de repolarisation précoce confirme ces résultats [5].

■ Diagnostic

L'aspect de repolarisation précoce est défini par une élévation du point J d'au moins 0,1 mV (1 mm avec échelle habituelle 10 mm/mV) à type d'empâtement ou de crochetage. Cet aspect n'est pas rare dans la population générale. Typiquement, il est retrouvé dans les dérivations précordiales et est considéré comme bénin. Les études ayant montré une relation entre élévation du point J et fibrillation ventriculaire (FV) utilisaient pour définition un

Revue générale

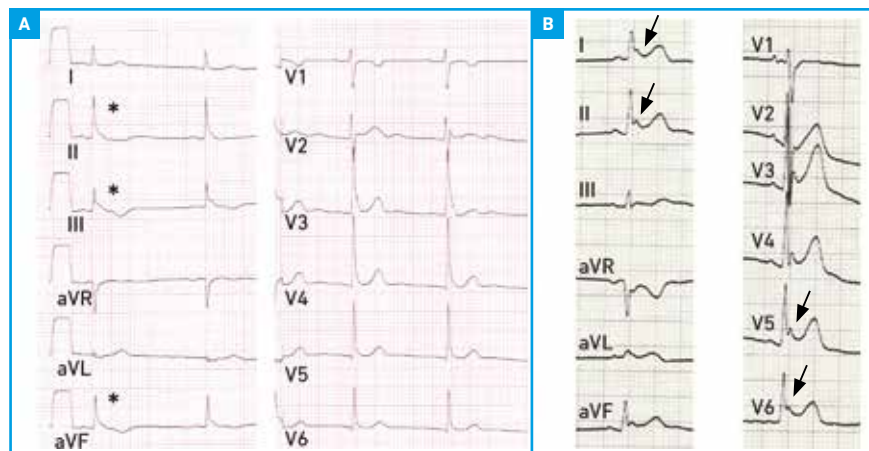


Fig. 1 : Tracés 12 dériviés de 2 patients avec fibrillations ventriculaires porteurs d'un syndrome de "repoliarisation précoce". Le panel **A** montre une élévation du point J (astérisques) à type d'empatement > 0,2 mV dans les dériviés inférieurs. Le segment ST descendant est également un marqueur de malignité. Le panel **B** montre, chez le 2^e patient, une élévation du point J à type de crocheteur dans les dériviés inférieurs et latéraux (flèches).

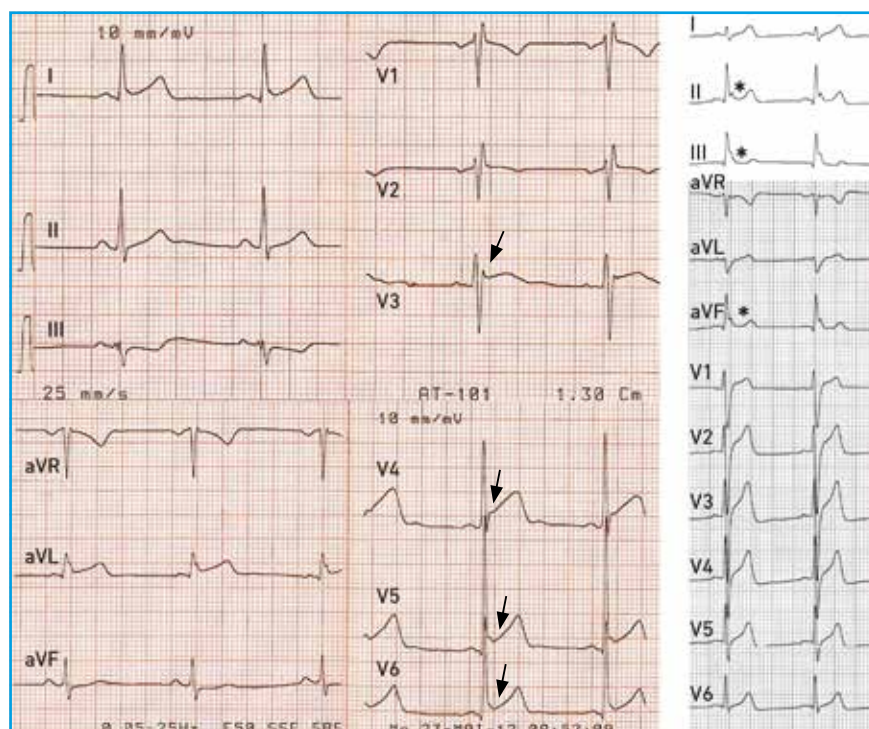


Fig. 2 : L'ECG de gauche est celui d'un footballeur professionnel de 30 ans avec un aspect de repolarisation précoce essentiellement latérale (flèches), qui débute dès V3 avec un segment ST rapidement ascendant comme décrit par Tikkanen [10]. Il s'agit d'un ECG classique chez les sportifs avec un excellent pronostic. À droite, il s'agit de l'ECG d'un patient de 27 ans ayant fait une mort subite récupérée. L'aspect de repolarisation précoce (astérisque) en inférieur a un aspect crocheteur et un segment ST horizontal.

point J > 0,1 mV dans au moins 2 dériviés inférieurs et/ou latéraux (II, III, aVF, I, aVL, V4-V6), à l'exclusion des dériviés V1-V3 [6] (**fig. 1 et 2**).

De plus, les patients avec atteintes cardiaques sous-jacentes en étaient exclus. Dès lors, le terme "élévation du point J dans les dériviés inféro-latéraux"

paraît plus judicieux pour définir cet aspect qui forme, en association avec la survenue de fibrillation ventriculaire, le syndrome de repolarisation précoce.

En 2017, un consensus d'experts a proposé un système de score pour le diagnostic de syndrome de repolarisation précoce [7] (**tableau I**).

