

réalités

n° 394

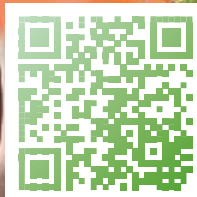
CARDIOLOGIQUES

Le dossier :
Prix Nobel 2024

Gilet défibrillateur portable : où en est-on ?

**La grossesse chez les femmes souffrant
d'hypertension pulmonaire**

**Quelles sont les bonnes et les mauvaises indications
de l'échographie cardiaque chez l'enfant ?**



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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziud,
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
65, rue d'Aguesseau,
92100 Boulogne-Billancourt
Tél. : 01 47 00 67 14
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Ph. Legrain, A. Oudry

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

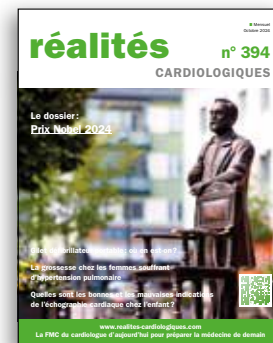
IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0127 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2024

Sommaire

Octobre 2024

n° 394



LE DOSSIER

Prix Nobel

3 Éditorial : Les trois prix Nobel scientifiques de 2024 et leur apport à la médecine

F. DIÉVERT

6 Les microARN : prix Nobel de physiologie et médecine

F. DIÉVERT

12 La structure des protéines

F. DIÉVERT

14 Intelligence artificielle : Prix Nobel de physique

F. DIÉVERT

REVUES GÉNÉRALES

17 Gilet défibrillateur portable : où en est-on ?

W. AMARA

21 La grossesse chez les femmes souffrant d'hypertension pulmonaire : de la conception à l'accouchement

M. ABDELBAKI, Z. BENNOUI, R. YAHIAOUI

25 Quelles sont les bonnes et les mauvaises indications de l'échographie cardiaque chez l'enfant ?

B. LEFORT

Un bulletin d'abonnement est en page 11.

Image de couverture :

@Tommy Alven@shutterstock.com

■ Le dossier – Prix Nobel

Éditorial



F. Diévert
DUNKERQUE.

Les trois prix Nobel scientifiques de 2024 et leur apport à la médecine

*“Ce n’est pas la récompense qui élève l’âme,
mais le labeur qui lui valut cette récompense.”*
~ Multatuli (1820-1887)

En 2024, les trois prix Nobel scientifiques ont concerné des avancées ayant des implications potentiellement majeures en médecine.

Le 7 octobre, le prix Nobel de **physiologie et de médecine** a couronné deux chercheurs à l’origine de la découverte des **microARN**. Le prix Nobel de **chimie** a été décerné le 9 octobre à trois chercheurs œuvrant sur la **structure des protéines**. Et, d’une façon qui peut paraître surprenante, le prix Nobel de **physique** a été remis le 8 octobre à des travaux portant sur l’**intelligence artificielle**.

Les deux autres prix Nobel sont non scientifiques, le prix Nobel de littérature et le prix Nobel de la Paix. L’économie, quant à elle, fait l’objet d’une distinction spécifique depuis 1968, attribuée par la banque centrale de Suède.

Chaque récipiendaire reçoit le 10 décembre, jour anniversaire du décès d’Alfred Nobel, à Stockholm (Suède), une médaille d’or, un diplôme et une somme d’argent de 10 millions de couronnes, soit 920 000 euros pour chaque Prix, à partager entre les lauréats du même prix s’il y en a plusieurs.

■ Les travaux récompensés cette année et leur rapport avec la médecine

Les microARN ont été découverts presque par hasard et de façon contre-intuitive : il s’agit de minuscules ARN, non codants, qui régulent la synthèse des protéines. Chez l’homme ils sont actifs dans de nombreux mécanismes physiologiques et physiopa-

■ Le dossier – Prix Nobel

thologiques et ils peuvent quitter les cellules et circuler dans divers fluides corporels. Ils constituent donc tout à la fois des biomarqueurs potentiels et des cibles thérapeutiques, par une nouvelle modalité de thérapie génique.

