

réalités

n° 387

CARDIOLOGIQUES

Billet du mois de F. Diévert

La péricardite aiguë récidivante

Diagnostic, prise en charge médicale et suivi de l'AOMI

**Pollution atmosphérique, réchauffement climatique
et maladies cardiovasculaires**

Syncopes : tests non invasifs

IA et résolution des problèmes liés à la pharmacothérapie



www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

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. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulst, 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. Pazioud,
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 éditée 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. Pulicani

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0127 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2023

Sommaire

Décembre 2023

n° 387



BILLET DU MOIS

- 3 Se servir de son cerveau face à l'intelligence artificielle – Blinder le moteur**
F. Diévert

REVUES GÉNÉRALES

- 6 La péricardite aiguë récidivante**
N. Ezzouhairi
- 12 Diagnostic, prise en charge médicale et suivi de l'AOMI**
G. Détriché
- 17 Pollution atmosphérique, réchauffement climatique et maladies cardiovasculaires**
T. Gibelin

- 22 Syncopes: tests non invasifs**
S. Philibert Laurent, G. Laurent

- 27 L'IA pour résoudre les problèmes liés à la pharmacothérapie: le projet AVICENNE dans les anti-thrombotiques**
E. Dufay, A. Potier

Un encart "Détecter les signes échographiques d'HPT" est inséré dans ce numéro.
Un bulletin d'abonnement est en page 21.
Image de couverture :
©Yurchanka Siarhei@shutterstock.com

Billet du mois

Se servir de son cerveau face à l'intelligence artificielle – Blinder le moteur

“Douter de tout ou tout croire sont deux solutions également commodes, qui l’une et l’autre nous dispensent de réfléchir”
~ Henri Poincaré



F. DIÉVERT
Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

En novembre 2022, la mise à disposition de ChatGPT, outil numérique conversationnel, a été fortement médiatisée au point qu’aucun outil numérique n’a connu un taux d’adoption aussi rapide (**fig. 1**). Ce phénomène a traduit l’essor inattendu dans sa rapidité de ce qui est dénommé “l’intelligence artificielle” (IA).

Dans le domaine médical, en 2022, il n’y eu que 4 articles relatifs à ChatGPT référencés dans PubMed, contre plus de 1900 en 2023. Idem en librairie à destination du grand public. Un rapide tour sur une base de données permet de voir qu’au moins 50 livres comportant dans leur titre le terme “ChatGPT” ont été publiés ces 12 derniers mois. Je vous en propose quatre mais vous comprendrez rapidement pourquoi je n’en ai lu que trois, dont un avec grande difficulté.

■ Commencez votre voyage vers la “liberté financière” ...

Concernant le livre qui suit, j’avoue n’avoir eu ni le besoin ni l’envie de le lire après avoir seulement parcouru la fiche éditeur. Ce dernier pense probablement déjà que

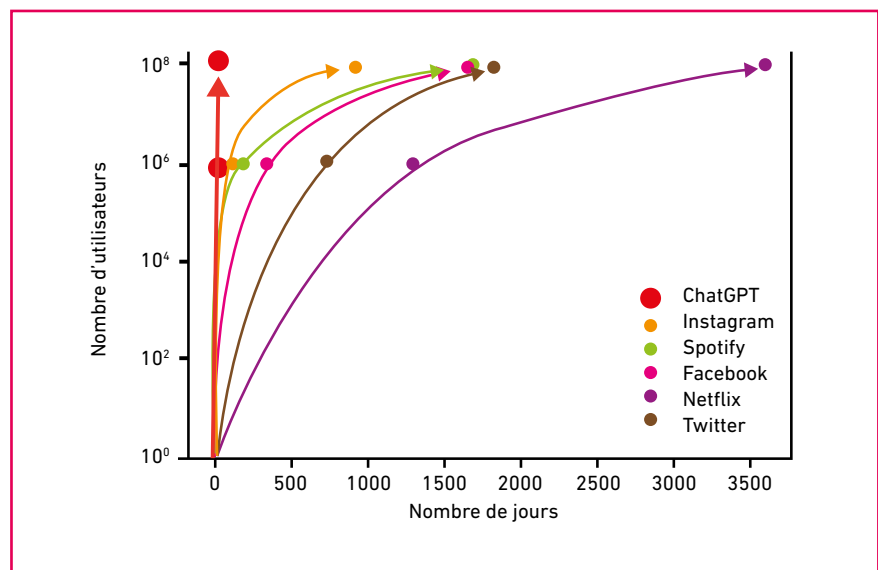


Fig. 1 : Délais d’adoption des outils numériques récents pour 1 million et 100 millions d’utilisateurs (en jours).

I Billet du mois

le cerveau des lecteurs potentiels ne sert plus qu'à acheter des produits qu'il suffit de savoir bien présenter. En effet, le plus surprenant des livres parus sur ChatGPT est probablement celui dénommé : *"Millionnaire via ChatGPT: Gagner de l'argent sur internet n'a jamais été aussi facile"*. Il a été publié le 6 mars 2023 et "mis à jour pour GPT4". C'est donc un prodige car ChatGPT4 a été lancé le 14 mars ! L'autre prodige est la promesse de son sous-titre : *"Le guide définitif sur la façon de gagner de l'argent rapidement et facilement"*. Ainsi, son auteur, Neil Dagger, est suffisamment altruiste pour partager le secret qu'il a découvert, gagner de l'argent facilement. Mais, bien sûr, après que vous aurez partagé avec lui les 24,21 euros nécessaires pour posséder ce livre.

La fiche d'éditeur prise au second degré n'est qu'ironie ; au premier degré, c'est un oxymore commercial absolu : *"Achetez «The ChatGPT Millionnaire» maintenant pour commencer votre voyage vers la liberté financière"*. Achetez et vous serez financièrement libre, j'aurais plutôt écrit vous serez financièrement libéré de 24,21 euros.

Et voici les promesses faites par ce livre : *"En suivant ce guide étape par étape, vous serez en mesure de : créer des sources de revenus passifs qui ne cessent de donner – en quelques minutes ; impressionner vos clients en faisant en sorte que leurs projets soient terminés extrêmement rapidement avec une grande qualité (sans aucun effort !) ; récupérer du temps pour vous concentrer sur ce qui compte vraiment"*.

Gagnez du temps, évitez de lire ce livre même s'il vous indique comment *"créer et réutiliser le contenu des médias sociaux pour diverses plateformes en quelques secondes. Rechercher et rédiger sans effort des articles de blog, des scripts vidéo, des applications logicielles, des cours en ligne et bien plus encore"*.

Vous reprendrez bien encore un peu de délire...

Il est difficile de dire qu'il vaut mieux éviter de lire le deuxième livre, car son auteur est très médiatique, tient chronique dans un hebdomadaire d'information, est chirurgien (et là, j'ai l'impression de ne pas être confraternel), neurobiologiste et énarque, excusez du peu. Ce livre sorti en mai 2023 s'intitule *"La guerre des intelligences à l'heure de ChatGPT"*, du Dr Laurent Alexandre.

Pourquoi éviter de le lire ? Parce que même s'il contient quelques informations utiles et originales, il s'agit de 450 pages laborieuses de répétition alors que son message aurait probablement pu tenir en une cinquantaine de pages.

En gros, "l'intelligence artificielle et les biotechnologies vont profondément changer le monde, et ce monde n'y est pas préparé, il faut donc complètement modifier les méthodes et contenus de l'enseignement des jeunes générations pour qu'elles soient préparées à ce futur. Mais nos dirigeants n'ont pas pris la mesure de ce qui se prépare".

Heureusement, un énarque-chirurgien est là pour nous prévenir et il n'y va pas avec des pincettes, ce qui rend aussi la lecture pénible. Un vrai traité de marketing du transhumanisme : *"La drogue dure du XX^e siècle sera l'IA, et ses dealers auront pignon sur rue"* ; *"On tirera les gens de force dans la réalité en leur imposant des stages de déconnexion dans la nature à intervalles réguliers"* ; *"ChatGPT [...] remet en cause la gestion même de l'apprentissage et de la connaissance, et induit une vexation narcissique supplémentaire, celle de voir égaler, voire dépasser l'intelligence naturelle"* ; *"les progrès informatiques vont faire émerger de nombreuses formes d'intelligences artificielles, dotées à terme, de consciences artificielles avec lesquelles nous allons cohabiter ou fusionner"* ; *"l'obsession des facultés de médecine devrait être de*

révolutionner les études médicales" ; *"dans les siècles qui viennent, les souvenirs pourront être manipulés directement dans les cerveaux humains"* ; *"À l'heure où l'homme devient un mélange de chair et d'algorithmes..."* ; *"la neuro-augmentation sera le vaccin du XXI^e siècle"* ; *"l'humanité en danger de mort"* ; *"aucun emploi n'est immunisé contre ChatGPT"* ; *"Schumpeter a pris de la coke"*. Est-il le seul ?

Le développement technologique exponentiel

Troisième ouvrage, plus sérieux déjà : *"La déferlante. Technologie, pouvoir et le dilemme majeur du XXI^e siècle"*. Il a l'avantage et la limite d'avoir été écrit par Mustafa Suleyman, un des cofondateurs de DeepMind, entreprise spécialisée dans l'intelligence artificielle appartenant dorénavant à Google. Cette entreprise avait été à l'origine du programme de jeu AlphaGo qui a battu le champion du monde de jeu de go, Lee Sedol. Elle a aussi développé le logiciel AlphaFold, qui permet de prédire la structure des protéines à partir de leurs séquences en acides aminés.

Ce livre a plusieurs atouts. Il fournit un récit exposant la structure exponentielle des découvertes scientifiques. Leur utilisation s'accroît en même temps que leur prix diminue, en faisant des compléments devenus quasi naturels et de plus en plus indispensables de l'activité humaine. De ce fait, la vague technologique et numérique en cours va probablement connaître un développement exponentiel, intriqué dans de très nombreuses autres innovations, et va profondément modifier l'évolution de l'humanité. Comme l'ont modifiée progressivement mais sûrement quelques grandes innovations précédentes dont par exemple l'étrier. Ce livre est très instructif sur de nombreux aspects, ce qui en justifie la lecture.

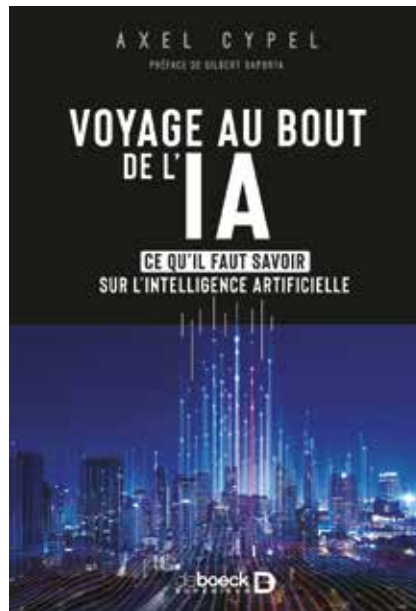
Dans sa conclusion, l'auteur plaide pour une maîtrise de ces développements

technologiques qui doit passer par une réflexion sur les enjeux, les objectifs et l'éthique, justifiant des “mesures d'endiguement”.

Le livre à lire pour “blinder le moteur”

Enfin, s'il ne faut lire qu'un seul livre sur l'intelligence artificielle, c'est celui écrit par un ingénieur de l'école des Mines à Paris, Axel Cypel, et intitulé “*Voyage au bout de l'IA. Ce qu'il faut savoir sur l'intelligence artificielle*”, paru en octobre 2023. Ce livre tient ses promesses en expliquant le mode de fonctionnement de l'intelligence artificielle et notamment des outils conversationnels numériques tels ChatGPT, mais pas uniquement. L'auteur, avec plusieurs pointes humoristiques, démythifie l'IA, qui pour lui n'est qu'un terme marketing servant aux chercheurs à trouver des subventions, aux géants du numérique à vendre des outils aux entreprises et aux particuliers, et aux philosophes médiatiques à vendre des livres et des conférences.

Ce livre permet de comprendre les modalités de fonctionnement de l'IA et des divers modes d'apprentissage profond et expose les avantages et surtout les limites de l'utilisation des mathématiques, des statistiques et du calcul probabiliste pour la résolution des problèmes. Vous comprendrez que le fantasme d'une IA douée de conscience sera encore de la science-fiction. Vous comprendrez que ce qui a probablement fait le succès ChatGPT, c'est qu'il s'agit d'un outil conversationnel, et dès lors qu'il semble doué de parole, anthropomorphisé, il convainc plus facilement ceux que la parole abuse. S'il peut dire



“je t'aime” dans un texte, il ne ressentira jamais un tel sentiment.

Cet ouvrage développe aussi, par une approche multidisciplinaire, les aspects éthiques et épistémologiques de l'IA. Un exemple : “*puisque l'apprentissage profond se base sur les données, profitons-en pour rappeler que la donnée ne constitue pas une photographie objective de la réalité. La donnée est avant tout une construction, souvent une construction sociale. Sa collecte est un acte qui l'éloigne à jamais d'une prétendue objectivité. Par ailleurs, elle procède d'une réduction de la réalité (même sans avoir à définir ce qu'est la réalité)*”.

Enfin, le livre cite un exemple en forme de parabole des biais de la collecte de données non raisonnée. Pendant la Seconde Guerre mondiale, des militaires britanniques ont fait appel à Abraham Wald, un statisticien réputé, pour savoir quelles parties des avions

renforcer par un blindage, en prenant en compte le fait qu'il n'était pas possible de tout blinder pour des questions de poids et de manœuvrabilité. Il s'agissait de blinder les parties les plus sensibles aux tirs ennemis en matière de risque pour l'avion. On fournit donc à Wald les statistiques concernant le nombre d'impacts de balle par centimètre carré sur les avions. Wald constata que ce nombre était à peu près constant sur l'ensemble de l'avion, sauf sur l'emplacement du moteur qui comportait peu d'impacts.

À la surprise de l'état-major, sa conclusion fut très simple : “*Il faut blinder le moteur*”. Car son raisonnement était tout aussi simple : “*il n'y a aucune raison pour que le moteur soit moins touché que le reste de l'avion, le nombre d'impacts par centimètre carré devait y être le même que sur celui du fuselage. Si ce n'est pas le cas, c'est que les données comportent un biais : les pilotes dont les avions ont été touchés au moteur ne sont jamais revenus. Par conséquent, ces avions ne sont pas présents dans les statistiques fournies. C'est donc là qu'est la zone sensible, et là que doit être renforcé le blindage*”.

Blinder le moteur est une belle parabole de la morale du développement de l’“intelligence artificielle” : “*on peut disposer de beaucoup de données sans que cette accumulation ne garantisse la prise de décision correcte en l'absence de raisonnement*”.

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

■ Revues générales

La péricardite aiguë récidivante

RÉSUMÉ : La récurrence de péricardite est la complication la plus fréquente d'une péricardite aiguë, survenant dans près de 30 % des cas. Elle n'est souvent pas isolée et s'inscrit dans un véritable cercle vicieux de récurrences itératives : la péricardite aiguë récidivante. Si le pronostic n'est pas altéré par cette pathologie, celle-ci est source d'une morbidité non négligeable. La meilleure prise en charge est la prévention avec l'utilisation d'une bithérapie anti-inflammatoire à dose et durée efficaces dès le premier épisode. La compréhension des mécanismes physiopathologiques, et notamment l'implication d'une activation inappropriée du système de l'immunité innée, à l'origine des récurrences de péricardites, a permis de développer de nouvelles thérapeutiques très prometteuses. Les anti-interleukine 1 (IL-1) ont désormais toute leur place dans l'arsenal thérapeutique.



N. EZZOUHAIRI
Hôpital Haut-Lévêque – CHU de BORDEAUX.

Le péricarde séreux est une cavité virtuelle composée de deux feuillets, l'un pariétal et l'autre viscéral, contenant le fluide péricardique. Dans certaines situations, le plus souvent dans un contexte post-viral, une inflammation des feuillets peut survenir et être responsable d'une douleur thoracique. Le diagnostic de péricardite aiguë est alors porté.