Pronostic

1. Quels sont les patients à risque ?

Tout d'abord, les études ayant montré une relation entre aspect de RP et mort subite n'ont pas inclus (ou très peu) de sportifs de haut niveau et de patients d'origine africaine. On sait que, dans ces populations, cet aspect, souvent limité aux dériviés précordiales (**fig. 2**), est retrouvé fréquemment de façon physiologique. Ainsi, on ne peut pas extrapoler le résultat des études retrouvant un lien entre mort subite et aspect de RP à ces populations, d'autant que les études réalisées dans ces populations sont négatives.

La difficulté pour identifier les patients à risque est que cette élévation du point J > 0,1 mV dans les dériviés inféro-latéraux n'est pas rare (5 % de la population générale [3, 5]), contrairement aux FV sur cœur sain. En extrapolant les résultats de l'étude de Haïssaguerre *et al.* [3], une FV surviendra chez 1/2 500 (0,04 %) personnes avec un aspect de RP. Pour Rosso *et al.* [4], la présence de cet aspect augmente le risque de FV de 3,4/100 000 à 11/100 000, ce qui est relativement faible. Tikkanen *et al.* [5] ont retrouvé un surrisque de mort d'origine cardiaque de 1,30 (IC 95 % : 1,05-1,61 ; $p = 0,02$) dans la population générale ayant cet aspect sur un suivi de 30 ± 11 ans. Toutefois, cet aspect ne suffit pas, à lui seul, à identifier des patients à très haut risque de mort subite et devant donc se voir proposer l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI). D'autant que l'expérience des DAI implantés dans

	Points
I. Histoire clinique	
A. Arrêt cardiaque inexpliqué, FV ou TV polymorphe	3
B. Suspicion de syncope rythmique	2
C. Syncope d'origine incertaine	1
<i>Point seulement pour l'item le plus important</i>	
II. ECG 12 dérivations	
A. Élévation du point J > 0,2 mV avec aspect d'empatement/crochetage de l'onde J dans au moins 2 dérivations inférieures et/ou latérales avec segment ST horizontal ou descendant	2
B. Variations avec le temps et la fréquence cardiaque de l'élévation du point J > 0,1 mV dans au moins 2 dérivations inférieures et/ou latérales	1,5
C. Élévation du point J > 0,1 mV avec aspect d'empatement/crochetage de l'onde J dans au moins 2 dérivations inférieures et/ou latérales	1
<i>Point seulement pour l'item le plus important</i>	
III. Monitoring ECG	
A. Présence d'ESV à couplage court avec phénomène R/T	2
IV. Histoire familiale	
A. Apparenté avec un syndrome de repolarisation précoce avéré	2
B. Au moins 2 apparentés du 1 ^{er} degré avec un aspect de RP défini à l'item IIA	2
C. Un apparenté du 1 ^{er} degré avec aspect de RP défini à l'item IIA	1
D. Mort subite inexpliquée > 45 ans chez un apparenté du 1 ^{er} ou 2 ^e degré	0,5
<i>Point seulement pour l'item le plus important</i>	
V. Tests génétiques	
A. Mutation génétique probablement responsable du syndrome de RP	0,5
SCORE (il faut au moins un item ECG)	
≥ 5 : syndrome de repolarisation précoce	
3-4,5 : possible syndrome de repolarisation précoce	
< 3 : non diagnostique	

Tableau I : Score dit de Shanghai proposé pour le diagnostic de syndrome de repolarisation précoce [7]. ECG : électrocardiogramme ; FV : fibrillation ventriculaire ; RP : repolarisation précoce ; TV : tachycardie ventriculaire.

une population proche (syndrome de Brugada) incite à la prudence [8].

2. Stratification du risque

Un point J > 0,1 mV ne suffit donc pas à lui seul à différencier les formes bénignes des formes malignes [9]. Les éléments qui peuvent affiner la stratification du risque sont essentiellement d'ordre clinique et électrocardiographique.

● Clinique

>>> Antécédent de mort subite familiale < 45 ans

Un antécédent familial de mort subite < 45 ans n'a été retrouvé que chez 16 %

des patients avec un syndrome de repolarisation précoce (aspect ECG + FV) et n'était pas plus fréquent que chez les patients avec FV idiopathique. Toutefois, la présence de mort subite familiale est une notion très importante à rechercher car elle permettra d'attirer l'attention et de réaliser des investigations plus poussées.

>>> Antécédent personnel de fibrillation ventriculaire

Il est évident que ces patients sont à très haut risque et qu'il s'agit d'une indication de classe 1 de DAI. Mais le point important est que, chez les patients avec FV récupérée, la présence d'un aspect de "repolarisation précoce" augmente le risque de récurrence par 2 à 5 ans (43 vs 23 %).

>>> Syncope

On sait que ces patients peuvent faire des FV spontanément résolutive qui sont à l'origine de syncopes. L'interrogatoire du patient et des témoins est particulièrement important pour préciser les caractéristiques de la syncope (prodromes, contexte catécholergique ou vagal, durée, blessure, perte de matière, réversion oculaire, mouvements anormaux...) et de l'environnement (mort subite familiale...). Abe *et al.* rapportent une prévalence de 18,5 % d'aspect de repolarisation précoce chez les patients avec syncope sans myocardiopathie, ce qui est 10 fois plus important que dans leur population contrôlée.

Revue générale

POINTS FORTS

- La définition de repolarisation précoce associée à un surrisque de mort subite comporte un aspect d'empâtement ou de crochetage de la partie terminale du QRS avec un point J > 0,1 mV dans au moins 2 dérivations inférieures et/ou latérales (II, III, aVF, I, aVL, V4-V6), à l'exclusion des dérivations V1-V3.
- Chez une personne asymptomatique sans histoire familiale de mort subite et avec une élévation du point J < 0,2 mV, il n'y a pas lieu d'aller plus loin.
- En cas de syncope, d'antécédent familial de mort subite ou d'élévation du point J $\geq$ 0,2 mV avec un segment ST horizontal ou descendant, il faut demander l'avis d'un cardiologue habitué à gérer ce type de pathologie (centre de compétence ou de référence, liste sur www.filiere-cardiogen.fr).