La structure des protéines est complexe, tridimensionnelle, et, jusqu'à peu, n'était pas prédite par la connaissance de la séquence des acides aminés les composant. L'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) a permis de prédire la structure des protéines naturelles non désordonnées et donc de mieux comprendre leurs interactions et la façon de les moduler, ouvrant de nombreux champs de recherche et de nouvelles voies thérapeutiques potentielles. À noter que le prix Nobel de chimie de 2024 a deux particularités, d'une part, il récompense deux types de travaux complémentaires, ceux d'une équipe ayant développé un logiciel permettant de prédire la structure des protéines et ceux d'un chercheur, qui, à partir d'un autre logiciel qu'il a mis au point, créent des protéines originales, jamais vues dans la nature, et d'autre part, il couronne des chercheurs travaillant pour Google.

Enfin, le prix Nobel de physique récompense des travaux pionniers des années 1980 qui ont enfin permis le développement d'une IA effective, reposant sur les réseaux de neurones. Lorsqu'une vingtaine d'années plus tard des bases de données numériques gigantesques et des puces informatiques de forte puissance ont été disponibles, ces travaux ont servi de base à l'essor de l'IA. Les retombées en médecine n'en sont qu'à leur début, mais déjà fortement avancées en matière d'imagerie diagnostique.

■ Ce dossier

Ce dossier a pour objectif de décrire dans la foulée de leur annonce, l'historique et les apports à la médecine des travaux et concepts récompensés par les trois prix Nobel scientifiques de 2024.

Auteur de ce dossier, je ne suis pas spécialiste de ces domaines et j'ai donc effectué une synthèse de plusieurs publications scientifiques ou de vulgarisation récentes. Ces synthèses sont fortement inspirées, voire reproduisent pour partie des articles du site "The Conversation France", dont la devise est "*L'expertise universitaire, l'exigence journalistique*". L'abonnement y est gratuit et permet de recevoir tous les jours, cinq à dix articles constituant une analyse rigoureuse sur de très nombreux sujets d'actualité, de quelque nature qu'elle soit et notamment scientifique, politique, sociologique, géopolitique, écologique... Les articles de ce site sont rédigés en français par des universitaires ou chercheurs selon leur domaine d'études. Que les créateurs, éditeurs et rédacteurs de ce site soient tous remerciés.

Les microARN étant le domaine ayant le plus de rapport avec la médecine, notamment comme cible thérapeutique au même titre que les petits interférents ARN, l'article qui lui est consacré sera un peu plus développé que les deux autres.

Bonne lecture

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.

ILS COMPTENT POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Cosimp[®]prel

Fumarate de

1^{re} association fixe*

BISOPROLOL **PÉRINDOPRIL**

arginine

Sécable
pour une posologie de
2,5mg/2,5mg

Sécable
pour une posologie de
2,5mg/5mg

1 prise par
jour



COSIMPREL[®] 5/5, 5/10, 10/5 et 10/10 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

COSIMPREL[®] 5/5 et 10/5 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche**, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Il est recommandé de proposer des mesures hygiénodététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après 1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)/bêtabloquants (ayant cette indication)/diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques.¹

Liste I / Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %.



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

* AMM en date du 06 septembre 2016 pour COSIMPREL 5mg/5mg et du 11 août 2016 pour COSIMPREL 5mg/10mg, COSIMPREL 10mg/5mg et COSIMPREL 10mg/10mg

¹ Fiche mémo HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

■ Le dossier – Prix Nobel

Les microARN : prix Nobel de physiologie et médecine

→ F. DIÉVART
DUNKERQUE.

Les recherches sur les acides nucléiques (voir **encadré I**) ont conduit à découvrir de nouveaux modes de régulation des gènes passant par l'acide ribo-nucléique (ARN) et ont fait l'objet de deux prix Nobel de médecine consécutifs.

En 2023, le prix Nobel de physiologie et médecine a été décerné conjointement à Katalin Karikó (Hongrie) et à Drew Weissman (É.-U.), chercheurs à l'origine du développement de la technologie des vaccins à ARN messenger (ARNm). Cette technologie avait pu être appliquée à la lutte contre le SARS-CoV2, le virus responsable de la pandémie de Covid-19.

En 2024, le prix Nobel de physiologie et médecine a été décerné conjointement à deux biologistes américains, Victor Ambros, professeur de sciences naturelles à la Faculté de médecine de l'Université du Massachusetts, et Gary Ruvkun, professeur de génétique à la Harvard Medical School, pour leur découverte des microARN et de leur rôle dans la régulation de l'expression des gènes. En 1993, ces deux chercheurs avaient tous les deux, mais dans deux articles distincts, publiés leurs découvertes sur "un nouveau niveau de régulation des gènes". Ces deux scientifiques ayant fait leur postdoctorat ensemble au Massachusetts Institute of Technology (MIT) se connaissaient et ont alors compris qu'ils avaient tous les deux identifié un même petit brin d'ARN. Et donc, toujours séparément, mais en collaboration, ils ont mené des recherches afin de déter-

miner comment les différents types de cellules se développent et leurs travaux sur un ver rond d'un millimètre, le nématode *Caenorhabditis elegans*, ont ainsi conduit à la découverte des microARN.