Les complications les plus redoutées sont, heureusement, assez rares. Ainsi la tamponnade secondaire à un épanchement péricardique survient dans 1 à 2 % des cas [1] et l'évolution vers une constriction péricardique dans moins de 1 % des cas [2]. Ces complications graves sont en réalité essentiellement en lien avec l'étiologie, et plus fréquentes en cas de péricardite purulente, tuberculeuse ou néoplasique.

Une myocardite associée est retrouvée quant à elle dans près de 15 % des cas [3], mais n'impacte que peu le pronostic des patients [4].

En revanche, la récurrence de péricardite est assez fréquente. Après un premier épisode aigu, le taux de première récurrence est rapporté entre 15 et 30 % des

cas. Une deuxième récurrence est observée dans 25 à 50 % des cas et une troisième dans 20 à 40 % des cas [5]. Des récurrences supplémentaires peuvent apparaître avec un impact néfaste sur la qualité de vie des patients, en raison des admissions fréquentes aux urgences ou en service d'hospitalisation, ainsi que des complications liées au traitement médical. Ainsi, la péricardite récidivante, cortico-dépendante et résistante à la colchicine constitue un défi majeur pour la cardiologie contemporaine et un domaine de recherche intense, notamment dans la compréhension physiopathologique de cette maladie afin de mieux identifier les patients à risque et des cibles thérapeutiques potentielles.

■ Définitions

Dans le groupe des pathologies du péricarde, plusieurs définitions nous ont été données par les recommandations ESC de 2015 [6].

Le diagnostic de péricardite aiguë est retenu s'il existe au moins **deux critères parmi les quatre** suivants :
– une douleur thoracique péricarditique;

- un frottement péricardique auscultatoire;
- un sus-ST diffus ou un sous-PQ à l'ECG;
- un épanchement péricardique à l'ETT.

D'autres éléments peuvent participer au diagnostic, tels que l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique ou la mise en évidence d'une inflammation péricardique par imagerie de coupe (TDM ou IRM).

La péricardite incessante ou persistante correspond à un épisode de péricardite durant plus de quatre à six semaines mais moins de trois mois; au-delà, il s'agit d'une péricardite chronique.

Enfin, la définition de la péricardite aiguë récidivante correspond à la survenue d'un second épisode douloureux, remplissant les critères du diagnostic de péricardite, plus de quatre à six semaines après la résolution des symptômes du premier épisode.

Une difficulté pour le cardiologue est de ne pas conclure hâtivement à une récurrence de péricardite devant des douleurs thoraciques atypiques isolées, sans autre argument (électrique, échographique ou biologique), uniquement parce que le patient présente un antécédent de péricardite.

■ Étiologies

La majorité des péricardites récidivantes sont liées à un processus immunologique secondaire à une péricardite post-virale ou idiopathique (dont le *trigger* est souvent infectieux).

Si un premier épisode de péricardite aiguë non compliquée ne justifie pas une recherche étiologique systématique, un bilan minimal devra être envisagé en cas de récurrence. *A fortiori* si un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur est envisagé, tels qu'une corticothérapie ou un anti-IL1.

Ce bilan minimal s'attachera à éliminer l'existence d'un processus néoplasique, d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie infectieuse bactérienne telle que la tuberculose qu'il faudra savoir évoquer en cas de voyage récent en zone endémique.

■ Pronostic

Dans le cadre de la péricardite aiguë récidivante, l'évolution vers une tamponnade n'est pas plus fréquente, et, contrairement aux idées reçues, le risque d'évolution vers une constriction péricardique non plus [7]. Ces complications étant davantage en lien avec l'étiologie de la péricardite qu'avec le nombre de récurrences. En revanche, la morbidité de cette affection est élevée du fait de consultations et passages aux urgences répétés pour douleurs thoraciques. Il en résulte une altération importante de la qualité de vie de nos patients, pour lesquels un cercle vicieux aboutissant à de multiples récurrences s'installe.

■ Facteurs de risque

Malgré des divergences entre les études, certaines caractéristiques semblent être associées à un risque plus élevé de récurrence de péricardite [8]:

- un traitement inadapté du premier épisode, en lien avec l'absence d'utilisation de colchicine, une durée de traitement inadaptée avec décroissance trop rapide du traitement anti-inflammatoire avant normalisation de la CRP, ou encore l'utilisation précoce de corticoïdes;
- un âge jeune (< 55 ans);
- une fréquence cardiaque élevée (> 100 bpm);
- un épanchement péricardique de faible taille.

Ainsi, Lazarou *et al.* [8] ont développé un score de risque prenant en compte l'âge, la fréquence cardiaque, la taille de l'épanchement, l'utilisation précoce de corticoïdes, le taux de plaquettes et la

compliance de la veine cave inférieure. Les résultats semblent prometteurs en termes de prédiction du risque de récurrence. Ces patients pourraient bénéficier d'un traitement plus agressif avec une décroissance guidée par la CRP, et éventuellement par la recherche d'inflammation résiduelle à l'IRM. Ce groupe de patients pourrait également justifier d'une utilisation plus précoce de nouvelles thérapeutiques, en particulier les anti-IL1.

■ Physiopathologie

Des données récentes suggèrent que des processus auto-inflammatoires et/ou auto-immuns seraient impliqués dans la péricardite aiguë récidivante, avec le plus souvent une infection virale comme facteur déclenchant.

D'une part, une activation du système immunitaire inné, typique des maladies auto-inflammatoires, et principalement médiées par certaines cytokines, dont l'interleukine 1 (IL-1), a été rapportée chez des patients présentant une péricardite récurrente. De plus, certaines maladies auto-inflammatoires, telles que le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), se caractérisent par des poussées inflammatoires avec survenue de sérites (dont la péricardite).

Dans certaines péricardites récurrentes, le mécanisme auto-inflammatoire résulterait de l'activation de l'inflammasome par un virus cardiotrope (ou un autre agent pathogène non spécifique) chez un patient qui a une immunité innée anormale.

D'autre part, une activation du système immunitaire adaptatif, typique des maladies auto-immunes, principalement médiées par des auto-anticorps ou des lymphocytes T auto-réactifs, semble également être impliquée. Des auto-anticorps anti-cœur ou anti-disque intercalaire ont été retrouvés chez certains

Revue générale

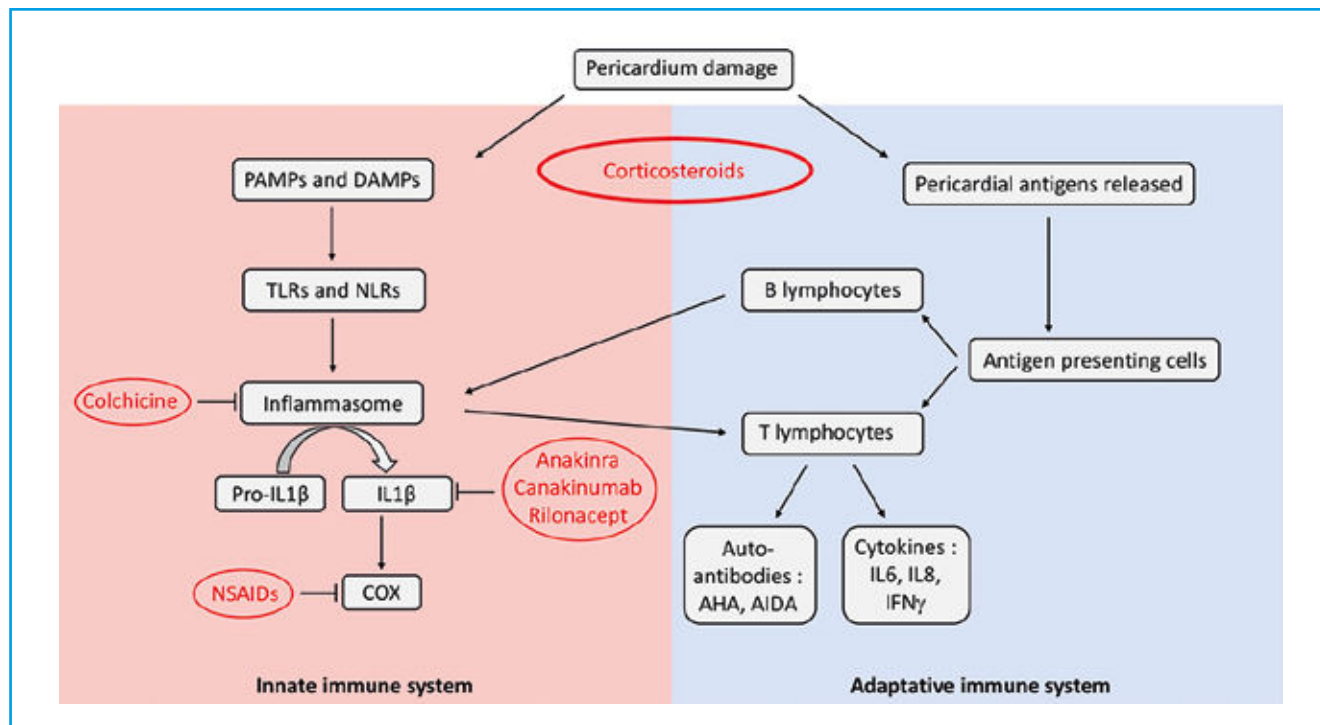


Fig. 1 : Activation possible du système immunitaire inné et/ou adaptatif dans le cadre de la péricardite récidivante et cibles thérapeutiques des différents traitements prescrits [9].

patients et sont associés à un nombre plus élevé de récurrences de péricardite et d'hospitalisations [9].

Cela représente autant de cibles potentielles pour le développement de nouvelles thérapeutiques comme illustré dans la **figure 1**.

Prise en charge

1. Premier épisode

La prise en charge du premier épisode proposée dans les recommandations ESC de 2015 [6] comprend une bithérapie anti-inflammatoire par AINS et colchicine. Les AINS doivent être prescrits à pleine dose pendant une à deux semaines avant d'envisager une décroissance progressive. La colchicine est à maintenir pendant trois mois à la dose de 0,5 mg (si poids < 70 kg) ou 1 mg par jour (si > 70 kg), sans obligation de décroissance posologique avant interruption. À

ces traitements s'associe une restriction de l'activité physique jusqu'à disparition des douleurs et normalisation de la CRP, de l'ECG et de l'ETT. Un traitement par IPP est également préconisé.

La place de la colchicine en première ligne est désormais bien validée, notamment par les études COPE (COLchicine for PERicarditis) [10] et ICAP (Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis) [11] qui ont montré une réduction plus rapide des symptômes à 72 h mais surtout une réduction significative du risque de récurrence.

2. Première récurrence

Une première récurrence se traite avec la même combinaison d'anti-inflammatoires mais pour une durée prolongée. Les recommandations ne précisent pas la durée exacte de traitement par AINS. La colchicine doit être prescrite pour au moins six mois. Les études CORE (COLchicine for REcurrent peri-

carditis) [12] et CORP (COLchicine for Recurrent Pericarditis) [13] montrent une réduction de moitié des récurrences à dix-huit mois par rapport au placebo lors des première et seconde récurrences. Pour les patients ayant eu plus de deux récurrences de péricardite, l'essai randomisé CORP-2 (COLchicine for Recurrent Pericarditis 2) [14] a montré l'efficacité de la colchicine pendant six mois en complément des AINS.

3. Récurrences ultérieures

C'est à ce stade que des thérapeutiques de deuxième et troisième lignes peuvent être envisagées. C'est également le moment opportun pour se mettre en lien avec un collègue interniste afin, dans un premier temps, de réaliser un bilan étiologique complet, et notamment d'éliminer une pathologie infectieuse avant d'introduire des thérapies immunosuppressives. Mais aussi afin de déterminer la molécule la plus appropriée et la gestion du suivi ultérieur.

POINTS FORTS

- À la suite d'un épisode de péricardite aiguë, 15 à 30 % des patients présenteront au moins une récurrence dans les dix-huit mois.
- La bithérapie anti-inflammatoire AINS et colchicine à dose et durée efficaces dès le premier épisode est le meilleur traitement préventif de la récurrence.
- Le diagnostic de récurrence ne doit pas se baser uniquement sur la récurrence de douleurs thoraciques, *a fortiori* si les caractéristiques cliniques ne sont pas typiques.
- Dès la seconde récurrence, un bilan étiologique minimal et un traitement de seconde ligne sont à envisager. La mise en relation avec un confrère interniste est fortement préconisée à ce stade.
- Les anti-IL1 (rilonacept et anakinra) sont des traitements prometteurs dont l'efficacité a été démontrée par des études randomisées de faibles effectifs.

Si l'on suit la proposition thérapeutique issue des recommandations ESC, de faibles doses de corticoïdes (0,2 à 0,5 mg/kg) sont proposées. Toutefois, ces recommandations datent de 2015 et ont été publiées avant les études randomi-

sées réalisées sur les anti-IL1. En outre, les corticoïdes, en plus de leurs effets secondaires bien connus, exposent à un risque de dépendance se traduisant par une récurrence de la symptomatologie dès la décroissance posologique.

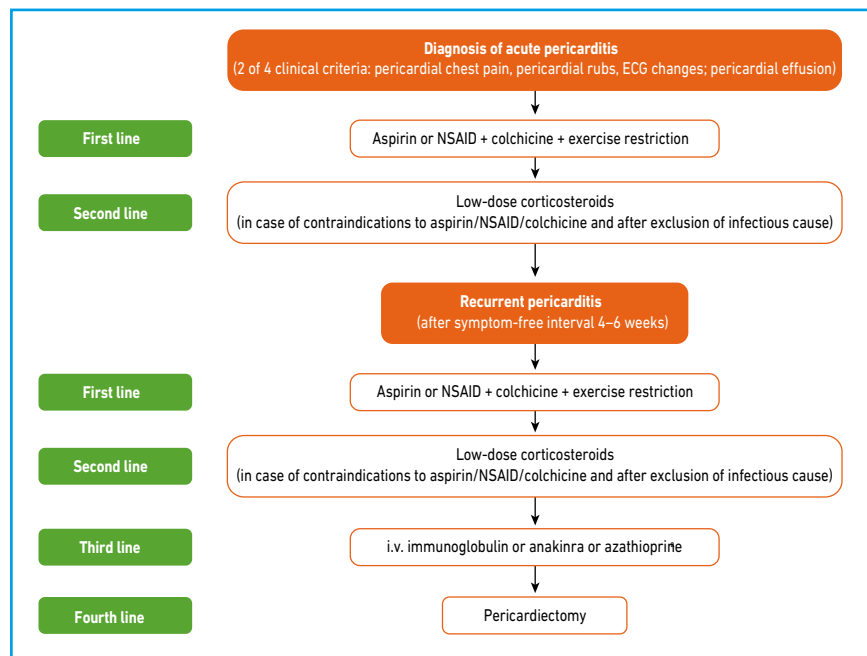


Fig. 2 : Recommandations de l'ESC 2015 par Adler *et al.* sur les pathologies péricardiques. Prise en charge du premier épisode de péricardite et des récurrences.

En troisième ligne, des agents immunosuppresseurs et immunomodulateurs sont envisagés. Les études s'intéressant aux immunoglobulines IV et aux traitements immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate, sont essentiellement des études rétrospectives menées sur de faibles effectifs.

La péricardectomie reste une alternative chirurgicale de dernier recours dans les cas rebelles. Elle est aujourd'hui extrêmement peu pratiquée.

Ces différentes lignes thérapeutiques sont illustrées dans la **figure 2** tirée des recommandations de l'ESC.