Au final, il s'agit toujours d'une décision au cas par cas en fonction de l'interrogatoire, mais nous avons très facilement recours au Holter implantable. Un registre est actuellement en cours, en France, pour évaluer la prise en charge et le devenir de ces patients.

>>> Situations à risque

Il n'y a pas de situations particulières à éviter car, finalement, les FV ne surviennent qu'exceptionnellement au cours d'une activité physique (< 3 %). Le plus souvent, ces arythmies surviennent sans aucune situation particulière (41 %), au repos (36 %) et parfois pendant le sommeil (20 %).

● ECG

>>> Amplitude de l'élévation du point J

Au moment des épisodes de FV, l'élévation du point J est plus importante qu'à l'état de base (0,4 vs 0,2 mV). De plus, l'élévation du point J est plus importante chez les patients avec FV que chez des patients contrôles ($0,2 \pm 0,08$ vs $0,12 \pm 0,04$ mV ; $p < 0,001$). De façon intéressante, en utilisant la même définition de RP mais en augmentant le seuil d'élévation du point J de 0,1 à 0,2 mV, alors la prévalence de l'aspect dans la popu-

lation générale tombe à moins de 1 % (0,33 % [5] à 0,7 % [3]), avec un risque de mort d'origine rythmique multiplié par 2,92 (IC 95 % : 1,45-5,89 ; $p = 0,01$) [5].

L'amplitude de l'onde J à l'état basal est plus élevée chez les patients ayant eu un orage rythmique par rapport à ceux ayant fait un épisode unique. 3 sujets qui présentaient une onde J surélevée de plus de 0,5 mV ont présenté plus de 50 épisodes de FV.

Une amplitude élevée de l'onde J à l'état basal doit donc faire l'objet d'une attention particulière. Il ne faut pourtant pas oublier que la RP est un phénomène dynamique (tout comme l'aspect type 1 dans le Brugada).

>>> Aspect de l'élévation du point J

Merchant *et al.*, en 2009, ont montré que l'aspect de crochetage était plus souvent présent chez les patients avec FV par rapport à ceux avec repolarisation précoce sans FV. Toutefois, le groupe FV comprenait seulement 9 patients et ces résultats n'ont pas été confirmés dans les autres études.

>>> Distribution de l'élévation du point J

Classiquement, l'élévation du point J est plutôt localisée aux dérivations latérales

(I, aVL, V5, V6). La présence de l'onde J dans les deux territoires (inférieur + latéral) est une situation rare dans la population générale (2,5 % des sujets avec RP [5]) alors qu'elle est largement plus fréquente parmi les patients ayant survécu à une FV idiopathique (46,9 %). De plus, cette hétérogénéité de distribution semble liée à l'origine des arythmies chez les patients avec FV. En effet, chez les patients avec un syndrome de "repolarisation précoce" limitée dans le territoire inférieur, les FV étaient initiées par des extrasystoles ventriculaires (ESV) venant de la paroi inférieure du ventricule gauche. En revanche, quand l'anomalie était globale, les FV prenaient leur origine dans les 2 ventricules sans localisation préférentielle.

>>> Fragmentation du QRS

Nous avons regardé la fragmentation des QRS définie par la présence d'une déflexion supplémentaire ou crochetage ou plus dans le QRS entre le sommet de R et le nadir de S dans au moins 2 dérivations du même territoire chez les patients avec syndrome de repolarisation précoce. Il semblerait que cette fragmentation soit un marqueur de récurrence lors du suivi mais cela n'a pas été validé sur de grandes séries.

>>> Segment ST

Dans le cadre d'un aspect de repolarisation précoce, un segment ST horizontal ou descendant a été identifié comme augmentant le risque de survenue de mort subite [10] par 3 alors qu'un aspect ascendant du segment ST ne majorait pas le risque (*fig. 1A*).

● Autres

>>> Holter-ECG, ETT, épreuve d'effort

Ces examens seront généralement normaux. Le Holter-ECG a pour but d'identifier d'éventuelles ESV et de voir s'il y a une dynamique de l'aspect. L'échocardiographie cardiaque per-