En 1993, l'équipe d'Ambros avait donc identifié un gène, *lin -4*, qui contrôle le développement de *C. Elegans*, mais qui ne code pas pour une protéine, mais pour une paire de petits ARN, qu'ils nommèrent microARN ou miARN. Cette équipe démontra que le miARN *lin -4* réprime l'expression du gène *lin -14*, et permet d'accélérer la croissance du *C. Elegans*. En 2000, un second miARN, dérivé du gène *let -7*, a été découvert chez le *C. Elegans* et également chez l'humain.

Pour mémoire, en 1998, la découverte, toujours à partir de travaux sur le nématode *Caenorhabditis elegans*, que de petites séquences d'ARN double-brin peuvent rendre sélectivement silencieux des gènes fut à l'origine du concept d'ARN interférence qui avait valu, en 2006, un prix Nobel à deux Américains, Craig C. Mello et Andrew Z. Fire.

■ L'ARN interférence

C'est par hasard et contre intuitivement qu'une interférence dans l'expression des gènes mettant en jeu l'ARN a été découverte au début des années 1990.

À cette époque, Rochard Jorgensen et son équipe souhaitaient renforcer la coloration naturelle de fleurs, des pétunias, en introduisant une deuxième copie du gène de la pigmentation dans le génome de la plante. Surprise, par cette manœuvre, ils

Les acides nucléiques : rappels

Les acides nucléiques sont des polymères linéaires de nucléotides (nucléosides monophosphates) reliés entre eux par une liaison 3'-5' phosphodiester. Il en existe deux types :

- L'acide désoxyribonucléique (**ADN**), support de l'information génétique (gènes).
- L'acide ribonucléique (**ARN**), dont il existe plusieurs formes :
 - l'ARN messenger (ARNm), support transitoire de l'information génétique qui est traduite en protéines ;
 - l'ARN ribosomique (ARNr) et l'ARN de transfert (ARNt), impliqués dans la synthèse des protéines ;
 - de petits ARN ayant un rôle de régulation au niveau traductionnel et post-traductionnel.

L'ADN est essentiellement situé dans le noyau, associé à des protéines (histones) pour former la chromatine.

Les ARN sont situés dans le noyau (synthèse) et dans le cytoplasme (lieu de la traduction en protéines) et les petits ARN comme les microARN circulent aussi dans de nombreux fluides corporels.

Encadré I.

Réalités Cardiologiques,
en partenariat avec le **CNCF,**
vous invite à voir ou revoir
EN DIFFÉRÉ la webconférence

Que retenir de l'ESC 2024 ?



Modérateur: Dr François DIÉVART, Dunkerque

- Les grandes actualités de l'ESC
Dr François DIÉVART, Dunkerque
- Les actualités du congrès en HTA
Dr Marilucy LOPEZ-SUBLET, Bobigny
- Les actualités du congrès en lipidologie
Pr François SCHIELE, Besançon



<https://esc.realites-cardiologiques.com>

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé.

Le dossier – Prix Nobel

ont en fait obtenu une extinction de la coloration. Le concept alors développé a été celui de cosuppression de l'activité du gène. La poursuite des recherches dans cette voie a conduit à découvrir que ce mécanisme est très répandu chez les plantes et confère en quelque sorte une protection de leur génome contre les éléments transposables mobiles et les virus à ARN. Ce mécanisme a ensuite été appelé "Post Transcriptional Gene Silencing" ou PTGS.

Plus tard, Andrew Fire *et al.* ont découvert que l'introduction d'un ARN double-brin (ARNdb) dans les cellules du nématode *Cænorhabditis elegans*, peut réduire spécifiquement l'expression des protéines en se liant à leur ARNm et ceci pendant plusieurs générations de vers. Cette découverte a permis de mieux comprendre la fonction des nombreuses protéines.

Chez les animaux, ce phénomène a été appelé ARN-interférence. Depuis, d'autres études ont été faites pour mettre en évidence ce mécanisme dans d'autres espèces : chez les insectes, chez la grenouille, chez la souris. Le phénomène d'ARN-interférence est très ressemblant au phénomène de PTGS observé chez les plantes.