Perspectives : la place grandissante des anti-IL1

S'il existe une classe thérapeutique sur laquelle il est important d'insister, il s'agit des anti-IL1, biothérapies immunomodulatrices qui ont fait l'objet d'études randomisées avec des résultats très prometteurs. L'anakinra est une forme recombinante antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL1Ra). Le rilonacept est une protéine de fusion dimère bloquant l'IL-1, qui contient les parties extracellulaires des récepteurs de l'IL-1 (IL-1R1 et IL-1RAcP). Le canakinumab est un anticorps humanisé qui empêche l'IL-1 β de se lier à son récepteur. Le mode d'action de ces différentes molécules est illustré dans la **figure 3**.

L'étude AIRTRIP (Anakinra Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis) [16] a comparé l'anakinra *versus* placebo chez 21 patients ayant présenté au moins deux récurrences, en échec de colchicine et cortico-dépendants. L'étude RHAPSODY [17] a comparé le rilonacept *versus* placebo chez 61 patients présentant au moins une récurrence de péricardite, indépendamment de l'introduction préalable d'une corticothérapie. Les caractéristiques des patients et les principaux résultats de ces deux études sont illustrés dans la **figure 4**.

Revue générale

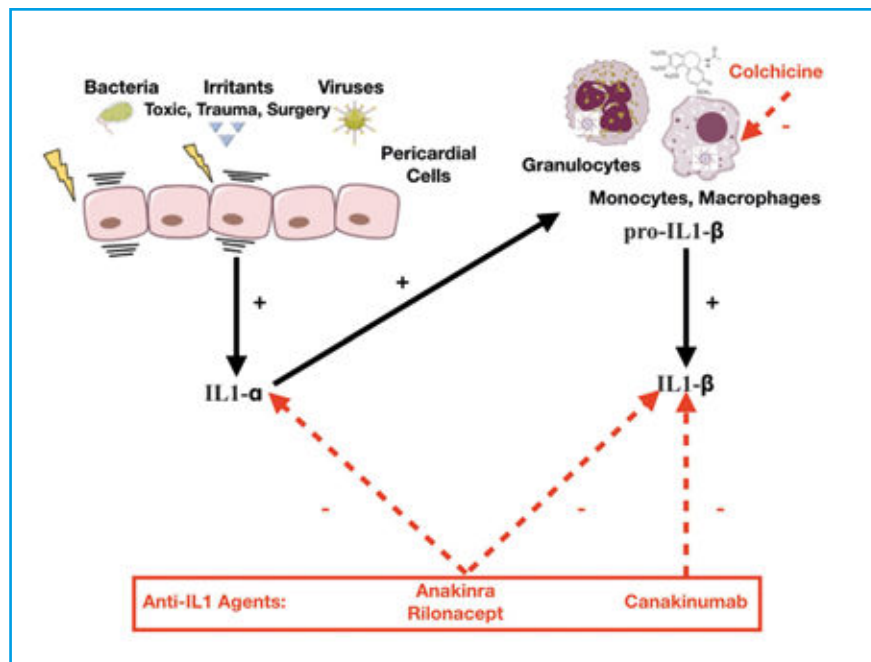


Fig 3 : Différentes molécules anti-IL1 et leurs cibles dans la cascade inflammatoire de la péricardite aiguë récidivante idiopathique [15].

Ces résultats impressionnants sur l'anakinra et le rilonacept sont certes issus d'études randomisées multicentriques, mais reposent sur de faibles effectifs. Il reste à déterminer quels patients seraient les plus susceptibles de bénéficier de ces nouvelles thérapeutiques. Certains auteurs tendent à proposer les anti-IL1 dès la deuxième ligne de traitement devant un profil inflammatoire (fièvre, CRP élevée) évoquant une activation prédominante de l'immunité innée [15].

Conclusion

La péricardite aiguë récidivante est une pathologie ayant un impact sur la qualité de vie de nos patients, et dans laquelle, hors étiologies spécifiques, il existe une activation inappropriée de l'immunité innée. Les anti-IL1, en cassant ce cercle vicieux, ont permis d'obtenir de premiers résultats très prometteurs. Il

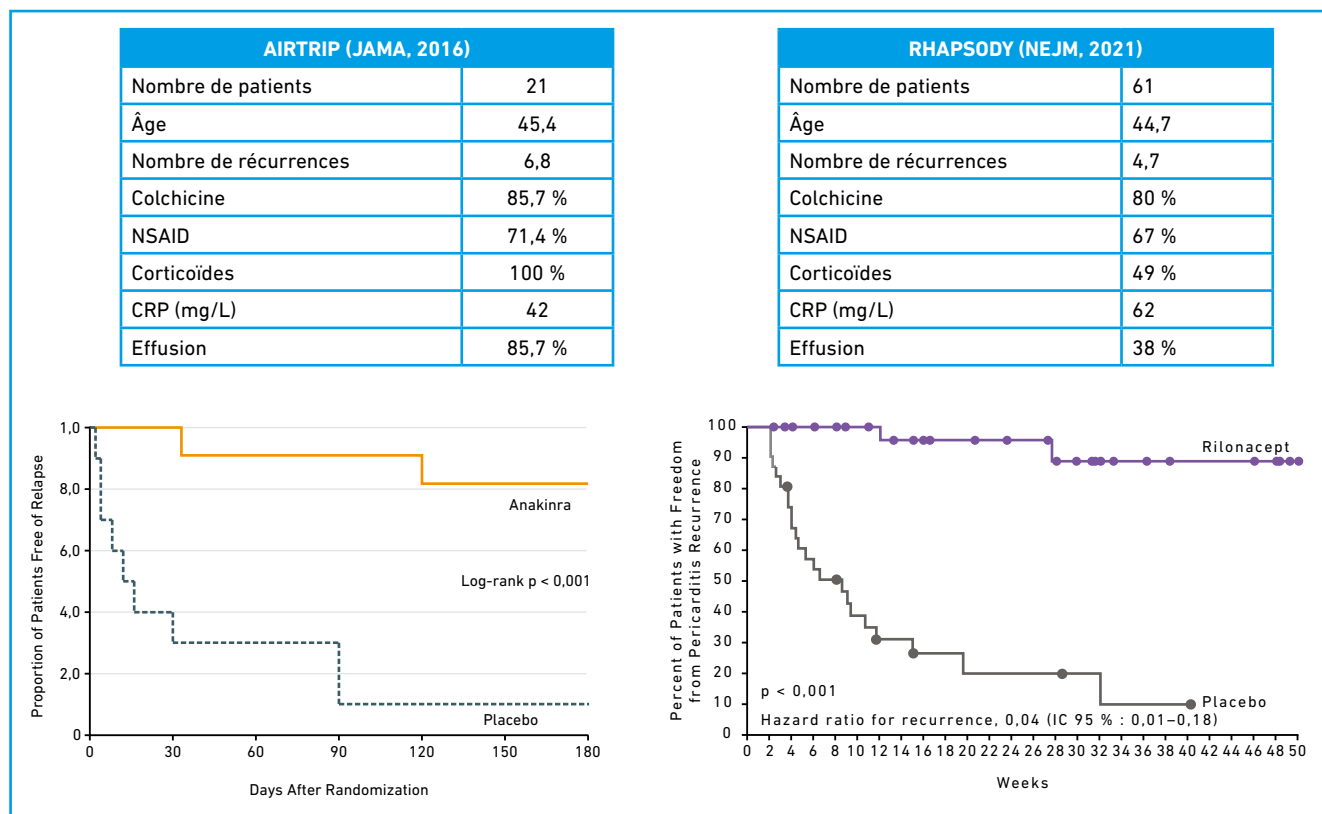


Fig. 4 : Caractéristiques des patients et récidives de péricardite du traitement étudié versus placebo dans les études AIRTRIP [16] à gauche et RHAPSODY [17] à droite.

s'agissait, pour la majorité, de patients cortico-dépendants, mais à l'avenir, ces traitements pourraient s'inscrire dès la deuxième ligne thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. IMAZIO M, BRUCATO A, CEMIN R *et al.* A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. *N Engl J Med*, 2013; 369:1522-1528.
2. IMAZIO M, BRUCATO A, MAESTRONI S *et al.* Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation*, 2011; 124:1270-5.
3. IMAZIO M, CECCHI E, DEMICHELIS B *et al.* Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*, 2008; 94:498-501.
4. IMAZIO M, BRUCATO A, BARBIERI A *et al.* Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation*, 2013; 128:42-49.
5. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A *et al.* Complicated Pericarditis: Understanding Risk Factors and Pathophysiology to Inform Imaging and Treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68: 2311-2328.
6. ADLER Y, CHARRON P, IMAZIO M *et al.* 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2015; 36:2921-2964.
7. IMAZIO M, BATTAGLIA A, GAIDO L *et al.* Recurrent pericarditis. *Rev Med Interne*, 2017;38:307-311.
8. LAZAROU E, LAZAROS G, ANTONOPOULOS AS *et al.* A risk score for pericarditis recurrence. *Eur J Clin Investigation*, 2021; 51:e13602.
9. CACOUB P, MARQUES C. Acute recurrent pericarditis: from pathophysiology towards new treatment strategy. *Heart*, 2020;106:1046-1051.
10. IMAZIO M, BOBBIO M, CECCHI E *et al.* Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*, 2005;112:2012-2016.
11. IMAZIO M, CECCHI E, IERNA S *et al.* Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis: a multicenter randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of colchicine as adjunct to conventional therapy in the treatment and prevention of pericarditis; study design and rationale. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2007; 8:613-617.
12. IMAZIO M, BOBBIO M, CECCHI E *et al.* Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*, 2005; 165:1987-1991.
13. IMAZIO M, BRUCATO A, CEMIN R *et al.* Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2011;155:409-414.
14. IMAZIO M, BELLI R, BRUCATO A *et al.* Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2014; 383: 2232-2237.
15. IMAZIO M, ANDREIS A, PIROLI F *et al.* Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2021; heartjnl-2020-318869.
16. BRUCATO A, IMAZIO M, GATTORNO M *et al.* Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016;316:1906-1912.
17. BRUCATO A, LIM-WATSON MZ, KLEIN A *et al.* Interleukin-1 Trap Rilonacept Improved Health-Related Quality of Life and Sleep in Patients With Recurrent Pericarditis: Results From the Phase 3 Clinical Trial RHAPSODY. *J Am Heart Assoc*, 2022;11:e023252.

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

I Revues générales

Diagnostic, prise en charge médicale et suivi de l'AOMI

RÉSUMÉ : L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est définie par l'atteinte athéromateuse des artères périphériques, de l'aorte abdominale aux artères distales jambières, avec une abolition des pouls distaux. Longtemps sous-estimée, cette pathologie est en constante augmentation dans le monde et doit faire rechercher impérativement d'autres atteintes athéromateuses concomitantes. Les traitements médicamenteux sont bien connus et nous disposons désormais de nouvelles armes thérapeutiques pour contrôler au mieux ces patients à très haut risque cardiovasculaire. Il ne faut pas négliger le temps de la rééducation vasculaire supervisée à la marche, primordiale chez le claudicant.



G. DÉTRICHÉ

Centre d'explorations vasculaires Chalgrin, PARIS.
Service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, université de Paris Cité.

■ Diagnostic

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est définie par des sténoses et/ou occlusions athéromateuses des artères périphériques allant de l'aorte abdominale aux artères distales jambières (tibiales antérieure et postérieure, fibulaire) avec abolition des pouls distaux et des index de pression systolique (IPS) à la cheville inférieurs à 0,9 ou supérieurs à 1,3. C'est une maladie artérielle périphérique dont la morbi-mortalité est en constante augmentation dans le monde. elle touchait 200 millions de personnes en 2010 selon les estimations et 237 millions en 2015 [1]. Cette tendance ne fera que se confirmer avec le vieillissement de la population [2] et la prépondérance des facteurs de risque cardiovasculaire.

Le premier examen à réaliser est la prise d'IPS de cheville au repos, à visée diagnostique. Il s'agit du rapport de la pression artérielle systolique pédieuse et tibiale postérieure sur la pression artérielle systolique humérale la plus haute mesurée aux deux bras. L'IPS de repos a une bonne sensibilité (comprise entre 79 et 95 %) et une bonne spécificité (> 95 %) pour détecter l'AOMI chez des patients

suspects. Cependant, dans certaines situations, un IPS > 1,3 révèle des artères incompressibles, la médiacalcose. C'est le cas notamment des patients insuffisants rénaux chroniques et dialysés, des diabétiques et des patients très âgés. Il faut alors pousser les explorations complémentaires pour diagnostiquer l'AOMI, notamment avec l'index de pression systolique au gros orteil, le test de marche de six minutes, le test de marche sur tapis roulant avec mesure des IPS après l'effort.

L'échographie-Doppler artériel de l'aorte et des membres inférieurs est le premier examen complémentaire à demander en première intention. S'inscrivant dans la continuité de l'examen physique du médecin vasculaire, elle est un examen non irradiant permettant de localiser les plaques athéromateuses, de quantifier des sténoses et leur retentissement hémodynamique, de quantifier des occlusions artérielles et de mesurer le retentissement des oblitérations ou des sténoses artérielles en distalité au niveau des artères jambières et de l'arche plantaire.

Face au sous-diagnostic, nous ne pouvons pas garder une attitude attentiste.

En effet, trop peu de patients sont actuellement traités selon les recommandations... qui datent de 2017 [3]. Comme nous le détaillerons ci-après, la prise en charge de l'AOMI reste globalement peu coûteuse : sevrage impératif du tabac, prise en charge de l'hypertension artérielle avec en premier lieu l'instauration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'un antagoniste du système rénine-angiotensine (ARA2), l'actualisation des cibles thérapeutiques concernant le LDLc [4] et l'introduction d'un antiplaquettaire. Enfin, trop souvent négligée mais pierre angulaire du traitement de l'AOMI au stade claudication intermittente, la rééducation vasculaire supervisée à la marche demeure une étape clé pour tout patient claudicant.

Ces messages importants doivent être connus de tous les médecins vasculaires et cardiologues, en lien avec des équipes spécialisées, afin d'être connus et appliqués par nos patients. Ce traitement médical est la clé de voûte de la prise de ces patients à très haut risque cardiovasculaire, permettant une meilleure réduction de la morbi-mortalité. En effet, les patients souffrant d'AOMI symptomatique (dès le stade claudication) présentent un risque augmenté de 4 à 5 % par an d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs par décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (regroupés sous le terme de MACE pour *Major Adverse Cardiac Event*) et un risque augmenté de 1 à 2 % par an d'événements indésirables au niveau des membres inférieurs par amputation ou ischémie aiguë du membre initialement atteint (regroupés sous le terme de MALE pour *Major Adverse Limb Event*) [5].

Prise en charge : les traitements médicamenteux

1. Les antithrombotiques

Dans la pathologie artérielle du membre inférieur, les antithrombotiques ont été

longtemps représentés par les antiplaquettaires et notamment l'aspirine. Le développement de nouvelles molécules antithrombotiques telles que les inhibiteurs du P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) et l'avènement des anticoagulants oraux directs tels que le rivaroxaban (anti Xa) ont justifié de nouvelles études chez les patients artéritiques. Nous ne développerons pas ici les anti-PAR1 (vorapaxar) et les anti-GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide).

>>> L'aspirine

Cette molécule est depuis longtemps la base du traitement dans l'AOMI symptomatique, dès le stade de claudication intermittente [3]. En effet, initialement, elle était utilisée dès le stade asymptomatique mais son usage dans ce cadre a été infirmé par deux études, l'une en population générale avec un IPS < 0,95 [6] et l'autre chez des patients diabétiques avec un IPS < 1 [7]. Il est important de noter qu'il s'agit d'une AOMI asymptomatique isolée, sans atteinte coronaire ni cérébrale. La plupart des patients ne présentent pas de signe clinique de maladie coronaire ou vasculaire cérébrale, ce qui implique que nous devons activement les rechercher dans ce contexte. En effet, un patient artéritique a un risque d'avoir une atteinte coronaire simultanée compris entre 25 et 70 %, une sténose significative des artères rénales entre 10 et 23 %, et une sténose carotidienne significative entre 14 et 19 % [3].