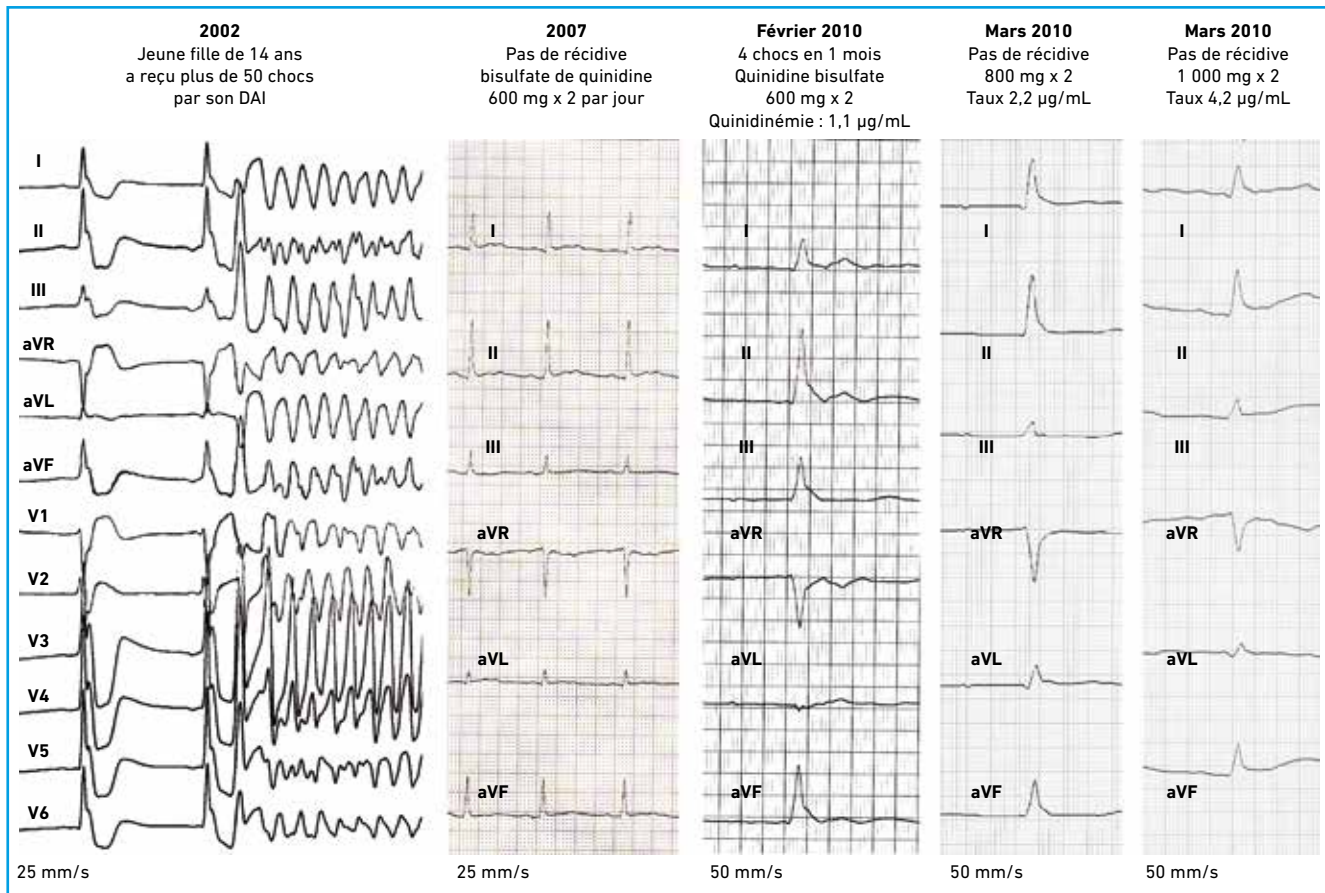


Fig. 3 : Variations de l'ECG au cours du temps et du taux de quinidine chez une jeune fille adressée pour fibrillations ventriculaires (FV) fréquentes ne répondant à aucun médicament (amiodarone, vérapamil, bêtabloquant, flécaïnide, sotalol). Seule la quinidine permettra l'arrêt quasi immédiat des FV et préviendra les FV pendant 8 ans, jusqu'à ce que les besoins en quinidine augmentent (taux plasmatiques inférieurs aux taux thérapeutiques [2-5 µg/L]). À noter que la disparition des FV s'est accompagnée d'une normalisation du point J tandis que la récurrence des FV s'est produite alors que le point J était à nouveau surélevé. L'ECG permet donc de "monitorer" l'efficacité de la quinidine chez ces patients.

met d'éliminer une cardiopathie sous-jacente. L'épreuve d'effort permet de voir les modifications de l'aspect à l'effort par rapport au repos.

>>> Stimulation ventriculaire programmée

Malgré un taux de récurrence de FV plus important chez les patients avec syndrome de repolarisation précoce par rapport à ceux n'ayant qu'une FV idiopathique, l'inductibilité n'est pas différente statistiquement dans ces 2 groupes. De plus, le faible taux d'inductibilité (34 %) [11] chez les patients avec syndrome de repolarisation précoce ayant déjà eu des FV fait que cet examen n'est pas indiqué pour stratifier

le risque des patients avec aspect de repolarisation précoce.

>>> Tests pharmacologiques

Aucun test pharmacologique n'a jusqu'à présent permis de démasquer de façon fiable et reproductible cet aspect. Chez une patiente, l'injection de 1 g de gluconate de calcium a majoré l'aspect de façon spectaculaire. Mais ce produit s'est avéré sans effet chez les 30 patients suivants qui ont été testés. Les bloqueurs des canaux sodiques n'ont aucun effet sur l'aspect, voire diminuent l'élévation du point J pour l'ajmaline. Il a été décrit de rares cas de majoration de l'aspect avec apparition d'un aspect convexe dans les dérivations inférieures après

injection de bloqueurs des canaux sodiques, mais il s'agit alors de "syndrome de Brugada inférieur". Les bêta-bloquants ont tendance à majorer l'effet par la bradycardie qu'ils entraînent. Au contraire, l'effort physique mais également l'isoproterenol vont faire diminuer l'aspect et ce dernier peut même contrôler les arythmies ventriculaires [12]. De même, la quinidine va diminuer l'aspect ECG, diminution de l'aspect corrélée avec l'absence de récurrence d'arythmie ventriculaire (fig. 3).

>>> Génétique

Au sein d'une famille, l'aspect ECG de RP a une distribution compatible avec une transmission autosomique domi-