L'ARN-interférence est donc apparue comme un mécanisme hautement conservé entre espèces et qui **permet d'éteindre l'expression d'un gène de manière séquence spécifique** en utilisant un ARN double-brin. Cette découverte a représenté une avancée majeure dans la recherche de gènes cibles dans différentes maladies.

Pour attribuer cette interférence à des ARN particuliers, il a ensuite fallu une modification de la compréhension d'un autre phénomène. Ainsi, pour reprendre Hervé Seitz et Sophie Mockly (<http://www.igh.cnrs.fr/equip/Seitz/InterNat2019.pdf>) : "... les ARN sont, de manière générale, très instables biochimiquement. Quand un expérimentateur prépare un échantillon d'ARN, il est presque inévitable qu'une partie de ces ARN se dégraderont – et quand des grands ARN se dégradent, ils produisent des petits. Il était donc connu, depuis des décennies, que les petits ARN sont contaminés par des produits de dégradation artéfactuels, sans fonction biologique. Culturellement, les biologistes de l'ARN avaient pris l'habitude de négliger le bas des gels d'électrophorèse, les fractions de petite taille... Trois laboratoires ont suspecté qu'ils étaient très probablement en train d'observer de véritables petits ARN naturels lorsqu'ils ont réalisé que le locus génomique de chaque miARN était imparfaitement auto-complémentaire, sur une longueur totale voisine de 60 à 70 nucléotides. Il serait très inattendu que des produits de dégradation partagent

tous cette particularité : il devait plutôt s'agir d'une classe de petits ARN..."

Deux classes de petites molécules d'ARN, régulateurs séquence spécifique post-transcriptionnelle, ont alors été découvertes et dénommées en anglais les short interference RNA ou siRNA et les microRNA ou miRNA (microARN en français).

Les siRNA sont produits à partir d'un double brin d'ARN qui est synthétisé *in vitro* ou *in vivo* à partir des virus ou des séquences répétitives introduites par ingénierie génétique (c'était l'objet du prix Nobel de 2023). Puis, plusieurs autres catégories de petits ARN régulant l'expression des gènes ont été découvertes (voir **encadré II**).

Catégories de petits ARN ayant un rôle dans la régulation de l'expression des gènes

(Extrait et adapté de Varna M, Artenie V. siRNA et microRNA : biogenèse, mécanisme et fonctions. Analele Științifice ale Universității, Alexandru Ioan Cuza, Secțiunea Genetică și Biologie Moleculară, TOM VIII, 2007 et de Seitz H, Mockly S. <http://www.igh.cnrs.fr/equip/Seitz/InterNat2019.pdf>)

Les **siRNA** (*short interfering RNAs*) sont de petites molécules d'ARN double brin de 21-22 nucléotides générés à partir d'un long double brin d'ARN.

Les **miRNA** (*microRNA*) représentent une classe d'ARN simple brin de 19-25 nucléotides, codés par le génome de la plupart des organismes multicellulaires. Certains sont conservés d'un point de vue évolutif et sont régulés pendant le développement. Ils participent à la régulation de certains gènes pendant la synthèse protéique.

Il y a une similarité entre les miARN et les siARN : les miARN sont des petits ARN simple-brin et les siARN sont des petits duplex d'une vingtaine de paires de bases.

Les **tncRNAs** (*tiny non-coding RNAs*) ont été découverts dans le génome de *C. elegans*, mais ne sont pas conservés d'un point de vue évolutif. Leur fonction reste encore inconnue, mais il semblerait qu'ils ciblent l'ARNm pour la dégradation.

Les **smRNA** (*small modulatory RNA*), découverts en 2004 chez la souris, pourraient participer à la régulation de l'expression des gènes spécifiques dans les neurones.

Les **piRNA** (*piwi interacting RNA*) sont des ARN simple brin de 24 à 32 nucléotides, qui assurent le mécanisme d'interférence-ARN majoritairement dans les cellules germinales afin de diminuer l'expression des transposons, des éléments génomiques mobiles pouvant causer des mutations délétères. Les précurseurs des piARN, les **pre-piARN**, sont issus de la transcription de gènes répartis dans tout le génome et comportant des fragments de séquences issus de transposons. Ils se présentent sous la forme de longs ARN simple brin de plusieurs milliers de nucléotides et sont exportés vers le cytoplasme où ils sont clivés en piARN primaires.