>>> Le clopidogrel

Le clopidogrel appartient à la famille des thiénopyridines et est un antagoniste irréversible du P2Y12, récepteur plaquettaire à l'adénosine diphosphate (ADP). L'étude CAPRIE en 1996 [8] incluant près de 20 000 patients à très haut risque cardiovasculaire a évalué cette molécule *versus* aspirine (près de 6 500 patients). À trois ans de suivi, les auteurs ont retrouvé une diminution significative du taux de survenue des MACE de près de 24 % dans le groupe traité par clopidogrel,

mais malheureusement l'étude n'avait pas la puissance suffisante pour évaluer le critère de jugement principal et ne permettait donc pas de conclure à une supériorité de cette molécule par rapport à l'aspirine. Cependant, dans les recommandations actuelles [3], le clopidogrel peut être aussi utilisé dans l'AOMI symptomatique, comme l'aspirine.

>>> Le ticagrelor

Le ticagrelor est un antagoniste réversible du P2Y12 plaquettaire qui a l'avantage de ne pas nécessiter de biotransformation hépatique, contrairement au clopidogrel. L'essai multicentrique randomisé en double aveugle EUCLID [9] a étudié cette molécule comparée au clopidogrel. À 30 mois de suivi de près de 14 000 patients porteurs d'une AOMI symptomatique, il n'est pas survenu de différence significative en termes de MACE.

Les doubles associations d'antiplaquettaires n'ont pas démontré leur bénéfice dans l'AOMI symptomatique, notamment l'association aspirine et clopidogrel dans le cadre de l'AOMI symptomatique non revascularisée [10].

>>> Anticoagulants oraux directs : le rivaroxaban

Cette molécule est un inhibiteur du facteur Xa. Son utilisation est classiquement connue dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire et de la maladie thrombo-embolique veineuse. Récemment, l'étude multicentrique randomisée COMPASS [11] incluant près de 30 000 patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires stables après un suivi moyen de 23 mois, a testé l'efficacité du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour associé à de l'aspirine 100 mg par jour. Cette association a montré une diminution des MACE de 24 % dans le groupe traité.

L'étude randomisée COMPASS PAD a étudié cette association dans le sous-groupe de patients COMPASS porteurs

Revue générale

uniquement d'une AOMI symptomatique ou non : parmi les 6 391 patients, l'association a permis de diminuer significativement le taux de survenue de MALE de 46 %, le taux d'amputation d'origine vasculaire de 58 % et le taux de revascularisation du membre inférieur atteint de 24 % en comparaison à l'aspirine seule [12]. Il faut cependant tempérer ces résultats : cette efficacité s'est faite au prix d'une augmentation significative des saignements majeurs sans toutefois de majoration des saignements mettant en jeu le pronostic vital [11, 12].

En cas de maladie artérielle périphérique stable et indication à une anticoagulation efficace (dans le cadre d'une fibrillation atriale), l'antiplaquettaire n'est pas recommandé au long cours en association avec l'anticoagulant [3].

2. Les hypolipémiants

Tout patient porteur d'une pathologie cardiovasculaire doit avoir un traitement hypolipémiant adapté à sa cible thérapeutique. Chez les sujets présentant une AOMI symptomatique ou non, considérés comme à très haut risque cardiovasculaire, la cible de LDLc a été abaissée à 1,4 mmol/L (soit 0,55 g/L) selon les dernières recommandations en vigueur [4]. Atteindre le plus rapidement cette cible pour les patients artéritiques, symptomatiques ou non, nécessite d'être agressif d'emblée en combinant une ou plusieurs molécules.

>>> Les statines

C'est LA pierre angulaire de tous nos patients. Les statines sont des inhibiteurs du HMG-CoA Réductase. En France, cinq molécules de faible, moyenne et forte intensité sont disponibles sur le marché. Il s'agit de l'atorvastatine, de la pravastatine, de la fluvastatine, de la simvastatine et de la rosuvastatine. La statine doit être augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient. Si elle est mal tolérée, le patient doit essayer une autre classe jusqu'à trouver celle qui lui convient,

avant de considérer qu'il est intolérant aux statines. Les statines de forte intensité telles que l'atorvastatine à 40 ou 80 mg ou la rosuvastatine à 10 ou 20 mg permettent de réduire de manière significative la survenue de MACE dans les études [13].

>>> L'ézétimibe

L'ézétimibe est un inhibiteur de NPC1L1 et a sa place dans l'escalade thérapeutique hypolipémiante. Son nom commercial est l'Ezetrol à la dose de 10 mg. Il se prescrit en association avec la statine à dose maximale tolérée par le patient. Des associations avec des statines sont commercialisées (pour l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine) et sont à privilégier afin de diminuer le nombre de comprimés et donc améliorer l'observance thérapeutique.

>>> Les inhibiteurs de PCSK9 (Proprotéine Convertase Subtilisine/Convertase 9)

Cette nouvelle option de traitement hypolipémiant comprend deux molécules disponibles en France, l'évolocumab et l'alirocumab, administrés par voie sous-cutanée. Pour l'instant, seul l'évolocumab a reçu une autorisation de mise sur le marché dans le cadre de l'AOMI (depuis décembre 2020), mais sa prescription nécessite au préalable la prise d'une statine à dose maximale tolérée sans atteinte de l'objectif de LDLc et reste soumise à une demande d'accord préalable auprès de la Sécurité sociale. L'étude Fourier [14] a montré l'intérêt de cette classe thérapeutique (test sur l'évolocumab) dans la réduction du risque cardiovasculaire, avec une réduction de 42 % de MALE et de 21 % de MACE *versus* placebo.

Afin de surveiller l'efficacité et de la tolérance du traitement hypolipémiant, une biologie sanguine sera prescrite deux mois après l'initiation de la statine avec surveillance des transaminases hépatiques. La créatine phosphokinase (CK) n'est à prescrire qu'en cas de douleur musculaire. L'efficacité du traitement hypolipémiant

sera contrôlé sur une biologie tous les trois mois jusqu'à obtention du LDLc cible.

3. Les anti-hypertenseurs

Selon les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie toujours en vigueur, les cibles de pressions artérielles systoliques doivent être comprises entre 120 et 129 mmHg chez les moins de 65 ans et entre 130 et 139 mmHg chez les plus de 65 ans et la diastolique être inférieure à 80 mmHg chez tous les patients [15]. La bithérapie doit être considérée d'emblée et, concernant l'AOMI, la présence d'un IEC à visée vasculo-protectrice dans cette bithérapie est souhaitable. Différentes études ont en effet montré les bénéfices d'un IEC sur la réduction des MACE, y compris chez les patients présentant une AOMI non symptomatique et non hypertendus [16, 17]. Nous encourageons la prescription d'un IEC chez tout patient porteur d'une AOMI symptomatique ou non, à dose maximale tolérée.

Les traitements non médicamenteux

1. La rééducation vasculaire supervisée à la marche

Selon les dernières recommandations de la Society for Vascular Surgery d'avril 2022, la rééducation vasculaire est la stratégie de prise en charge initiale des patients au stade de claudication intermittente [18]. C'est un temps fondamental de la prise en charge, au même titre que le traitement médicamenteux détaillé ci-dessus.

La revascularisation doit être considérée dans un second temps et à certaines conditions : en premier lieu, le patient éligible doit être non-fumeur, suivre un traitement médicamenteux optimal et présenter un faible risque physiologique et technique. En outre, il doit présenter de graves limitations dans sa vie quotidienne malgré un traitement médical correctement mené [18].

POINTS FORTS

- Un traitement personnalisé en fonction du stade de l'AOMI.
- Être agressif d'emblée dans le traitement médical.
- Sevrage du tabac impératif.
- Rééducation vasculaire supervisée à la marche : temps essentiel du traitement médical de la claudication.
- Trithérapie vasculo-protectrice : antiplaquettaire (dès la claudication intermittente), hypolipémiant avec objectif de LDLc < 1,4 mmol/L et anti-hypertenseur en privilégiant un IEC à dose maximale tolérée, même en l'absence d'hypertension initiale.

Il s'agit tout d'abord, lors d'une consultation dédiée, de prendre le temps de rassurer le patient. Les douleurs de claudication ne doivent pas être un frein à la rééducation ni apeurer le patient. Au stade de claudication intermittente, le risque d'amputation est estimé à moins de 1 % par an [19].

Il n'existe actuellement pas de consensus sur un programme de rééducation défini mais les revues Cochrane sur le sujet sont éloquentes. Une première revue a comparé les différents types de programmes en évaluant la distance maximale de marche et la distance maximale sans déclenchement de la douleur à trois mois. Quel que soit le type d'exercice réalisé (entraînement contre résistance des membres inférieurs, marche nordique, exercices combinés, ergométrie des membres supérieurs), il n'y avait pas de différence significative concernant les résultats [20]. Cette donnée a son importance car elle montre que des modes d'exercices alternatifs peuvent être utiles lorsque l'exercice de marche supervisé n'est pas possible.

La rééducation de l'artérite a pour objectif d'améliorer sa capacité à la marche et de diminuer sa claudication. Une revue Cochrane rassemblant un total de près de 1 400 patients a mis en évidence un net bénéfice de l'exercice supervisé à la marche en montrant que

la distance maximale de marche, la distance de marche sans claudication et la qualité de vie étaient significativement augmentées dans le groupe rééducation *versus* placebo [21]. Enfin, la CLEVER Study a étudié chez 120 patients avec claudication aorto-iliaque répartis en trois groupes – traitement médical seul, ou associé à la rééducation, ou associé à une revascularisation par *stenting* –, les effets de ces différents traitements sur la vitesse maximale de marche et le délai avant claudication. La rééducation était réalisée au rythme de trois fois une heure par semaine pendant six mois. Dès le 6^e mois, il n'existait pas de différence significative sur ces deux critères dans les groupes rééducation et revascularisation, et cet effet se maintenait dans le temps jusqu'à dix-huit mois [22].

Nous voyons donc à travers cette littérature que la rééducation vasculaire supervisée à la marche a toute sa place dans le traitement de l'artérite. Malheureusement la France connaît une carence en centres de rééducation vasculaire, ce qui rend cette option difficilement réalisable dans certaines régions.

2. Suivi de l'AOMI

Il faut garder à l'esprit que ces patients artériopathes sont avant tout des patients polyvasculaires et à très haut risque cardiovasculaire. Nous recommandons

une surveillance clinique, biologique et échographique. L'interrogatoire et l'examen clinique sont des éléments importants de la surveillance et permettent d'évaluer l'activité des patients. L'apparition ou l'aggravation d'une claudication, de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques est évaluée. Les plaies, les cicatrices, la chaleur et la trophicité cutanée sont notées. La palpation des pouls est réalisée sur tout le membre inférieur. Un souffle doit être recherché au niveau abdominal, inguinal, crural et poplité. La surveillance biologique de la glycémie et du bilan lipidique peut être faite tous les six mois en l'absence d'événements intercurrents. Dès la modification d'un traitement, une nouvelle biologie rapprochée s'impose, de l'ordre de trois mois pour un traitement hypolipémiant et d'une semaine pour vérification du ionogramme sanguin et de la créatinine plasmatique si majoration de la dose d'un IEC ou d'un ARA2.

Le but de la surveillance échographique est de prévenir les occlusions à plus ou moins long terme. En l'absence de revascularisation ou d'aggravation des symptômes, un examen annuel est recommandé. S'il y a une aggravation des symptômes de claudication ou l'apparition de nouveaux symptômes, un écho-Doppler doit être réalisé rapidement. Enfin, en cas de revascularisation périphérique par pontage ou endovasculaire, un examen précoce doit être réalisé avant la sortie du patient, puis classiquement à un mois, trois mois, six mois, un an, puis annuellement.

BIBLIOGRAPHIE

1. HEISS C, OLINIC DM, BELCH JFF *et al.* Management of chronic peripheral artery disease patients with indication for endovascular revascularization. VASA Z Gefasskrankheiten, 2022; Apr 14.
2. FOWKES FGR, RUDAN D, RUDAN I *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a

Revue générale

- systematic review and analysis. *The Lancet*, 2013;382:1329-1340.
3. ABOYANS V, RICCO JB, BARTELINK ML *et al*. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018;39:763-816.
 4. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.
 5. HIATT WR, FOWKES FGR, HEIZER G *et al*. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:32-40.
 6. FOWKES FGR, PRICE JF, STEWART MCW *et al*. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010;303:841-848.
 7. BELCH J, MACCUISH A, CAMPBELL I *et al*. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008;337:a1840.
 8. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet*, 1996;348:1329-1339.
 9. HIATT WR, FOWKES FGR, HEIZER G *et al*. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:32-40.
 10. BHATT DL, FLATHER MD, HACKE W *et al*. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Artery Disease in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1982-1988.
 11. EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BOSCH J *et al*. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1319-1330.
 12. ANAND SS, CARON F, EIKELBOOM JW *et al*. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2306-2315.
 13. ARYA S, KHAKHARIA A, BINNEY ZO *et al*. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 2018;137:1435-1446.
 14. BONACA MP, NAULT P, GIUGLIANO RP *et al*. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*, 2018;23;137:338-350.
 15. WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W *et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018;39:3021-3104.
 16. Yusuf S, Sleight P, *et al*. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000; 342:145-153.
 17. FOX KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet Lond Engl*, 2003;362:782-788.
 18. WOO K, SIRACUSE JJ, KLINGBEIL K *et al*. Society for Vascular Surgery Appropriate Use Criteria for Management of Intermittent Claudication. *J Vasc Surg* [Internet], 2022; Apr 22 [cited 2022 Apr 26]; Consultable sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521422014781>
 19. MADABHUSHI V, DAVENPORT D, JONES S *et al*. Revascularization of intermittent claudicants leads to more chronic limb-threatening ischemia and higher amputation rates. *J Vasc Surg*, 2021;74: 771-779.
 20. JANSEN SC, ABARAOGU UO, LAURET GJ *et al*. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020; Aug 20;8:CD009638.
 21. LANE R, ELLIS B, WATSON L *et al*. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Vascular Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet], 2014; Jul 18 [cited 2019 Nov 17]; Consultable sur : <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000990.pub3>
 22. MURPHY TP, CUTLIP DE, REGENSTEINER JG *et al*. Supervised Exercise, Stent Revascularization, or Medical Therapy for Claudication Due to Aortoiliac Peripheral Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:999-1009.

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

■ Revues générales

Pollution atmosphérique, réchauffement climatique et maladies cardiovasculaires

RÉSUMÉ : L'effet de la pollution atmosphérique sur les maladies cardiovasculaires est maintenant bien établi. Les polluants en cause sont essentiellement les oxydes d'azote (NO, NO₂), le dioxyde de soufre (SO₂), l'ozone (O₃), le monoxyde de carbone (CO) et les particules fines (PM_{2,5} et PM₁₀). Par ailleurs, il existe une relation significative entre les vagues de chaleur et la mortalité cardiovasculaire. Les facteurs de vulnérabilités sont l'âge (enfants et personnes âgées), le fait d'habiter dans une zone tropicale, le statut économique faible et la présence de comorbidités (antécédents de maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale et/ou facteurs de risque). Enfin, il existe une synergie de la canicule et de la pollution de l'air sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.



P. GIBELIN
Université Côte d'Azur, NICE.

■ Impact de la pollution atmosphérique

Pendant les 20 dernières années, de nombreuses publications ont attiré l'attention sur l'impact de la pollution intérieure et extérieure sur la santé humaine. De nombreuses pathologies ont été répertoriées comme pouvant être provoquées ou aggravées par une exposition aiguë ou à long terme à la pollution. L'apparition ou l'aggravation de problèmes pulmonaires (essentiellement asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive-BPCO) est établie depuis longtemps, mais de plus en plus de publications relient cette pollution aux maladies cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, mort subite).