Revue générale

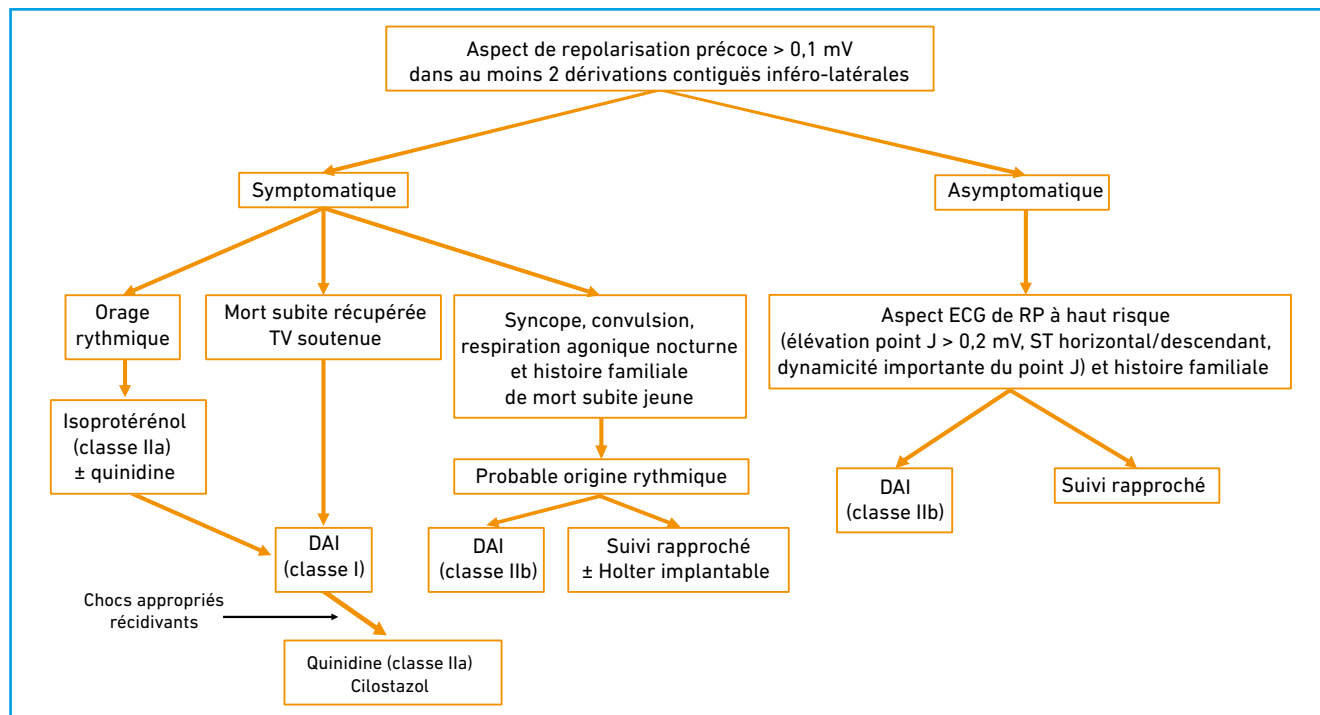


Fig. 4 : Algorithme de prise en charge d'un patient avec aspect de repolarisation précoce (RP) proposé lors de la conférence de consensus [7].

nante (Gourraud *et al.*, JACC 2013), toutefois il n'a pas été retrouvé de mutation clairement impliquée dans ce syndrome. Seuls des variants intrafamiliaux sur *KCNJ8* ou *ABCC9* ont été rapportés chez des patients avec syndrome de repolarisation précoce. Ces gènes participent à l'activation d'I_{K-ATP} comme ce qui avait été montré sur des préparations de cœur canin utilisées comme modèles de RP. Toutefois, quand un syndrome de repolarisation précoce est diagnostiqué, il est important de proposer un dépistage familial au moins clinique.

Traitement

Un algorithme de prise en charge a été proposé lors de la conférence de Shanghai [7] (fig. 4). Il n'y a pas de mesure particulière à mettre en œuvre dans le cadre du syndrome de RP (pas de liste de médicaments à éviter, pas de contre-indication au sport) si ce n'est d'éviter les hypokaliémies. Malgré le DAI implanté chez les patients avec mort

subite récupérée, ces patients sont à haut risque de récurrence. Il est donc important de garder en mémoire que les orages rythmiques peuvent être contrôlés par l'isoprotérénol alors que la prévention des récurrences sur le long cours est basée sur la quinidine [12]. L'ablation peut être une option si une ESV initiatrice est identifiée. La stratégie sera alors de cibler [13]. Ces ESV initiatrices viennent le plus souvent du Purkinje gauche mais pas toujours, il est donc crucial d'essayer d'enregistrer des démarrages d'arythmie ventriculaire en 12 dérivations (télémétrie/Holter 12 dérivations) pour optimiser les chances de succès de l'ablation.

Conclusion

Devant un aspect de repolarisation avec une élévation du point J < 0,2 mV chez une personne asymptomatique, outre un interrogatoire et un ECG, il convient de réaliser un Holter-ECG et une échocardiographie, voire une épreuve d'effort. Si ce bilan est normal et qu'il n'y a pas d'an-

técédent familial de mort subite, alors on peut en rester là. S'il existe une mort subite familiale ou un aspect évocateur de repolarisation précoce potentiellement maligne (point J ≥ 0,2 mV, segment ST horizontal ou descendant), il est préférable d'adresser le patient à un centre habitué à gérer ce type de pathologie (centre de compétence ou de référence, liste sur www.filiere-cardiologie.fr).

BIBLIOGRAPHIE

1. SHIPLEY RHW. The four lead electrocardiogram in 200 normal men and women. *Am Heart J*, 1936;11:325-345.
2. KLATSKY AL, OEHRM R, COOPER RA *et al.* The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med*, 2003;115:171-177.
3. HAÏSSAGUERRE M, Derval N, Sacher F *et al.* Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008;358:2016-2023.
4. ROSSO R, KOGAN E, BELHASSEN B *et al.* J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and

matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:1231-1238.

5. TIKKANEN JT, ANTONEN O, JUNTILA MJ *et al.* Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*, 2009;361:2529-2537.
6. MACFARLANE PW, ANTZELEVITCH C, HAÏSSAGUERRE M *et al.* The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:470-477.
7. ANTZELEVITCH C, YAN GX, ACKERMAN MJ *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*, 2017;19:665-694.
8. SACHER F, PROBST V, MAURY P *et al.* Outcome after implantation of a car-

dioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*, 2013;128:1739-1747.

9. ROSSO R, GLIKSON E, BELHASSEN B *et al.* Distinguishing “benign” from “malignant” early repolarization”: the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*, 2012;9:225-229.
10. TIKKANEN JT, JUNTILA MJ, ANTONEN O *et al.* Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation*, 2011;123:2666-2673.
11. MAHIDA S, Derval N, SACHER F *et al.* Role of electrophysiological studies in predicting risk of ventricular arrhythmia in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:151-159.