Les **circRNA** (*circular RNA*) dérivent d'un ARNm précurseur et sont formés par une voie alternative d'exons de configuration circulaire. Fonctionnellement, ils peuvent agir comme des éponges moléculaires pour des microARN.

Les **lncRNA** (*long non-coding RNA*).

Encadré II.

Les microARN : une nouvelle classe de régulateurs de l'expression des gènes

Les microARN sont donc une nouvelle classe de molécules ARN jouant un rôle majeur dans la régulation de l'activité des gènes. Le terme micro se rapporte au fait que ces molécules sont de faible taille et composées de 19 à 25 nucléotides.

Il s'agit d'ARN non codants, donc non traduits en protéines, et qui contrôlent l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel. Les microARN s'apparient avec des ARNm cibles, dont ils sont partiellement complémentaires, formant une hybridation qui empêche la traduction de la protéine correspondante ou qui clive l'ARNm cible au milieu du site de fixation du microARN. Les microARN peuvent cibler des dizaines d'ARNm différents et, à l'inverse, un ARNm peut être ciblé par plusieurs microARN différents. Les miARN sont ainsi impliqués dans de grands réseaux de régulation d'expression de gènes.

Plusieurs microARN endogènes sont programmés pour la régulation de l'expression des gènes et, ainsi, participent à la croissance et au développement de l'organisme ; et il y a plusieurs centaines de gènes codant pour des microARN identifiés chez les animaux, et une quarantaine chez les plantes. Certains de ces gènes sont conservés entre espèces.

L'apport essentiel de ces découvertes en médecine est qu'actuellement, chez l'humain, plus de 2 500 microARN ont été identifiés ; les analyses bio-informatiques estiment qu'ils pourraient réguler l'expression de 60 % du génome humain. Ils sont des régulateurs de la majorité des processus biologiques fondamentaux : croissance, prolifération, apoptose et différenciation cellulaire, régulation du métabolisme et chronologie du développement (**tableau I**).

Les microARN circulants

En 2008, Chim *et al.* ont détecté la présence de microARN d'origine placentaire dans le plasma maternel et Lawrie *et al.*, celle de microARN d'origine tumorale dans le sérum de patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B. Pour la première fois, il a donc été envisagé la possibilité d'utiliser les microARN comme des biomarqueurs pour la grossesse ou les cancers.

Par la suite, des microARN ont été retrouvés dans divers fluides corporels (lait maternel, salive, urines, liquide séminal...), car la plupart des cellules peuvent, par exocytose, libérer des microARN dans l'espace extracellulaire, que ce soit dans des conditions normales ou pathologiques. Les microARN circulants contenus dans des exosomes sont très stables dans les fluides corporels, y compris dans des conditions extrêmes,

comme des températures élevées, des changements de pH ou des cycles de congélation et décongélation. Ceci leur confère donc une fonction potentielle de biomarqueurs dans de nombreuses maladies, notamment cardiovasculaires et en cancérologie.

Des augmentations ou des diminutions des taux circulants d'au moins 30 microARN ont été corrélées à l'insuffisance cardiaque ou à des maladies CV. Par exemple, une diminution des taux circulants de miR-18a, miR-27a, miR30e, miR-26b, miR-199a, miR-106a and miR-652 sont corrélés à une insuffisance cardiaque. Une réduction des taux circulants de let-7i, miR-18b, miR-18a, miR-223, miR-301a, miR-652 and miR-423 ont été rapportés dans les 48 heures suivant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque et sont associés à un risque accru de mortalité à 6 mois. De plus, la diminution de miR-1 est d'autant plus grande que la classe NYHA est élevée. Plusieurs études ont aussi établi la valeur de divers microARN comme biomarqueurs de l'athérome et des syndromes coronaires aigus. Pour une revue récente sur le rôle des microARN comme biomarqueurs de nombreuses maladies cardiovasculaires voir (en téléchargement libre) : Kramna D *et al.* MicroRNAs as a potential biomarker in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Medicina* 2023 ; 59 : 1329. <https://doi.org/10.3390/medicina59071329>

Toutefois, les limites à leur emploi comme biomarqueurs ont été soulignées récemment par le groupe EU-CardioRNACOST (*Cardiovascular Research*, 2022;118:3183-3197) qui a incité les divers partenaires impliqués dans ces recherches à une meilleure standardisation des procédures.

Les microARN : cibles thérapeutiques ?