Ces effets nocifs sont hautement dépendants de la nature du polluant, de sa composition chimique, du niveau de pollution, de la pression atmosphérique, de la température (vagues de chaleur) et de la sensibilité génétique individuelle. Selon l'OMS, la pollution domestique et extérieure fait partie du top 10 des fac-

teurs de risque avec 174 millions d'années de vie perdues chaque année (Year of Life Lost (YLL)). Elle est en 4^e position après le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'alimentation, et devant le diabète, l'hypercholestérolémie et l'obésité. Toujours selon l'OMS, en 2020, 7 millions de décès dans le monde sont liés à la pollution de l'air ambiant. Les particules fines < 2,5 µm (PM_{2,5}) contribuent à quelque 2 millions de décès prématurés par an, ce qui les classe au 13^e rang des causes de mortalité mondiale.

70 à 80 % des décès en rapport avec la pollution atmosphérique sont d'origine cardiovasculaire, dont la moitié dus à une atteinte cardiaque (ischémie, insuffisance cardiaque chronique, arrêt cardiaque) et l'autre moitié, à un accident vasculaire cérébral (AVC). Tandis que seulement 16 à 20 % des décès liés à la pollution de l'air s'expliquent par une atteinte pulmonaire (infection, BPCO, cancer du poumon).

1. Effet sur la mortalité

La méta-analyse de Zhao *et al.* [1] a étudié la mortalité en rapport avec la pollu-

Revue générale

tion aiguë par $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 , SO_2 , O_3 . Toute augmentation de $10 \mu g/m^3$ est associée à une augmentation de la mortalité journalière pour les $PM_{2,5}$ (+0,68 % ; IC95 % : 0,39-0,97), PM_{10} (+0,39 % ; IC95 % : 0,26-0,55), NO_2 (+1,12 % ; IC95 % : 0,76-1,48), SO_2 (+0,75 % ; IC95 % : 0,42-1,09) et O_3 (+0,62 % ; IC95 % : 0,33-0,92).

L'association est plus marquée pour les jours 0 et 1 d'exposition. Le risque est plus marqué chez les femmes, l'âge > 65 ans et les températures basses. L'effet des $PM_{2,5}$ est plus important que celui des PM_{10} , car les $PM_{2,5}$ et les particules ultrafines peuvent pénétrer plus loin dans les poumons, selon l'hypothèse avancée par les auteurs. À long terme, l'effet de la pollution sur la mortalité concerne surtout les $PM_{2,5}$.

Dès 1993, la Harvard Six Cities Study, et 2 ans après, l'ACS Cancer Prevention II Study ont démontré pour la première fois l'action d'une exposition à la pollution à long terme sur le cœur. En Europe, l'étude ESCAPE parue en 2017 et portant sur plus de 300 000 sujets a étudié l'effet de la pollution à long terme depuis 1991 du NO_2 , des NO_x , des PM_{10} et $PM_{2,5}$. Cette étude retrouve que pour toute augmentation de $10 \mu g/m^3$ le HR est de 1,11 pour le SO_2 , 1,16 pour les PM_{10} et 1,30 pour les $PM_{2,5}$ [2].

2. Effets sur la maladie coronaire

Dès le début des années 2000, le lien entre pollution et infarctus est établi. Dans une large étude basée sur les données de Medicare, Zanobetti montre que l'élévation des PM_{10} est associée à l'augmentation des admissions pour infarctus du myocarde [3]. En 2016, Argacha *et al.*, à partir du registre belge STEMI (infarctus du myocarde avec élévation du segment ST), démontre que l'exposition à des taux élevés de $PM_{2,5}$ et de NO_2 augmente le risque du syndrome coronarien aigu (SCA) ST(+) [4]. Le risque apparaît plus grand chez les personnes âgées pour les $PM_{2,5}$ alors que les plus jeunes

semblent plus sensibles au NO_2 . Sur un total de 11 428 patients ayant présenté un STEMI, les auteurs observent que toute augmentation de $10 \mu g/m^3$ de PM_{10} , $PM_{2,5}$ et NO_2 est associée à une augmentation de l'OR du STEMI de 1,026 de 1,028 et de 1,051 respectivement. Ces auteurs n'ont pas retrouvé d'effet de l' O_3 .

Encore plus récemment, Zuin *et al.* ont trouvé une corrélation entre le nombre de patients ayant eu une intervention sur les coronaires (stent, désobstruction) pour STEMI et NO_2 ($r = 0,205$; $p = 0,001$) ; PM_{10} ($r = 0,349$; $p = 0,0001$) et O_3 ($r = 0,191$; $p = 0,002$) le jour même du pic de pollution [5].

Une méta-analyse française portant sur 117 études effectuées en Amérique et en Europe estime que le risque d'infarctus du myocarde est augmenté de 0,6 %, de 1 %, de 1,1 % et de 4,8 % pour une élévation de $10 \mu g/m^3$ de PM_{10} , de SO_2 , de NO_2 et de CO respectivement [6].

Il n'a pas été retrouvé d'association entre pollution et infarctus sans élévation du segment ST (NSTEMI), ce qui suggère que l'agent polluant est responsable de la rupture de plaque et facilite la formation de thrombus.

3. Effets sur l'insuffisance cardiaque

En aigu, dans une méta-analyse d'études portant sur l'effet de la pollution sur l'insuffisance cardiaque, Shah *et al.* montrent que les hospitalisations et les décès par insuffisance cardiaque sont associés à une élévation de CO (+ 3,52 % pour une augmentation de 1 ppm), du SO_2 (+ 2,36 % pour 10 ppm) et NO_2 (+ 1,70 % pour 10 ppm) mais ne retrouvent pas de lien avec l'ozone [7]. Ils pointent également un lien avec les particules fines : augmentation de 2,12 % pour toute augmentation de $10 \mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ et de 1,63 % pour toute augmentation de $10 \mu g/m^3$ de PM_{10} .

En 2022, nous avons étudié l'impact de l'exposition à court terme à la pollu-

tion atmosphérique sur les admissions aux urgences pour insuffisance cardiaque [8]. Il s'agit d'une étude rétrospective de 2013 à 2018 portant sur 43 400 patients admis pour œdème aigu du poumon (OAP) dans les urgences de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur à partir de l'observatoire régional des urgences (ORU PACA) incluant 47 centres. La pollution quotidienne a été analysée à partir des données d'AtmoSud (84 capteurs) sur 357 zones. Nous avons défini 6 clusters ou zones en fonction de l'homogénéité et du type de pollution : campagne (cluster 1), villes côtières de taille moyenne (cluster 2), montagnes (cluster 3), grandes villes côtières (cluster 4), autoroutes (cluster 5), côté ouest (cluster 6). Nous avons étudié l'association entre pic de pollution (O_3 , NO_2 , $PM_{2,5}$ et PM_{10}) et admission aux urgences pour OAP (statistiques : DLNM : effet non linéaire et retardé). Nous avons trouvé un effet significatif de chaque polluant $PM_{2,5}$ (RR = 16 %), O_3 (RR = 14 %), PM_{10} (RR = 13 %), NO_2 (RR = 11 %). Selon les polluants, nous avons identifié 4 formes de courbes d'exposition : effet précoce et tardif pour le NO_2 , U et en arc-en-ciel (U inversé) pour l' O_3 et les 4 formes pour les PM_{10} . Dans les grandes villes, l' O_3 a l'association la plus significative avec les PM_{10} . Dans le côté ouest (étang de Berre), un effet retardé déclenché par les PM_{10} a été constaté. Les zones situées le long de l'autoroute sont principalement affectées par le NO_2 avec une augmentation de l'association pendant une période allant jusqu'à 9 jours après le pic de pollution. Ainsi, le type de courbes dépend du type de polluant, de l'intensité de la pollution et de sa durée.

Bai *et al.* ont suivi 5,1 millions de personnes de 2001 à 2015 dans l'Ontario et ont recensé 422 625 patients en insuffisance cardiaque [9]. Pour toute augmentation de $10 \mu g/m^3$, ils ont constaté pour les $PM_{2,5}$ un RR = 1,05 (IC95 % : 1,04-1,06) avec une courbe supra-linéaire sans seuil retrouvé, ce qui souligne le bénéfice de la réduction de la pollution même quand la pollution est faible. Pour

le NO₂, le RR était de 1,02 (IC95 % : 1,01-1,04) et pour l'O₃, le RR était de 1,03 (IC95 % : 1,02-1,03) avec un seuil de 48 µg/m³.

En exposition chronique, Zanobetti a montré que des niveaux moyens de PM_{2,5} sur une année sont associés à une augmentation de 40 % du risque d'hospitalisation pour IC par 10 µg/m³. De même, dans l'étude ACS de Pope, le risque de décès par IC est augmenté de 13 % pour toute augmentation de 10 µg/m³ de PM_{2,5} en chronique.

4. Effets sur les troubles du rythme

Le lien entre pollution et troubles du rythme est incertain. Une étude brésilienne retrouve un lien entre fibrillation atriale (FA), flutter, tachycardie atriale, tachycardie ventriculaire (TV) d'une part et augmentation en CO, NO₂ et PM₁₀ le jour de l'exposition d'autre part. En revanche, des études ont montré le lien entre la pollution – en particulier aux PM et plus récemment avec l'ozone – et les arrêts cardiaques. Cet effet semble indépendant de l'effet de la pollution sur l'infarctus du myocarde qui serait compliqué de fibrillation ventriculaire ou d'arrêt cardiaque.

Nous avons mené une étude de l'impact d'une pollution aiguë à l'ozone sur les arrêts cardiaques à Nice [10]. Il s'agit d'une étude rétrospective (banque de données du service des urgences du CHU) portant sur 557 arrêts cardiaques hors hôpital (dont 90 % à domicile) identifiés comme cardiovasculaires, entre mars 2010 et mars 2018. L'âge moyen était de 75 ans pour les femmes, 68 ans pour les hommes. Dans 62 % des cas, il y avait des témoins. 40 patients (7,1 %) sont arrivés vivants aux urgences, 35 ont eu une coronarographie avec, chez 28 patients, une thrombose coronaire aiguë avec une survie à 1 mois de 5,1 %. La pollution à l'ozone, la température et l'humidité nous ont été fournies par AtmoSud avec analyse de l'impact 2 h, 8 h et 24 h après le pic. Nous avons noté

une très faible variation entre 2 h et 24 h. Nous avons mis en évidence une association significative entre pic de pollution à l'ozone et arrêts cardiaques avec pour toute augmentation de 10 µg/m³ d'O₃ un OR de 1,12 (1,02-1,25) à 2 h et de 1,18 (1,03-1,35) à 24 h. Nous n'avons pas trouvé de lien avec les PM.

Chez les patients aux antécédents connus (42 %), nous n'avons pas trouvé de différence entre ATCD ou pas d'ATCD d'hospitalisation. Parmi les patients avec ATCD connus, nous n'avons pas trouvé de différence avec ou sans hospitalisation pour infarctus (p = 0,20), insuffisance cardiaque (p = 0,18), HTA (p = 0,07) ou AVC (p = 0,10). Enfin, nous n'avons pas trouvé d'effet de l'âge, du sexe, des saisons, du lieu (domicile ou extérieur).

Dans l'étude sur 11 923 arrêts cardiaques survenus entre 2006 et 2014 et recensés dans le registre suédois de réanimation cardiopulmonaire, Raza *et al.* retrouvent 16 % d'antécédents d'infarctus du myocarde, 24 % d'arythmies (FA), 2,5 % d'AVC, 3,3 % d'HTA et 6 % de diabète [11]. Toute augmentation de 10 µg/m³ à 2 h et 24 h est associée à augmentation de 2 % du risque d'arrêt cardiaque de manière indépendante des antécédents avec un effet paradoxal : un risque diminué en cas d'antécédents de FA (effet protecteur des bêtabloquants ?). Les auteurs ne retrouvent pas de lien avec les PM.

Les principaux mécanismes physiopathologiques de l'effet de la pollution invoqués sont l'inflammation, un effet prothrombotique, un effet proathérogène, un effet sur la vasomotricité et sur les facteurs de risque tels que l'HTA.

■ Impact des vagues de chaleur

L'absence de consensus sur la définition de la vague de chaleur est un des principaux facteurs qui contribuent à la disparité des données liées au changement climatique et de l'évaluation de la

morbi-mortalité en rapport avec la canicule. La définition varie selon le lieu, du fait de la géographie, du climat et de l'acclimatation différente de la population locale. Il est donc nécessaire avant tout travail épidémiologique d'identifier la température minimale de mortalité, qui est la température associée au moindre risque de mortalité sans imposer de contraintes sur sa localisation. Dans certains endroits, une journée à 35 °C est une journée d'été typique, alors qu'à d'autres endroits, elle peut causer des dommages importants sur la santé. Les courbes de vulnérabilité qui en résultent peuvent améliorer les systèmes d'alerte chaleur-santé afin d'éviter des conséquences tragiques telles que la canicule européenne de 2003 qui a fait plus de 70 000 morts et la canicule russe de 2010 avec plus de 11 000 morts. L'humidité contribue également à la mauvaise tolérance à la chaleur avec la notion de température mouillée ou humide.

La canicule est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires. L'étude d'Alahmad *et al.* portant sur plus de 32 millions de décès cardiovasculaires montre que toute augmentation de 1 °C de la température au-delà de la température minimale de mortalité entraîne une augmentation de 2,1 % de mortalité cardiovasculaire, avec en particulier une augmentation de 3,8 % des AVC, 2,8 % des infarctus et 2,1 % des arrêts cardiaques [12]. Abrignani *et al.* ont montré que l'essentiel de la mortalité liée à la chaleur survient dans les premiers jours suivant l'augmentation de la température. Une méta-analyse récente a montré qu'une augmentation de 1 °C de la température au-delà de la température optimale est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire de 2,1 % (RR = 1,021 ; IC95 % : 1,020-1,023), particulièrement par AVC et infarctus. Les personnes les plus touchées étaient les femmes, les personnes âgées et les habitants en milieu tropical.

De nombreuses autres études confirment l'impact de la canicule sur la santé et sur

Revue générale

POINTS FORTS

- La pollution atmosphérique est un facteur essentiel de risque des maladies cardiovasculaires.
- Les principaux polluants sont l'ozone, les particules fines, le NO₂ et le CO.
- La canicule est également un facteur de risque des maladies cardiovasculaires.
- Il existe une synergie de la pollution atmosphérique et de la canicule sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

la mortalité. Les facteurs de vulnérabilités sont l'âge (enfants et personnes âgées), l'habitat en zone tropicale, le statut économique faible et la présence de comorbidités (antécédents de maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale et/ou facteurs de risque).

Sur le plan physiopathologique, l'exposition à la chaleur entraîne une augmentation du flux sanguin cutané et de la transpiration, ce qui conduit à une déplétion potentielle du volume sanguin et à une stimulation du système sympathique engendrant une augmentation de la fréquence et de la contraction cardiaques pour maintenir un volume d'éjection systolique avec une augmentation de la consommation d'oxygène.

Effet synergique de la pollution et de la canicule

Il existe un effet synergique de la pollution de l'air et de la canicule sur la santé. Les résultats de l'étude Phase d'Analitis *et al.* portant sur neuf villes européennes ont montré que l'augmentation en pourcentage de tous les décès de cause naturelle par augmentation de la température était plus élevée pendant les jours de pollution par l'ozone et par les particules fines [13]. Les jours de faible pollution en ozone, l'augmentation du nombre total de décès quotidiens était de 1,84 % pour toute augmentation de

1 °C de la température et de 2,5 % les jours où la pollution de l'ozone était élevée. L'interaction avec les PM₁₀ était significative quel que soit l'âge: 2,24 % pour une pollution PM faible contre 2,63 % pour une pollution PM élevée. De même, l'étude Scotichini sur l'effet à court terme de la pollution et de la chaleur sur la mortalité, menée dans 25 villes italiennes, retrouve cette interaction pour les PM et l'ozone [14]. Les effets de la chaleur ont été estimés en pourcentage de variation de la mortalité pour les augmentations de température entre le 75^e et le 99^e centile. Les estimations varient de 3,9 % pour les PM basses et 14,1 % pour les PM élevées au nord, de 3,6 % à 24 % au centre, et de 7,5 % à 21,6 % au sud. Des résultats similaires ont été constatés pour l'ozone.