12. HAÏSSAGUERRE M, SACHER F, NOGAMI A *et al.* Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53:612-619.

13. HAÏSSAGUERRE M, SHODA M, JAIS P *et al.* Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*, 2002;106:962-967.

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

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

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

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

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

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:



Cas cliniques en lipidologie

LDL-cholestérol indétectable sous anticorps anti-PCSK9



E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie-métabolisme et Prévention des maladies cardiovasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) et Institut hospitalo-universitaire cardiométabolique, PARIS.

■ Observation

Un patient de 48 ans présente une hypercholestérolémie familiale en prévention secondaire d'un infarctus inaugural survenu 7 ans plus tôt. Le patient n'était pas fumeur mais n'avait jamais accepté de se traiter avant. Ses antécédents sont surtout marqués par une histoire familiale avec de nombreux antécédents cardiovasculaires précoces. Depuis l'infarctus du myocarde, le patient suit assez rigoureusement les conseils diététiques et il reçoit une bithérapie hypolipémiante associant statine à dose maximale et ézétimibe 10 mg. Le patient n'a pas d'autre facteur de risque (pression artérielle normale, IMC de 24,3 kg/m² et hémoglobine glyquée normale). Sur les deux derniers bilans lipidiques datant respectivement de 2 et 8 mois, il y a un LDL-c à 1,34 et à 1,18 g/L.

■ Bilan lipidique

Le bilan lipidique est réalisé sous traitement associant statine à dose maximale et ézétimibe depuis l'infarctus :

- cholestérol total : 1,84 g/L ;
- HDL-c : 0,41 g/L ;
- triglycérides : 1,25 g/L ;
- LDL-c calculé : 1,18 g/L ;
- la Lp (a) dosée dans le contexte familial est normale (< 0,10 g/L).

■ Questions

>>> **Question 1 :** Comment interpréter le bilan par rapport aux objectifs ?

>>> **Question 2 :** Comment optimiser le traitement hypolipémiant ?

■ Commentaire et interprétation du bilan lipidique

Le patient est en prévention secondaire et n'est donc pas à l'objectif de LDL-c qui est de moins de 0,55 g/L [1]. La non-atteinte des objectifs est habituelle dans ces formes familiales où le LDL-c maximum est élevé (dans ce cas 2,60 g/L). Le patient a donc une excellente réponse thérapeutique mais reste au-dessus de l'objectif. Une demande d'accord préalable est faite pour mise sous anticorps anti-PCSK9 (évolocumab 140 mg en sous-cutané tous les 15 jours puisque le patient est coronarien stable). La demande est remplie en indiquant hypercholestérolémie primaire et non familiale en raison d'une mauvaise conception de l'algorithme. Après accord de la CPAM, le traitement est débuté.

■ Suite du cas

Après la 4^e injection d'évolocumab, le patient revient avec le bilan suivant :

- cholestérol total : 0,74 g/L ;
- HDL-c : 0,39 g/L ;
- triglycérides : 1,25 g/L ;
- LDL calculé : 0,10 g/L. Il est inquiet "de ne plus avoir de cholestérol".

1. De nouvelles questions se posent

- Y a-t-il un risque associé à cette valeur très basse du LDL-c ?
- Faut-il changer le traitement ?

2. Quels risques pour une valeur très basse ?

L'efficacité des AC anti-PCSK9 est caractérisée par une diminution moyenne du LDL d'environ 55 %. Toutefois, comme avec tous les traitements, il existe une forte hétérogénéité avec des patients hypo- et des patients hyperrépondeurs. Le mécanisme de cette hétérogénéité n'est pas toujours clair.

Un niveau très bas pose potentiellement plusieurs questions :

>>> Un problème d'acceptabilité de la part des patients : il n'y a pas d'étude l'illustrant mais les cliniciens savent que les patients expriment des craintes souvent mixtes sur la lourdeur des traitements, la crainte des effets secondaires, le risque d'avoir des valeurs de cholestérol basses (en dessous des normes indiquées par les laboratoires). Le clinicien est donc souvent dans une stratégie de négociation et de décision sinon partagée du moins discutée.

>>> Une attitude systématique du médecin doit être de vérifier qu'il n'y a pas d'autre cause d'hypocholestérolémie qui, de façon concomitante, contribuerait à la baisse du LDL-c. Dans le contexte de prévention secondaire, avec parfois

traitement par amiodarone, l'hyperthyroïdie doit être éliminée au moindre doute. De même, il faut vérifier l'absence d'autres causes en fonction du contexte clinique : perte importante de poids, dénutrition, atteinte hépatique... Pour revue sur les causes d'hypocholestérolémie acquise, on se reportera à l'article de Soran *et al.* [2].

>>> Le risque du LDL-c très bas n'est pas établi sur de longues durées et dans toutes les populations, en particulier les populations âgées.

>>> La fiabilité du dosage pose problème sur les valeurs extrêmes de LDL-c. Le dosage de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut être utile pour situer plus précisément le niveau de LDL-c.

>>> Le risque potentiel d'un taux très bas de LDL-c souvent cité est la possibilité de troubles cognitifs. Il n'existe à ce jour aucun argument venant des études pour étayer cette crainte. Il est aussi documenté que le taux bas de LDL-c dans les études de randomisation mendélienne n'est pas associé à des perturbations cognitives [3].

3. Des données rassurantes

Les données sont nombreuses pour rassurer sur l'absence de conséquence d'un taux bas, voire très bas de LDL-c

lié au traitement et dans un contexte de très haut risque et sur une durée relativement courte (5 ans). Ces données viennent d'études isolées et de méta-analyses [4-6]. Dans la méta-analyse de Sabatine *et al.* les LDL-c à 21 mg par dL ne sont pas associés à un surrisque d'effet secondaire [4].

■ Conclusion

Le LDL-c bas doit être resitué dans son contexte. Il faut différencier LDL-c bas génétiquement ou acquis et LDL-c bas sous traitement hypolipidémiant. Les conséquences sont très différentes selon le contexte.