L'interférence ARN est devenue un mécanisme thérapeutique majeur,

miARN	Rôle
miR-124, miR-134	Développement des cellules neuronales
miR-1, miR-133a, miR-499	Développement des cellules cardiaques
miR-206, miR-208a/b	Développement des muscles squelettiques
miR-128, miR-181	Développement des cellules hématopoïétiques
miR-200, miR-302, miR-367	Développement embryonnaire

Tableau I : Exemples de microARN impliqués dans la différenciation cellulaire.

Le dossier – Prix Nobel

utilisée dans le vaccin contre le SARS-CoV2, mais aussi dans de nombreuses maladies *via* les petits interférents ARN (siARN) et, en cardiologie, une molécule de ce type, l'inclisiran, régulant la production de PCSK9, a obtenu, lors de l'été 2024, une AMM en France dans le traitement des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes en prévention primaire.

On conçoit que les microARN puissent aussi constituer un mode thérapeutique innovant, bien que nettement moins développés que celui des siARN. Quelques agents thérapeutiques, qui sont soit des inhibiteurs de microARN natifs et appelés antagomir, soit des mimétiques de microARN natifs et dénommés miRNA mimics ou mimeurs sont apparus au cours des dernières années et, pour certains, sont entrés en phase

d'essais cliniques. De nouvelles entreprises ont développé ces médicaments innovants pour des indications particulières, c'est le cas, par exemple, des sociétés miRagen Therapeutics, Regulus Therapeutics et Mirna Therapeutics.

Un des premiers miRNA mimics (le MRX34) a fait l'objet d'un essai clinique de phase I dans l'objectif d'un développement pour le traitement des tumeurs solides avancées.

Un des premiers inhibiteurs de microARN, le miravirsén (SPC3649), injectable par voie sous-cutanée, a été conçu pour traiter l'hépatite C. Le processus d'infection du virus de l'hépatite C (VHC) implique en effet un microARN produit par les cellules hépatiques, le microARN 122 (miR-122). De ce fait, il a été envisagé

de produire un médicament antiviral agissant comme inhibiteur du miR-122 (AntimiR-122). Le miravirsén est un oligonucléotide antisens de 15 bases. Son utilisation conduit à la formation d'hétéroduplexes miravirsén-miR-122 qui doit empêcher la liaison du miR-122 à l'ARN viral, compromettant ainsi la réplication du VHC. Les premiers essais ont validé le concept en montrant que le miravirsén réduit de façon dose-dépendante des taux de VHC. Les effets antiviraux de cet AntimiR-122 sont maintenant en évaluation dans des études de phase II chez des sujets atteints d'un VHC résistant aux interférons pégylés et aux antiviruses classiques. À noter qu'une approche similaire, utilisant un antagoniste de miRNA-122, le RG-101, a montré que ce traitement réduit considérablement la charge virale de patients ayant une hépatite chronique C, mais le développement de la molécule a été arrêté, car elle induisait des hyperbilirubinémies.

Une action passant par les ARN circulaires, éponges à microARN est aussi envisagée, notamment en cardiocancérologie.

Enfin, en cardiologie, les microARN ayant un rôle important sur la fonction et la morphologie musculaire cardiaque (développement, prolifération, hypertrophie, insuffisance), ils font l'objet d'études comme biomarqueurs et cibles thérapeutiques. Ainsi, les microARN miR-1 et miR-133a sont régulés à la baisse dans l'hypertrophie ventriculaire gauche et il a été montré que leur surexpression était protectrice contre l'hypertrophie dans des modèles précliniques. De même, une délétion constitutive du miR-133a1 conduit à une cardiomyopathie dilatée, ce qui illustre la complexité des mécanismes, mais aussi la possibilité de nouvelles cibles thérapeutiques préventives. De nombreuses thérapeutiques dirigées contre les microARN sont en évaluation dans le domaine cardiovasculaire (voir **tableau II** pour quelques exemples),

Domaine	MicroARN ciblé	Modulation	Effet
Infarctus du myocarde	miR-15b	Antagomir	Diminution de la taille de l'IDM
	miR-24	Surexpression	Diminution de la taille de l'IDM et de la fibrose
	miR-92a	Antagomir	Diminution de la taille de l'IDM
	miR-99a	Surexpression	Diminution de l'apoptose
Athérome	miR-122	Antagomir	Diminution de la cholestérolémie
	miR-145	Surexpression	Diminution de la taille des plaques
	miR-121	Antagomir	Diminution de la prolifération néointimale
Troubles du rythme	miR-26	Surexpression	Diminution de la vulnérabilité à la fibrillation atriale
	miR-328	Antagomir	Diminution de la permanence de la fibrillation atriale
Hypertrophie et fibrose	miR-34	Antagomir	Diminution de la fibrose
	miR-132	Antagomir	Diminution de la fibrose et de l'hypertrophie
	miR-378	Vecteur AAV9	Amélioration de la fonction cardiaque et de la fraction d'éjection

Tableau II : Quelques applications potentielles de traitements dirigés contre des microARN en cardiologie.