Tout récemment, en juillet 2023, Xu *et al.* ont publié une étude portant sur 202 678 patients décédés d'un IDM en Chine entre 2015 et 2020 [15]. Ils ont montré un lien significatif entre vague de chaleur d'une part et PM_{2,5} d'autre part sur la mortalité par infarctus du myocarde. Ils ont observé une interaction significative de la vague de chaleur et de la pollution PM_{2,5} sur la mortalité par IDM. L'interaction est élevée quand la vague de chaleur est importante et prolongée. Les auteurs estiment qu'une augmentation de 2,8 % de mort par IDM est attribuable à l'exposition concomitante à une vague de chaleur et à un

taux élevé de PM_{2,5} (> 37,5 µg/m³). Cet effet est indépendant du sexe, de l'âge et du statut socio-économique.

Sur le plan physiopathologique, il est plausible que les hautes températures accélèrent (ou accentuent) la pénétration des PM_{2,5} dans l'organisme par la sueur, l'élévation du flux sanguin sous-cutané et l'augmentation de la respiration. De plus, l'effet biologique commun de l'augmentation de l'inflammation et du stress oxydatif peut être synergique chez l'être humain.

Il est donc temps d'inclure la pollution de l'air dans les plans de santé publique de prévention des canicules.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZHAO L, LIANG HR, CHEN FY *et al.* Association between air pollution and cardiovascular mortality in China: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017;8:66438-66448.
2. DEHBI HM, BLANGIARDO M, GULLIVER J *et al.* Air pollution and cardiovascular mortality with over 25 years follow-up: a combined analysis of two British cohorts. *Environ int*, 2017;99:275-281.
3. ZANOBBETTI A, SCHWARTZ J. The effect of particulate air pollution on emergency admissions for myocardial infarction: a multicity case-crossover analysis. *Environ Health Perspect*, 2005;113:978-982.
4. ARGACHA JF, COLLART P, WAUTERS A *et al.* Air pollution and ST-elevation myocardial infarction: a case-crossover study of the Belgian STEMI registry 2009-2013. *Intern J Cardiol*, 2016;223:300-305.
5. ZUIN M, RIGATELLI G, DELL-ADVOCATA F *et al.* Air pollution and ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty: a direct correlation. *Int J Cardiol*, 2017;236:49-53.
6. MUSTAFIC H, JABRE P, CAUSSIN C *et al.* Main air pollutants and myocardial infarction/A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012;307:713-21.
7. SHAH ASV, LANGRISH JP, NAIR H *et al.* Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013;382:1039-1048.
8. SIMOES F, BOUYEYRON C, PIGA D *et al.* Cardiac dyspnea risk zones in the south of France identified by geo-pollution

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

21

I Revues générales

Syncopes : tests non invasifs

RÉSUMÉ : Les recommandations européennes de 2018 sur la prise en charge des syncopes font un listing complet des examens non invasifs disponibles permettant de faire un diagnostic.

En dehors de la surveillance scopée immédiate des patients à risque, le massage sino-carotidien ainsi que les tests simples d'orthostatisme incluant un enregistrement ECG sont souvent très rentables dans le bilan initial. Le bon sens clinique doit conduire à mettre les patients "en situation" lorsque les syncopes ont lieu dans des circonstances reproductibles (syncopes situationnelles, épreuve d'effort par exemple).

Enfin, il existe de nombreux outils qui permettent un enregistrement continu de l'ECG ; ils doivent être choisis en fonction de la fréquence de survenue des symptômes.



S. PHILIBERT LAURENT¹, G. LAURENT^{2, 3}

¹ Service de Cardiologie, Hôpital européen Georges Pompidou, PARIS ;

² Service de Cardiologie, CHU de DIJON ;

³ Laboratoire de physiopathologie et épidémiologie cérébro-cardiovasculaires (PEC2), Université de Bourgogne, DIJON.

La rédaction de cet article a été largement inspirée des données, tableaux et figures publiés en 2018 dans les recommandations européennes sur les syncopes [1].

Certains des examens suivants peuvent être réalisés en pratique quotidienne dans le cadre du bilan initial lors de l'admission aux urgences ; ils sont simples et peuvent orienter rapidement vers un diagnostic :

- le massage sino-carotidien (MSC) ;
- les tests d'orthostatisme incluant le test d'inclinaison ;
- l'exploration du système nerveux autonome (épreuve de Valsalva et mesure ambulatoire de la PA [MAPA]) ;
- l'enregistrement du rythme cardiaque (surveillance scopée en unité de syncope, au service des urgences lorsqu'il existe une structure dédiée à la surveillance du rythme cardiaque, en hospitalisation en cas de critères de gravité, Holter ECG, nouveaux systèmes d'enregistrement ambulatoires) ;
- l'échographie cardiaque et le test d'effort sont en général réalisés en hospitalisation ou programmés secondairement en ambulatoire.

■ Le massage sino-carotidien

>>> Une **hypersensibilité sino-carotidienne (HSC)** est définie par la présence d'une pause ventriculaire > 3 s et/ou une chute de pression artérielle systolique (PAS) > 50 mmHg lors du MSC. Dans le cadre d'une syncope inexpliquée, une HSC n'est pas forcément causale car c'est un phénomène aspécifique fréquent chez les patients les plus âgés (40 %). En revanche, l'HSC est exceptionnelle chez les patients de moins de 40 ans.

>>> Le **syndrome sino-carotidien (SSC)** est défini par la survenue spontanée de lipothymies ou de syncopes à l'occasion d'une bradycardie (pause > 6 s) ou d'une hypotension. La prévalence de ce syndrome est de 9 à 13 % chez les patients > 40 ans. Le SSC est confirmé lorsque le MSC induit une bradycardie (asystole) et/ou une hypotension en reproduisant les symptômes du patient et que celui-ci décrit des symptômes spontanés compatibles avec un mécanisme réflexe.

>>> Le **massage sino-carotidien (MSC)** est recommandé (classe I, niveau B) chez les patients de plus de 40 ans dans

Recommandations pour le massage sino-carotidien	Classe	Niveau de preuve
Le massage sino-carotidien est indiqué chez les patients > 40 ans présentant une syncope d'origine inconnue compatible avec un mécanisme réflexe.	I	B
Un syndrome du sinus carotidien est confirmé si le massage sino-carotidien induit une bradycardie (asystolie), ou une hypotension qui reproduit les symptômes spontanés chez un patient qui présente une syncope d'origine réflexe.	I	B

Tableau I : Indications du massage sino-carotidien (MSC).

le cadre du bilan d'une syncope d'origine indéterminée compatible avec un mécanisme réflexe. Bien que les complications neurologiques soient très rares (0,24 % d'accidents ischémiques cérébraux sur plus de 8 700 patients), il est déconseillé de réaliser ce test en cas d'antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT), d'AVC ou de sténose carotidienne connue de plus de 70 % (**tableau I**).

>>> Le MSC en pratique doit être réalisé en position couchée et debout avec un enregistrement continu battement à battement, idéalement dans le laboratoire qui réalise les tests d'inclinaison.

La compression manuelle doit être réalisée avec le bout des 2^e, 3^e et 4^e doigts de la main à l'endroit où le pouls carotidien est le mieux frappé. Il s'agit d'un massage doux de haut en bas de 10 secondes au niveau de la carotide droite puis gauche.

Le MSC est ensuite répété après une injection IV de 0,02 mg/kg d'atropine, ce qui permet de supprimer les pauses d'origine vagale et de démasquer les réponses vaso-dépressives (VD) impliquées dans la symptomatologie. En effet, l'atropine permet d'identifier la contribution relative des composantes cardio-inhibitrices (CI) ou VD dans la survenue des symptômes. Par exemple, une forme mixte (CI et VD) est confirmée dans l'exemple 1 puisqu'après l'injection d'atropine, le patient est toujours symptomatique en raison d'une chute de PAS à 75 mmHg.

En l'absence de chute de fréquence, on considère qu'il s'agit d'une forme CI (**fig. 1**).

■ Les tests d'orthostatisme

Une hypotension orthostatique (HO) peut survenir dans les 15 premières secondes (HO initiale précoce) ou au-delà des 3 premières minutes (HO retardée). Il s'agit d'une chute transitoire de PAS ≥ 20 mmHg et/ou de PAD ≥ 10 mmHg. Il ne faut

pas oublier d'enregistrer simultanément le rythme cardiaque (l'absence de bradycardie associée à l'HO permet d'éliminer une syncope réflexe liée à une réaction vaso-vagale). Les systèmes d'enregistrement de la pression et de la FC battement à battement peuvent être préférés au "classique" sphygmomanomètre lorsque l'on suspecte des chutes de PA sur de très courtes durées.

Il faut également savoir distinguer le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (STPO, ou POTS en anglais). Il s'agit le plus souvent de patientes jeunes qui tolèrent mal l'orthostatisme (maux de tête, palpitations...) avec une accélération notable du rythme cardiaque à l'orthostatisme ($> +30$ bpm ou > 120 bpm) dans les 10 minutes qui suivent la position debout sans HO (**tableau II**).

Le test d'inclinaison (*tilt test*) doit être réalisé dans un laboratoire dédié avec une table inclinable et un environne-

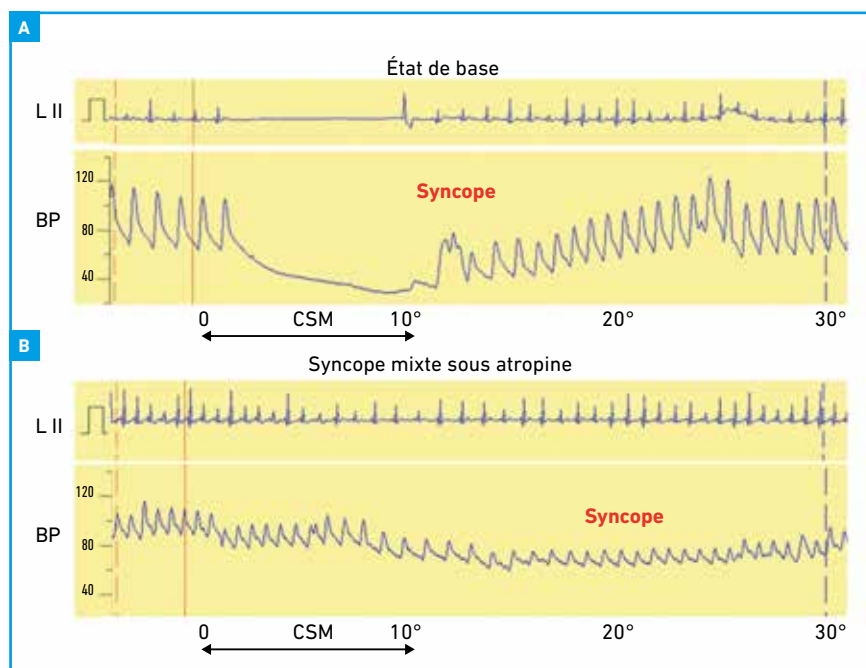


Fig. 1A : Une pause systolique de près de 10 secondes est enregistrée dès le début du massage sino-carotidien, une chute moyenne de la pression interne systolique de 40 mm de mercure contribue à la syncope. **B :** Après administration d'atropine, la composante cardio-inhibitrice a été levée, une chute de pression artérielle systolique à 75 mmHg entraîne une syncope au bout de 15 secondes. Les deux composantes (cardio-inhibitrice et vaso-dépressive) sont donc considérées comme des déterminants majeurs de la survenue de cette syncope mixte. BP = blood pressure ; CSM = carotid sinus massage.

Revue générale

Recommandations de diagnostic de HO, STPO	Classe	Niveau de preuve
Indications		
La mesure de la PA et de la FC en position couchée et en position debout après 3 minutes fait partie du bilan initial de syncope.	I	C
La mesure continue de la PA et de la FC battement à battement doit être préférée lorsque l'on suspecte des variations très brèves ou une HO initiale précoce.	Iib	C
Critères diagnostiques		
On confirme le diagnostic de syncope par HO quand il y a une chute de PA systolique ≥ 20 mmHg ou diastolique de ≥ 10 mmHg par rapport à l'état de base ou une baisse de la PA systolique < 90 mmHg qui reproduit les symptômes spontanés.	I	C
Une syncope par HO devrait être considérée comme probable lorsqu'il y a une chute asymptomatique de la PA systolique ≥ 20 mmHg ou diastolique ≥ 10 mmHg ou une baisse de la PA systolique < 90 mmHg et lorsque l'histoire clinique est compatible avec une HO.	Ila	C
Une syncope par HO devrait être considérée comme probable lorsqu'il y a une chute symptomatique de la PA systolique ≥ 20 mmHg ou diastolique ≥ 10 mmHg ou une baisse de la PA systolique < 90 mmHg et lorsque l'histoire clinique n'est pas parfaitement compatible avec une HO.	Ila	C
Un STPO devrait être considéré comme probable quand il y a une augmentation orthostatique de la FC (> 30 bpm ou atteignant 120 bpm dans les 10 minutes suivant la station debout) en l'absence d'HO et qui reproduit les symptômes spontanés.	Ila	C

Tableau II : Recommandations concernant le diagnostic d'une hypertension orthostatique (HO), d'un syndrome de tachycardie posturale orthostatique (STPO).

Recommandations tilt test	Classe	Niveau de preuve
Indications		
La réalisation d'un tilt test doit être envisagée chez les patients suspects de syncope réflexe, d'HO, de STPO, de pseudo-syncope d'origine psychogène.	Ila	B
La réalisation d'un tilt test peut être envisagée dans le but d'éduquer les patients à reconnaître leurs symptômes et à apprendre à appliquer les manœuvres physiques de prévention.	Iib	B
Critères diagnostiques		
Le diagnostic de syncope réflexe, HO, STPO ou de pseudo-syncope psychogène doit être considéré comme vraisemblable si le tilt test reproduit les symptômes et des caractéristiques hémodynamiques compatibles avec ces pathologies.	Ila	B

Tableau III : Recommandations concernant les indications du tilt test et les critères diagnostiques de HO (hypotension orthostatique), STPO (syndrome de tachycardie posturale orthostatique), PSP (pseudo-syncope d'origine psychogène).

ment silencieux. Un test négatif n'exclut pas un diagnostic de syncope réflexe. Une réponse cardio-inhibitrice au cours d'un tilt test est hautement prédictive du diagnostic de syncope spontanée par asystolie. À l'inverse, une réponse vaso-dépressive isolée au cours du test n'exclut en rien la possibilité de syncope spontanée par asystolie.

Le tilt test ne doit pas être utilisé pour évaluer l'efficacité d'un traitement médicamenteux. Les indications de réalisation sont résumées dans le **tableau III**.

L'exploration du système nerveux autonome

1. La manœuvre de Valsalva

L'absence de compensation par une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque au cours de la manœuvre de Valsalva est pathognomonique d'une origine neurogénique des symptômes. À l'inverse, une chute importante de la pression artérielle au cours d'une expiration forcée alors que la réponse chronotrope est normale peut apparaître chez les patients suspects de

syncopes situationnelles comme celles décrites dans le **tableau IV**.

2. La mesure ambulatoire de la pression artérielle

La MAPA permet l'évaluation du niveau de pression sur 24 heures et peut identifier les hypotensions paroxystiques postprandiales ou post-exercice physique ainsi que celles favorisées par un traitement médicamenteux. Le gros intérêt est ici de mettre en évidence une corrélation entre l'événement tensionnel et les symptômes décrits par le patient.