Dans une situation de haut risque chez un sujet jeune, le taux bas de LDL-c lié au traitement est possiblement bénéfique et non associé à un risque supplémentaire d'effet secondaire. Dans d'autres contextes – sujets âgés par exemple – on manque clairement de données sur de larges cohortes et sur une longue durée.

BIBLIOGRAPHIE

1. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.

2. SORAN H, HO JH, DURRINGTON PN. Acquired low cholesterol: diagnosis and relevance to safety of low LDL therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol*, 2018;29:318-326.
3. BENN M, NORDESTGAARD BG, FRIKKE-SCHMIDT R *et al.* Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. *BMJ*, 2017;357:j1648.
4. SABATINE MS, WIVIOTT SD, IM K *et al.* Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2018;3:823-828.
5. GIUGLIANO RP, WIVIOTT SD, BLAZING MA *et al.* Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*, 2017; 2:547-555.
6. WANG N, FULCHER J, ABEYSURIYA N *et al.* Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:36-49.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting/présentation pour Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, Mylan, Silence Therapeutic et Novartis.

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Grands principes de la valorisation de la recherche en France : impact factor et points SIGAPS !



T. PEZEL

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

Cette rubrique permet, depuis bientôt deux ans, de discuter des points techniques de la méthodologie en recherche clinique afin de mieux décrypter les articles scientifiques publiés en cardiologie. Si la science est l'objectif premier de la réalisation de ces travaux, l'enjeu d'une valorisation professionnelle et financière est bien évidemment omniprésent, tant à l'échelle individuelle qu'à l'échelle d'une équipe de recherche et/ou d'un centre tout entier. Ainsi, l'objectif de cet article consiste à revenir brièvement sur les grands principes de la valorisation des articles scientifiques publiés.

Mais l'impact factor, c'est quoi en fait ?

L'*impact factor* est l'unité internationale qui permet d'évaluer l'importance scientifique d'un journal en **termes de recitation**. Plus l'*impact factor* d'un journal est élevé, plus cela signifie qu'il est recité par la communauté scientifique et plus l'on peut imaginer que son contenu est impactant. Le mode de calcul de l'*impact factor* est obtenu en divisant le nombre de citations reçues pour les articles publiés sur deux ans par le nombre d'articles publiés dans cette revue sur ces deux mêmes années (**encadré 1**). Ainsi, lorsque l'on prend l'exemple du journal *Circulation*,

avec un *impact factor* de 23,6, cela signifie qu'en moyenne un article de ce journal est recité 23,6 fois (**fig. 1**).

L'*impact factor* présente bien évidemment certaines limites et ne constitue pas une mesure parfaite. Cependant, il a le mérite de pouvoir **mettre sur un même plan tous les journaux scientifiques**, quelle que soit la spécialité et même au sein d'une spécialité, permettant de comparer un journal d'imagerie à un journal de rythmologie, par exemple.

Il est intéressant de savoir que l'objectif premier des éditeurs de ces journaux est, bien sûr, l'augmentation de ces *impact*

Prenons l'exemple de l'*impact factor* d'un journal donné en 2019. Il sera alors calculé avec le nombre de citations du journal réalisées en 2017 et en 2018 divisé par le nombre d'articles publiés dans ce journal en 2017 et en 2018.

Impact factor de l'année 2019	=	$\frac{\text{Nombre de citations reçues en 2019par des articles publiés en 2017 et 2018}}{\text{Nombre d'articles publiés en 2017 et 2018}}$
----------------------------------	---	--

Encadré 1 : Calcul de l'*impact factor* d'une revue scientifique en 2019.

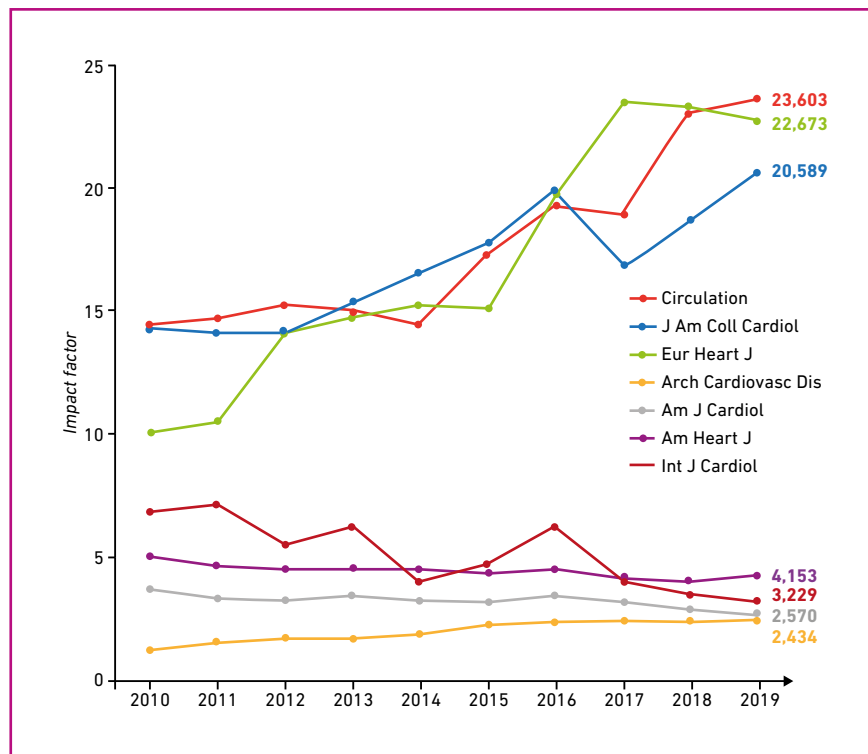


Fig. 1 : Comprendre l'évolution de l'impact factor des journaux en cardiologie.

factors et que plusieurs techniques sont mises en place en ce sens. La première est que la majorité des journaux va favoriser la publication d'un article qui, dans ses références, recite un certain nombre de fois ce même journal. Certains éditeurs peuvent même vous demander directement d'ajouter certaines références de leur journal. Vous le comprenez, le fait de se reciter soi-même augmente mathématiquement, pour le journal, l'impact factor. Enfin, certains grands journaux ont diminué le nombre d'articles publiés sur les dernières années, ce qui constitue également une façon mathématique d'augmenter l'impact factor en se concentrant sur des articles plus puissants et plus "vendeurs".