Le dossier – Prix Nobel

La structure des protéines

→ F. DIÉVART
DUNKERQUE.

Le prix Nobel de chimie 2024 a couronné des découvertes permises par l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) afin de mieux comprendre la structure des protéines.

Ce prix a été décerné conjointement à un Britannique, Demis Hassabis, et un Américain, John M. Jumper, chercheurs de Google DeepMind et à un autre Américain, David Baker, de l'Université de Washington. Ce prix Nobel récompense deux types de travaux complémentaires concernant la structure des protéines, respectivement la prédiction de leurs structures et le dessin de nouvelles protéines. Ainsi, ce prix Nobel consacre un modèle dénommé AlphaFold développé par les chercheurs de GoogleMind, qui est capable de prédire les structures complexes des protéines et David Baker a été couronné, car ces travaux reposant sur l'IA ont permis de concevoir des protéines d'un genre entièrement nouveau.

Les lignes qui suivent sont principalement issues ou adaptées de l'article "Prix Nobel de chimie 2024 : design des protéines et prédiction de leurs structures, deux facettes d'une même médaille", publié le 10 octobre 2024 par Alessandra Carbone (professeur d'informatique et membre senior de l'Institut universitaire de France, Sorbonne Université) sur le site TheConversation.fr. Son préambule illustre l'apport des travaux récompensés : "... reconnaissance de deux avancées spectaculaires en sciences des protéines... comprendre comment les protéines interagissent est essentiel pour dévoiler les mécanismes qui gouvernent la vie, et permettre d'éclairer à

l'avenir la susceptibilité aux maladies et leur gravité, tout en facilitant le déchiffrement des liens entre gènes, maladies et médicaments."

Prédire la structure des protéines

L'ADN permet, via l'ARN de coder des chaînes d'acides aminés se repliant sur elles-mêmes et qui vont constituer les protéines. En se repliant, les protéines adoptent une forme tridimensionnelle qui est elle-même codée dans la séquence des acides aminés. Mais si le principe paraît simple, il était cependant difficile de prédire la structure tridimensionnelle d'une protéine à partir de la séquence connue de ses acides aminés et, inversement, lorsque la structure tridimensionnelle est connue, il était difficile de connaître la séquence d'acides aminés qui l'a produite. Les travaux de Demis Hassabis et John Jumper ont permis une avancée majeure dans ce domaine. Leur objectif initial était de reconstruire une structure protéique à partir de sa séquence d'acides aminés. Ces travaux ont été couronnés de succès puisqu'ils ont réussi à décrypter le code des protéines, rendant possible la prédiction de la structure de presque toutes les protéines naturelles non désordonnées.

Pour ce faire, en 2018, ils ont développé un logiciel d'IA dénommé AlphaFold, fournissant une prédiction de la structure des protéines à partir de leur séquence d'acides aminés, puis, une deuxième version de ce logiciel a été disponible en 2020 et dénommée AlphaFold2. Ce logiciel permet de prédire la structure de centaines de milliers de protéines. Il a été mis en accès libre à partir de 2021. John Jumper indiquait en 2020 dans la revue

Science qu'AlphaFold associe l'apprentissage profond à un "algorithme d'attention" qui, en quelque sorte, copie la manière dont un humain assemble les pièces d'un puzzle quand il connecte entre eux de petits amas de pièces préalablement réalisés, un amas représentant ici un petit assemblage d'acides aminés. Le système AlphaFold utilise 128 processeurs d'apprentissage automatique qui ont entraîné cet algorithme sur environ 170 000 structures protéiques déjà connues. Selon Wikipédia, l'IA peut ensuite modéliser des protéines constituées de dizaines à centaines d'acides aminés en tenant compte de ce qu'elle a appris sur la manière dont l'ordre de ces acides aminés dicte la façon très complexe dont la myriade de poussées et de tractions entre eux donne naissance aux formes 3D complexes des protéines, qui, à leur tour, déterminent leur fonctionnement. La connaissance de ces formes aide les chercheurs à concevoir des médicaments qui peuvent se loger dans les poches et les crevasses des protéines. Il devient alors possible de synthétiser des protéines avec la structure souhaitée.