POINTS FORTS

- Il ne faut pas négliger le rôle individuel des modifications hémodynamiques liées à l'orthostatisme et du ralentissement excessif de la fréquence cardiaque, c'est pourquoi il faut le plus possible considérer l'enregistrement simultané de ces deux paramètres.

qu'une chute de PA réflexe soit en réalité la principale cause de la syncope (la bradycardie est alors un événement secondaire et retardé). Ces limitations peuvent bien entendu avoir des conséquences importantes sur la prise en charge thérapeutique.

L'échographie cardiaque et le test d'effort

Chez les patients suspects de cardiopathie, l'échocardiogramme permet de confirmer ou d'infirmer les hypothèses diagnostiques. Cet examen joue un rôle important dans la stratification du risque. Dans un certain nombre de cas rares, il peut suffire à faire le diagnostic (classe IC : rétrécissement aortique sévère, tumeur intra-cardiaque obstructive, tamponnade ou dissection aortique). Une échocardiographie de stress peut permettre de détecter une obstruction sous-aortique chez les patients avec une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) présentant des syncopes à l'exercice ou posturales (classe IB). Un gradient > 50 mmHg est habituellement considéré comme étant le seuil à partir

Exploration du système nerveux autonome	Classe	Niveau de preuve
Indications		
La manœuvre de Valsalva doit être réalisée pour évaluer le système nerveux autonome de patients suspects d'hypotension orthostatique neurogénique.	IIa	B
La manœuvre de Valsalva peut être envisagée pour confirmer une tendance hypotensive responsable de certaines formes de syncope situationnelle induite par : la toux, la pratique des instruments à vent, le chant, l'haltérophilie.	IIb	C

Tableau IV : Exploration basique du système nerveux autonome par la manœuvre de Valsalva.

L'enregistrement du rythme cardiaque

L'idéal est de pouvoir corréler l'enregistrement d'une arythmie avec la survenue des symptômes. Pour ce faire, il faut faire préciser aux patients la fréquence des symptômes pour définir le système d'enregistrement le plus efficace pour poser le diagnostic. Par exemple, un Holter ECG classique sera proposé lorsque les événements surviennent au moins une fois par semaine ; un enregistrement externe non implantable peut être envisagé lorsqu'il s'agit d'événements dont la fréquence est inférieure à 1 mois ; dans le cas contraire, un Holter implantable (ILR) semble plus approprié (**tableau V**).

Les systèmes d'enregistrement ECG peuvent également rendre compte d'arythmies asymptomatiques comme une asystole (pause de plus de 3 s), une tachycardie ventriculaire ou supra-ventriculaire. Ces événements sont évidemment à prendre en compte même s'ils ne sont pas en lien direct avec la survenue d'une syncope au moment

de l'enregistrement. Les principales limitations du monitoring ECG sont liées à l'absence d'enregistrement simultané de pression artérielle. Dans les syncopes réflexes par exemple, une bradycardie n'exclut pas la possibilité

Monitoring ECG	Classe	Niveau de preuve
Recommandations		
Les patients considérés à haut risque doivent bénéficier d'une télémétrie ou d'une surveillance scopée immédiate à l'hôpital.	I	C
La mise en place d'un Holter ECG doit être considérée chez les patients qui ont des syncopes ou pré-syncopes fréquentes (≥ 1 épisode par semaine).	IIa	B
La mise en place d'un enregistrement ECG externe longue durée (ELR) doit être considérée après le premier événement chez des patients qui ont des symptômes espacés ≤ 4 semaines.	IIa	B
La mise en place d'un enregistrement ECG interne longue durée (ILR) est indiquée dès la phase initiale chez des patients avec des syncopes récidivantes.	I	A
La mise en place d'un ILR est indiquée chez des patients considérés à haut risque avec des syncopes récidivantes sans cause décelée ni indication d'implantation d'un DAI en prévention primaire ni indication de pacemaker.	I	A
La mise en place d'un ILR devrait être considérée chez des patients suspects de syncopes réflexes fréquentes ou sévères.	IIa	B

Tableau V : Recommandations pour la surveillance ECG en fonction des délais d'apparition des symptômes.

■ Revues générales

duquel une obstruction devient hémodynamiquement significative.

Les syncopes d'effort sont très rares, elles sont le plus souvent liées à des causes cardiaques. En revanche, les syncopes post-effort sont le plus souvent d'origine réflexe. Un test d'effort doit être réalisé chez ces patients qui présentent des

syncopes au cours ou immédiatement après l'exercice. De très rares cas de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du 2^e ou du 3^e degré tachycardie-dépendants ont été rapportés : il s'agit de blocs nodaux distaux qui évoluent vers un BAV permanent. Le plus souvent, ces patients présentent des troubles de la conduction intra-ventriculaire à l'état de base.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.

S. Philibert a déclaré des liens d'intérêts avec Abbott. G. Laurent a déclaré des liens d'intérêts avec Biotronik et Microport.



Retrouvez 4 cas cliniques d'hypertension artérielle en ligne sur le site www.realites-cardiologiques.com

Comité éditorial : Yara Antakly-Hanon, Romain Boulestreau, Bernard Lévy et Jean-Jacques Mourad

Avec le soutien institutionnel des laboratoires



■ Revues générales

L'IA pour résoudre les problèmes liés à la pharmacothérapie : le projet AVICENNE dans les anti-thrombotiques

RÉSUMÉ : Un système avancé d'aide à la décision pour sécuriser les traitements anti-thrombotiques chez les patients hospitalisés, appelé AVICENNE, est implanté depuis 2018 au sein du groupe hospitalier de territoire (GHT) Sud Lorraine avec le soutien de l'agence régionale de santé Grand Est. Cet article présente les résultats d'une étude conduite auprès de deux établissements publics (1 700 lits) ayant mis en place AVICENNE et ayant enregistré 6 432 alertes en 24 mois dont 31 % sur des anti-thrombotiques.

Ce système et l'échange médico-pharmaceutique qui en résulte sont des barrières de sécurité dans la prise en charge médicamenteuse des patients. La modélisation de situations comprenant des problèmes liés à la pharmacothérapie (PLP) dans le domaine des anti-thrombotiques est incontournable.



E. DUFAY¹, A. POTIER²

¹ Centre hospitalier de LUNÉVILLE.

² Centre hospitalier régional universitaire de NANCY.

■ Contexte

En France, les trois enquêtes nationales sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) ont eu pour but de mesurer la survenue des événements indésirables graves (EIG) liés au processus de soins ; la part des événements jugés évitables y est évaluée [1, 2]. Aucune diminution significative du taux d'EIG n'est observée entre les enquêtes.

Ces enquêtes ont également restitué la part des EIG associés aux médicaments. Dans ENEIS 2004 et 2009, plus des 2/3 d'entre eux sont jugés évitables. Dans ENEIS 2019, plus de la moitié le sont.

L'iatrogénie médicamenteuse représente un coût humain et économique considérable : jusqu'à 30 000 décès et 130 000 hospitalisations par an [3]. D'après Legrain *et al.*, elle s'avère 3 fois

plus fréquente et plus sévère après 65 ans ; elle représente 10 % des hospitalisations du sujet âgé et 20 % après 80 ans [4].

Les données nationales sont confortées par les synthèses récurrentes de l'OMS et les publications internationales qui démontrent le caractère mondial du problème [5, 6].

Par ailleurs, la France est un pays développé ayant une forte proportion de dépenses pharmaceutiques qui représentent 13,3 % des dépenses de santé [7]. Les prescriptions semblent fréquemment non conformes aux recommandations de l'autorisation de mise sur le marché ou aux données acquises de la science [CNAM 2022]. Paradoxalement la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé est une des organisations les moins bien sécurisées en regard

Revue générale

de l'utilisation de produits considérés comme dangereux (HAS –Certifications 2000, 2004, 2007, 2010 et 2014). Quant aux activités de pharmacie clinique, elles s'implantent lentement et insuffisamment dans nos établissements de santé.

L'analyse pharmaceutique des prescriptions est l'une des activités de pharmacie clinique : c'est une barrière sécuritaire pour les patients et les professionnels de santé, et une obligation réglementaire en France [8]. Un des buts de cet acte est la recherche de PLP, définis comme des événements ou circonstances impliquant un traitement médicamenteux qui interfèrent réellement ou potentiellement avec l'atteinte des objectifs de santé ciblés [9]. Le corollaire de leur recherche est le signalement au prescripteur, *via* une intervention pharmaceutique, des conduites à tenir pour optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients.

En permettant la résolution rapide de problèmes, l'intelligence artificielle (IA) offre une opportunité unique pour améliorer la qualité du service public [10]. L'IA est d'abord et avant tout un ensemble d'outils numériques au service de l'humain. L'implantation de systèmes avancés d'aide à la décision pharmaceutique (SADP) est la porte d'entrée retenue dans le projet AVICENNE (Algorithmes dont l'utilisation est Valorisée par l'Informatisation de la démarche Clinique EN pharmacie clinique).

Le but d'AVICENNE est de renforcer la prestation des pharmaciens cliniciens auprès des médecins pour améliorer la pertinence de leurs prescriptions [11].

La détection de problèmes liés aux anti-thrombotiques (AT) est analysée. Cette classe thérapeutique est la cible de l'étude présentée car elle prend une grande part dans l'iatrogénie liée aux médicaments [12]. C'est l'une des quatre classes thérapeutiques les plus impliquées dans l'iatrogénie du sujet âgé [13]. Chez le sujet insuffisant rénal,

les AT sont à l'origine de 34 % des effets indésirables, sachant que ces derniers ne représentent qu'une part (près de la moitié) des événements indésirables médicamenteux [14].

Méthode

L'étude concerne deux établissements publics de santé faisant partie du Groupe hospitalier de territoire (GHT) Sud Lorraine : le centre hospitalier de Lunéville et le centre hospitalier régional universitaire de Nancy, soit 1 700 lits. Tel un assistant thérapeutique, le SADP AVICENNE s'y implante fin 2018. Il associe simultanément à une base de connaissances progressivement formalisée sur le médicament, les données de santé structurées du patient et le logiciel PHARMACCLASS (Keenturtle) qui assure des fonctions de raisonnement logique et d'interopérabilité des données. Grâce à cette triangulation active, PHARMACCLASS émet des alertes lorsqu'il existe un risque lié aux médicaments chez un patient. Les alertes et leur traitement sont enregistrés en continu dans le logiciel PHARMACCLASS.

Les pharmaciens enrichissent la base de connaissances AVICENNE qui collige

des situations cliniques impliquant le médicament. En novembre 2021, elle comporte 175 situations modélisées dont 26 (14,9 %) concernent les principes actifs anti-thrombotiques (**fig. 1**). Elle intègre les dernières recommandations de pratique clinique issues de sociétés savantes internationales. Les algorithmes pharmaceutiques sont créés à partir d'informations officielles sur le médicament (Thériaque du Centre national hospitalier de l'information sur le médicament). Sont également prises en compte l'expérience clinique dans la résolution des problèmes liés à la pharmacothérapie ainsi que leur criticité : fréquence, gravité et probabilité de non-détection.

Chaque situation modélisée est structurée selon deux volets. Dans le volet 1, le PLP est caractérisé notamment par une dénomination, une référence issue de la classification de la Société française de pharmacie clinique [15], une conséquence clinique, un PLP, un ensemble d'éléments décisionnels reliés entre eux par des opérateurs mathématiques/logiques/temporels en logique de description et la règle informatique correspondante dans PHARMACCLASS élaborée selon un modèle computationnel défini. Ce 1^{er} volet aboutit aux alertes.

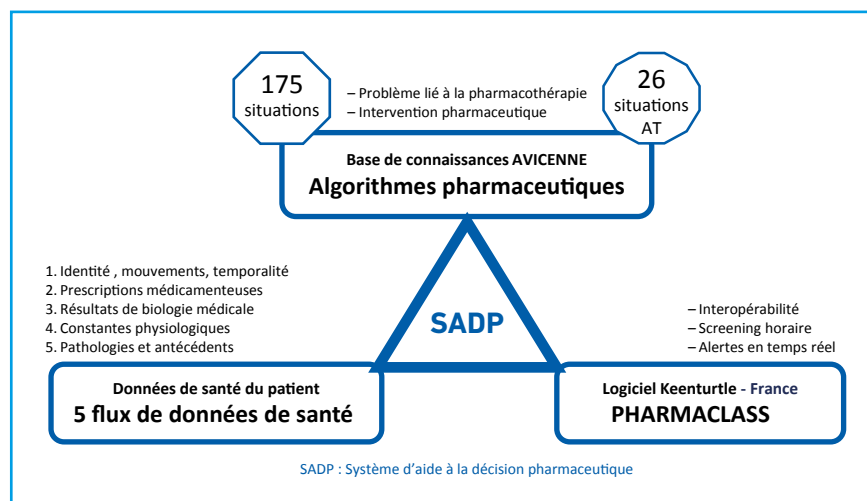


Fig. 1 : La triangulation active du SADP AVICENNE.

Le 2nd volet fait correspondre à chaque PLP des éléments d'appréciation complémentaires ainsi qu'un ensemble de conduites à tenir pour guider le pharmacien dans son anamnèse ; il constitue la supervision humaine du SADP.

PLP et conduites à tenir sont le contenu de l'intervention pharmaceutique auprès du prescripteur. Ce dernier, au cours de l'échange médico-pharmaceutique, prend une décision éclairée et modifie ou non sa prescription en tant que de besoin.

La proportion des PLP liés aux anti-thrombotiques est évaluée en regard

de ceux détectés grâce à l'ensemble des situations déjà modélisées dans AVICENNE. L'étude prend en compte les données sur la période de décembre 2018 à novembre 2021. L'accroissement du nombre d'algorithmes utilisés est progressif sur cette période.

Résultats

En 24 mois, sur 6 432 alertes, 1 987 ciblent les anti-thrombotiques (30,9 %). Le pharmacien clinicien transmet aux médecins 710 PLP relatifs aux AT (vs 1 795 par ailleurs) sur les 1 150 alertes considérées comme un PLP (vs 2 708).

Pour 26 situations modélisées impliquant des anti-thrombotiques, 1 987 alertes émises par PHARMACCLASS sont analysées. Ne sont pas considérées comme des PLP, 299 d'entre elles car elles relèvent de problèmes dans les systèmes d'information. Dénommés KO techniques, ils concernent : ceux de l'établissement (ex : données incomplètes, gestion des mouvements défaillante), ceux liés à un défaut de conception de l'algorithme (ex : ambiguïté, complétude, sensibilité) ou ceux associés à PHARMACCLASS (ex : intégration des données).