Comprendre le principe des points SIGAPS

Le terme de "points SIGAPS" signifie "points du Système d'interrogation, de

gestion et d'analyse des publications scientifiques". Il s'agit d'une **classification spécifiquement française** qui permet une évaluation des différentes revues scientifiques. En effet, chaque revue scientifique est classée en **6 caté-**

gories de publication, en fonction de son **impact factor**. Ainsi, il existe différentes catégories :

- catégorie A donnant 8 points ;
- catégorie B donnant 6 points ;
- catégorie C donnant 4 points ;
- catégorie D donnant 3 points ;
- catégorie E donnant 2 points ;
- catégorie NC donnant 1 point.

L'autre élément essentiel pour le calcul des points SIGAPS, au-delà de la classification de la revue, correspond au **rang de l'auteur**. En effet, lorsque l'auteur est premier auteur, il rapporte 4 fois la valeur de points de la revue, en 2^e auteur, il rapporte 3 fois la valeur de points de la revue, en 3^e auteur, il rapporte deux fois la valeur de points de la revue et, enfin, pour tous les autres auteurs de la publication, il rapporte le nombre de points de la revue (**encadré 2**).

Par exemple, pour le premier auteur d'une revue publiée dans une catégorie C, le nombre de points SIGAPS obtenus sera de : $4 \times 4 = 16$ points. Ce nombre de points du **score SIGAPS est un outil utilisé dans le monde hospitalo-universitaire** comme un critère minimum pour sélectionner les praticiens souhaitant postuler pour être nommé Maître de conférences des universités-

Nombre de points attribués selon la catégorie de la revue	
Catégorie de la revue	Points attribués
Article de catégorie A	8 points
Article de catégorie B	6 points
Article de catégorie C	4 points
Article de catégorie D	3 points
Article de catégorie E	2 points
Article de catégorie NC	1 point
Nombre de points attribués selon la position de l'auteur	
Position de l'auteur	Points attribués
Premier et dernier auteur	4 points
Second et avant-dernier auteur	3 points
Troisième auteur	2 points
Autres positions en tant qu'auteur	1 point
Participant en tant qu'investigateur	

Encadré 2 : Calcul des points SIGAPS pour chaque publication.

■ Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

praticien hospitalier (MCUPH) ou Professeur des universités-praticien hospitalier (PUPH).

Toutefois, l'intérêt des points SIGAPS ne se limite pas à ça, cela représente également une **source de financement majeur** pour les centres français qui pratiquent la recherche. En effet, 1 point SIGAPS correspond pour le centre à un financement d'environ 600 € par an pour une période de 4 ans. Attention,

lorsque plusieurs auteurs d'un même centre sont présents sur une publication, on ne comptabilise que le score de l'auteur le mieux placé pour le centre.

Ainsi, prenons l'exemple d'un premier auteur qui publie dans une revue de catégorie B, il rapporte donc $4 \times 6 = 24$ points, soit environ 14 400 € pendant 4 ans à son centre. Vous imaginez alors l'importance de cette source de financement pour les centres.

■ Conclusion

Bien que l'objectif premier de la recherche consiste à faire progresser les connaissances scientifiques, on ne peut pas exclure la dimension financière présente dans ce milieu. Ainsi, chacune de ces publications induit une valorisation personnelle, professionnelle et financière à l'échelle du centre, elle doit être connue afin d'en mesurer tous les enjeux.

Le **portail** de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

The screenshot displays the homepage of the Performances Médicales website. At the top, the logo 'performances médicales' is visible alongside navigation links: 'QUI SOMMES-NOUS', 'NOS REVUES', 'NOS ÉDITIONS SPÉCIALES', and 'NOS CONGRÈS'. A large banner features a photograph of two people jogging, with the text 'Recommandations de l'ESC sur la cardiologie du sport et l'activité physique chez les personnes qui ont une maladie cardiovasculaire' and 'Par F. Delahaye'. Below this, a red bar reads 'RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | RECOMMANDATIONS ESC'. The main content area is a grid of eight journal covers, each with a title, issue number, and a 'L'ANNÉE' (The Year) theme. Each cover includes a 'ACCÉDER AU SITE' button and a 'S'ABONNER À LA VERSION PAPIER' button. The journals are: 'réalités' n° 304 (CARDIOLOGIQUES), 'réalités' n° 347 (PÉDIATRIQUES), 'réalités' n° 280 (OPHTALMOLOGIQUES), 'réalités' n° 32 (CHIRURGIE PLASTIQUE), 'réalités' n° 207 (GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE), 'réalités' n° 300 (DERMATOLOGIE-CHIRURGIE DERMATO-VÉNÉROLOGIE), 'réalités' n° 282 (DERMATOLOGIE-CHIRURGIE DERMATO-VÉNÉROLOGIE), and 'réalités' n° 280 (OPHTALMOLOGIQUES). Below the grid, the 'NOS CONGRÈS' section features three logos: JIFRO (Journées Interactives de Formation de Réalités Ophtalmologiques), JIRD (Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie-Vénérologie), and JIRP (Journées Interactives de Réalités Pédiatriques). Each logo has a corresponding 'EN SAVOIR PLUS' button.

Un accès à **tous nos sites** de spécialités à partir
d'une seule et même inscription.

Insuffisance Cardiaque, aller au-delà des apparences

SYMPTÔMES

AUGMENTATION
DES PRESSIONS
DE REMPLISSAGE

ALTÉRATION DE LA FONCTION POMPE

REMODELAGE CARDIAQUE

VASOCONSTRICTION

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

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