Sur 1 688 alertes restantes et considérées comme des PLP potentiels, l'expertise

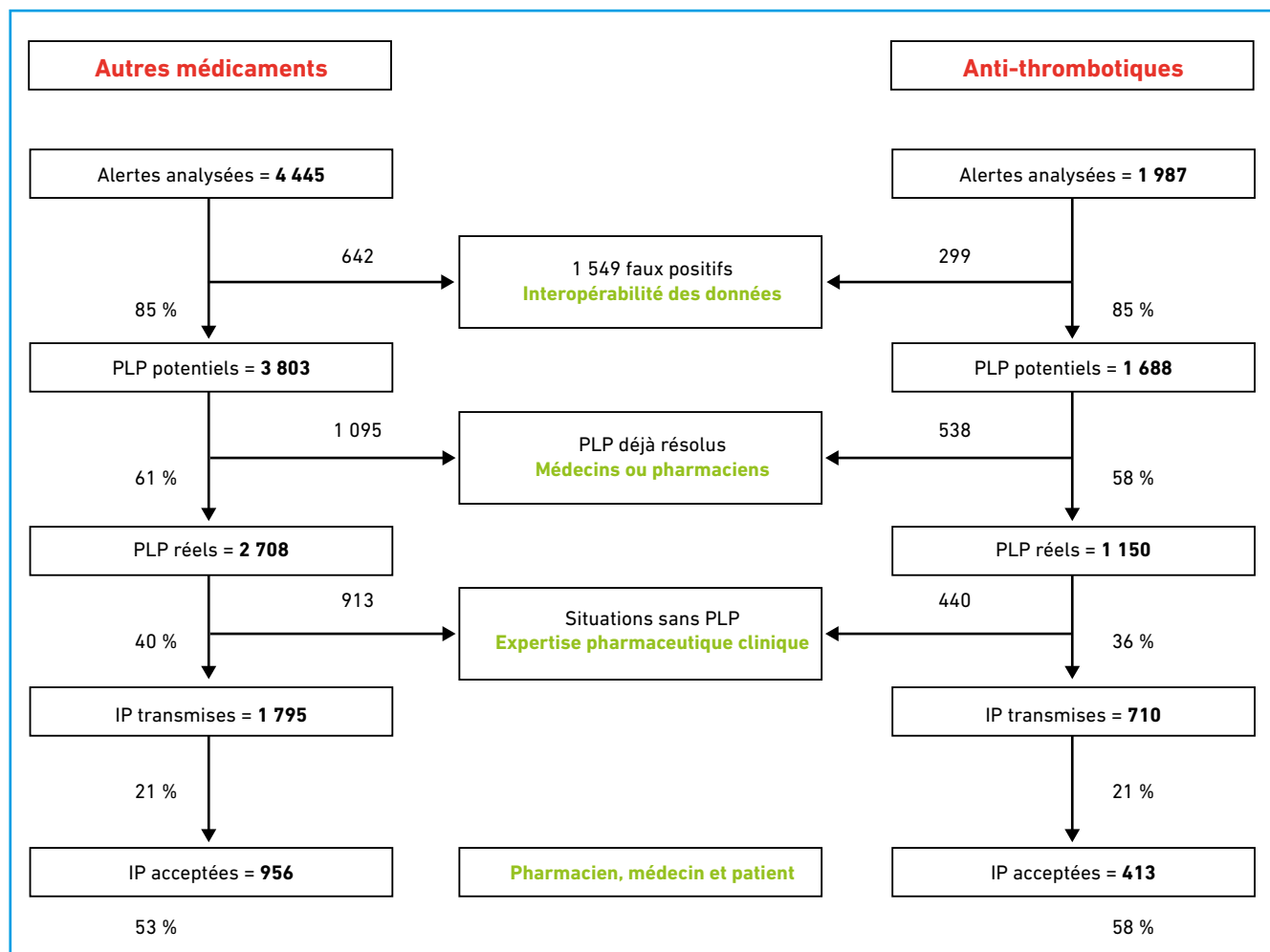


Fig. 2 : Alertes analysées concernant les traitements anti-thrombotiques vs les autres médicaments [problèmes liés à la pharmacothérapie : DRP ; interventions pharmaceutiques : PI].

Revue générale

pharmaceutique en écarte encore 538 car elles ont déjà été résolues par un médecin ou un autre pharmacien clinicien. Enfin, 440 PLP réels ne sont pas transmis aux médecins en raison de l'expertise pharmaceutique qui juge l'évolution de la situation en cours comme favorable.

Au final, 710 PLP relatifs aux médicaments anti-thrombotiques sont transmis et les médecins modifient leur prescription pour 413 d'entre eux (vs 956). Le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques relatives aux AT est de 58,2 % vs 53,2 % ($p < 0,05$ au χ^2 d'hétérogénéité) (fig. 2) pour 149 situations modélisées n'impliquant pas d'AT. Pour chaque situation modélisée, les PLP ainsi que les interventions pharmaceutiques bénéficient d'une traçabilité qui prend en compte le taux d'acceptation.

Discussion

1. Intérêt du SADP AVICENNE

Le SADP AVICENNE n'est pas discriminant. Il s'applique à tous les types de populations, de pathologies, de traitements, de parcours de soins, d'urgences, de lieux géographiques, d'établissements, de professionnels de ville et d'hôpital, sous réserve de disposer des données du système d'informations (fig. 1). De surcroît, la base de connaissances exprimée en français et en logique n'est pas captive d'un logiciel, ce qui assure sa transposition.

Le SADP restitue en temps réel les alertes grâce à une analyse de plus de 300 000 données en continu que le logiciel PHARMACLASS fait correspondre aux codifications internationales. Par exemple, ATC pour le médicament, LOINC pour le résultat biologique, MEDDRA pour les effets indésirables et SNOMED-CT pour la santé en général. PHARMACLASS détecte toutes les situations modélisées même lorsque celles-ci sont évolutives car il permet de modéliser la temporalité des événements

enregistrés lors de la prise en charge du patient hospitalisé. Le SADP renforce la pratique clinique car sur 2 505 PLP détectés, plus de la moitié ne l'a pas été par les pharmaciens cliniciens au moment de l'analyse des traitements sans SADP.

Le SADP AVICENNE améliore la qualité de la prestation pharmaceutique par l'accomplissement de tâches jusque-là matériellement impossibles parce que la fouille dans les données patient ou dans les données médicamenteuses est complexe et chronophage et/ou parce que les ressources humaines sont insuffisantes ou que la connaissance fait défaut. Il contribue également à la potentialisation de l'alignement des pratiques cliniques car le SADP explicable est d'autant plus pédagogique.

C'est pourquoi le Conseil d'État plaide pour la mise en œuvre d'une politique de déploiement de l'intelligence artificielle résolument volontariste, au service de l'intérêt général et de la performance publique [10].

2. Alertes et logiciel d'aide à la prescription

Pourquoi les alertes ne seraient-elles pas signalées au moment de la prescription des médicaments ? La correction du PLP se ferait en temps réel par le médecin.

Dans notre étude, sur 6 432 alertes émises, 941 (14,6 %) sont de fausses alarmes et 1 633 (25,4 %) sont jugées par le pharmacien comme n'étant pas des PLP impactant le processus thérapeutique.

Les 2 574 alertes non transmises sont la réponse à la question. Il est facile de répondre à une seule alerte, même si elle interrompt le cours normal du travail. Répondre à une dizaine d'alertes successives et sans fondement est plus difficile : plus on est exposé à quelque chose, plus on le tolère et moins on y accorde d'attention puis d'intérêt. Et la répétition d'une même alerte accentue encore le phénomène de fatigue d'alerte [11].

Aucune solution universelle ne permet d'éliminer la fatigue d'alerte et les dangers qui en découlent. Mais confier leur gestion à une équipe dont c'est la fonction, en l'occurrence les pharmaciens cliniciens, paraît être une solution pour atténuer le phénomène. Au-delà, cela contribue à améliorer la spécificité de la modélisation et à faire évoluer le logiciel.

Chacune des situations représente un cas général susceptible d'alerter pour des centaines/des milliers de cas particuliers de patients. Pour autant, le risque clinique associé à chaque situation générale est globalement le même pour tous les cas particuliers auxquels les cliniciens seront confrontés. D'où l'action en cours au sein de notre équipe pour affecter dans la base de connaissances AVICENNE un niveau de risque clinique à chaque algorithme *via* un consensus d'experts. Affichée dans le logiciel PHARMACLASS, la gestion des alertes par le pharmacien en sera probablement facilitée, de même que l'acceptation de l'intervention pharmaceutique par le médecin [16].

3. Taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques

Le taux d'acceptation d'une intervention pharmaceutique est significativement supérieur avec les anti-thrombotiques qu'avec les autres principes actifs. Il diffère également selon les modalités d'échange avec le médecin : il est de 39 % lorsque la conduite à tenir est adressée par messagerie électronique et de 74 % lorsque le pharmacien échange avec le médecin, soit par téléphone, soit en présentiel. C'est sûrement ce dernier critère qui influence le plus l'acceptation.

Un taux d'acceptation autour de 60 % est observé pour plusieurs dizaines de milliers d'interventions pharmaceutiques en France [17].

Potier A *et al.* ont présenté la capacité d'AVICENNE à détecter les PLP après une preuve de concept de 9 mois [18].

Parmi les 1 503 alertes, 219 interventions ont été acceptées par les médecins (14,5 %). Ce taux est similaire à celui de Cuvelier *et al.* avec 228 interventions acceptées pour 1 430 alertes analysées (15,9 %) [19]. Selon Quintens *et al.*, la plupart des PLP sont résolus par un pharmacien exploitant un SADP [20].

■ Conclusion

L'IA symbolique ou déterministe est fondée sur la représentation des connaissances pour alerter par des règles. Elle reproduit un raisonnement logique de type déductif. Ce système est mis en œuvre dans le SADP AVICENNE qui dispose d'une base de connaissances et d'un moteur d'inférence qui classe à partir de cette base de règles pertinentes les patients et aide à la résolution des PLP.

Demain, dans le domaine de la pharmacothérapie, l'IA connexionniste déduira les règles à partir des cas colligés de la vie réelle qui lui seront fournis. Le pont entre ces deux IA devra se construire pour garantir la collaboration avec les humains, renforcer ce capital humain et créer la confiance dans l'interaction hommes/outils.

Le SADP AVICENNE est une chasse à l'insécurité médicamenteuse insidieuse et ubiquitaire. Associé à l'échange médico-pharmaceutique qui en résulte, il est une barrière de sécurité dans la prise en charge médicamenteuse des patients. Dans le domaine de la cardiologie, les stratégies étant particulièrement bien définies, l'utilisation de systèmes d'IA garantira l'alignement des pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. MICHEL P, MINODIER C, LATHÉLIZE M *et al.* Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. *Dossiers Solidarité et Santé*, 2010;17:1-18.
2. Direction générale de l'offre de soins. "Enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins dans les établissements de santé – Description des résultats 2019" (consulté le 28 septembre 2022) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/eneis_3_2019_.pdf
3. BÉGAUD B, COSTAGLIOLA D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf (consulté le 1^{er} avril 2019)
4. LEGRAIN S. Mieux prescrire chez le sujet âgé en diminuant l'"underuse", la iatrogénie et en améliorant l'observance. *Bull Acad Natl Med*, 2007;191:259-270.
5. World Health Organization. The High 5s Project Interim Report. Décembre 2013. ISBN 9789241507257.
6. SHEIKH A, DHINGRA-KUMAR N, KELLEY E *et al.* The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm. *Bull World Health Organ*, 2017;95:546-546A.
7. OCDE (2022), Dépenses pharmaceutiques (indicateur).
8. DESCHENES PJF, LEGUELINEL-BLACHE G, BONNABRY P *et al.* Comparative analysis of the legal and normative framework governing the practice of pharmacy in Canada (Quebec), France, Switzerland (Geneva) and Belgium. *Pharm Hosp Clin*, 2019;54:356-375.
9. Pharmaceutical Care Network Europe. Classification for Drug related problems V8.02. [eLetter] 2017. <https://www.pcne.org/news/68/pcne-drp-classification-now-802>
10. Conseil d'État. Intelligence artificielle et action publique : construire la confiance, servir la performance, 2022. <https://www.conseil-etat.fr/actualites/s-engager-dans-l-intelligence-artificielle-pour-un-meilleur-service-public>
11. TOLLEY CL, SLIGHT SP, HUSBAND AK *et al.* Improving medication-related clinical decision support. *Am J Health Syst Pharm*, 2018;75:239-246.
12. AUSTIN J, BARRAS M, SULLIVAN C. Interventions designed to improve the safety and quality of therapeutic anticoagulation in an inpatient electronic medical record. *Int J Med Inform*, 2020; 135:104066.
13. JENNINGS ELM, MURPHY KD, GALLAGHER P *et al.* In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 2020;49:948-958.
14. LAVILLE SM, GRAS-CHAMPEL V, MORAGNY J *et al.* Chronic kidney disease-renal epidemiology and information network (CKD-REIN) study group. Adverse drug reactions in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020;15:1090-1102.
15. CONORT O, BEDOUCH P, JUSTE M *et al.* Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin*, 2004;23:141-147.
16. BOUET J. Détermination du risque clinique des situations patient modélisées par le système d'aide à la décision pharmaceutique AVICENNE: contribution au thésaurus des algorithmes pharmaceutiques. 2022. Thèse de Docteur en Pharmacie. Université de Reims Champagne-Ardenne.
17. GERVAIS F, NOVAIS T, GOUTELLE S *et al.* Drug-related problems among older patients: Analysis of 8 years of pharmacist's interventions. *Ann Pharm Fr*, 2021;79:511-521.
18. POTIER A, DUFAY E, DONY A *et al.* Pharmaceutical algorithms set in a real time clinical decision support targeting high-alert medications applied to pharmaceutical analysis. *Int J Med Inform*, 2022;160:104708.
19. CUVELIER E, ROBERT L, MUSY E *et al.* The clinical pharmacist's role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. *Int J Med Inform*, 2021;155:104568.
20. QUINTENS C, VERHAMME P, VANASSCHE T *et al.* Improving appropriate use of anticoagulants in hospitalised patients: A pharmacist-led check of medication appropriateness intervention. *Br J Clin Pharmacol*, 2022;88:2959-2968.

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

[Se connecter](#) | [S'inscrire gratuitement à la version en ligne](#)



réalités
CARDIOLOGIQUES

[et recevez la revue chez vous](#)
[FEUILLETER LA REVUE >](#)

[ACCUEIL](#) [DOSSIERS](#) [ARTICLES](#) [ANNÉE CARDIOLOGIQUE](#) [FORMATION](#) [RECOMMANDATIONS](#) [REVUE DE PRESSE](#) [ANALYSE ARTICLE](#)

NUMÉRO THÉMATIQUE : ARYTHMIES ET VALVULOPAT...

Arythmie ventriculaire et prolapsus valvulaire mitral

Fibrillation atriale et insuffisance mitrale. Place de l'ablation de fibrillation atriale

Quand le diabète peut-il être traité pour le cardiologue? Vers la prise en charge cardiologique de l'obésité même sans diabète

BILLET DU MOIS

9 DÉCEMBRE 2023

À quoi servira le cerveau demain ? Face à une intelligence artificielle pourtant si humaine ! (2e partie)

La mécanisation a permis de libérer l'être humain de nombreux efforts physiques et a transformé radicalement les campagnes, les tracteurs et moissonneuses remplaçant la main d'œuvre agricole, puis les usines, les robots remplaçant la force humaine. L'arrivée d'outils numériques capables d'effectuer des opérations de nature cognitive pose la question de la place qui sera dévolue à l'activité cérébrale dans un avenir proche. Plusieurs exemples rendent déjà compte du fait que nous commençons à abandonner nos efforts de réflexion et de mémorisation face à la machine : il en est ainsi de l'utilisation de calculatrices pour des calculs simples, du GPS pour s'orienter, de notre téléphone pour mémoriser les numéros de téléphone de nos proches, de la sur-utilisation de Google et de Wikipédia pour accéder aux réponses à des questions simples, réponses qu'il n'y a plus besoin de mémoriser puisqu'elles seront toujours accessibles dès lors que l'on a un smartphone, une tablette ou un ordinateur... Ces pratiques sont déjà tellement entrées dans la vie quotidienne que beaucoup ne réalisent pas ou plus qu'en une à trois décennies, elles ont modifié nos comportements, notre façon d'utiliser notre cerveau.

COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO

9 OCTOBRE 2023
À quoi servira le cerveau demain ? Face à une intelligence artificielle, pourtant si humaine ! (1re partie)

12 JUILLET 2023
Un pouvoir implacable et doux

7 JUILLET 2023
Les limites de la raison - Episode 4 D : Sortir du cadre : l'exemple de l'urgence hypertensive

9 MAI 2023
Les limites de la raison - Episode 3 D : les quatre cadres de la pratique médicale

réalités
CARDIOLOGIQUES

La prévention cardiovasculaire, ça peut-être simple !
[Accédez aux cas cliniques](#)

NUMÉRO ACTUEL
réalités
CARDIOLOGIQUES
L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE
QUOI DE NEUF EN 2023?

LES COURS
de Réalités
Cardiologiques

+ riche + interactif + proche de vous