Et, comme l'écrit Alessandra Carbone : "En 2020, ils ont présenté AlphaFold2, qui a atteint une précision d'environ 90 % par rapport aux structures cristallographiques connues, en accord avec les erreurs expérimentales lors de la détermination des structures. Cette avancée spectaculaire a bouleversé le monde de la biologie : du jour au lendemain, la "bibliothèque de protéines" accessibles aux chercheurs est passée des 200 000 structures cristallographiques à 200 millions de modèles AlphaFold2, quasiment identiques aux structures des cristaux ! Désormais, un biologiste, virologue ou médecin peut soumettre une séquence d'acides aminés à AlphaFold2,

et obtenir instantanément sa structure tridimensionnelle. Cette visualisation minutieuse de la position des atomes permet d'analyser les points vulnérables d'une protéine lors de ses interactions, qui peuvent être exploitées pour concevoir des médicaments bloquant ces interactions. Elle permet également d'identifier les résidus sensibles aux mutations futures, ainsi que ceux impliqués dans les interactions avec des partenaires moléculaires potentiels."

Comme le spécifie la phrase indiquant que la précision est de 90 %, les prédictions d'AlphaFold ne sont pas exemptes d'erreurs. Toujours selon Wikipédia, une étude publiée dans Nature Methods a comparé les structures protéiques déterminées expérimentalement via des techniques comme la cristallographie aux rayons X avec les prédictions générées par AlphaFold. Les résultats ont montré que, bien que globalement très précises, les prédictions de l'IA présentent de légères déviations par rapport aux structures obtenues expérimentalement. Martin Weigt, professeur en biologie computationnelle à Sorbonne Université, explique que les prédictions d'AlphaFold sont *"systématiquement un peu plus éloignées des structures expérimentales, même si ces écarts restent minimes"*. Ces petites différences soulignent que la détermination expérimentale des structures reste importante, notamment pour valider ou affiner les prédictions générées par AlphaFold.

Enfin, Google DeepMind a annoncé, le 8 mai 2024, la mise au point d'AlphaFold 3 codéveloppé avec Isomorphic Labs, elle aussi filiale d'Alphabet. AlphaFold 3 ne se limite plus aux protéines et peut également prédire la structure et les interactions avec l'ADN, l'ARN et certains ligands ou ions.

Concevoir de nouvelles protéines

En parallèle aux travaux de Demis Hassabis et John M. Jumper, David Baker travaillait d'une façon différente sur la structure des protéines : il cherchait, en exploitant des séquences d'acides aminés, à concevoir des protéines nouvelles dans l'objectif d'exploiter la nature à nos propres fins. En 2003, il a résolu le problème grâce à son logiciel dénommé Rosetta, lui permettant de concevoir une séquence d'acides aminés correspondant à une structure protéique donnée : *"En combinant optimisation combinatoire, chimie et physique, Rosetta permet aujourd'hui aux scientifiques de créer des protéines aux formes et fonctions spectaculaires, jusque-là inconnues."*

L'extension au domaine de la médecine est permise par le logiciel Rosetta@home, projet de calcul distribué ouvert le 22 septembre 2005 et mené par le laboratoire du professeur David Baker de l'université de Washington. En juillet 2017, le projet avait une puissance de calcul de 156 téraflops. Son objectif est de déterminer la structure de protéines, afin d'élaborer des traitements contre les principales maladies humaines.

Les nouvelles questions

Pour Alessandra Carbone, ces deux avancées sont majeures en biologie et elle identifie quatre prochaines étapes dans ce domaine de recherche :

- décrypter la fonction des protéines, c'est-à-dire comprendre ce qu'elles font lorsqu'elles interagissent ;
- explorer leur dynamique, c'est-à-dire la manière dont elles changent de forme pendant ces interactions ;

- étudier comment les protéines non structurées interagissent avec d'autres protéines en sachant qu'AlphaFold2 ne peut donc pas en prédire la structure alors qu'elles représentent environ la moitié des protéines humaines ;
- concevoir des protéines dotées de nouvelles fonctions, en lien avec les avancées que la biologie synthétique apportera.

En synthèse

Le prix Nobel de chimie 2024 récompense des chercheurs ayant contribué à mieux connaître la structure des protéines à partir de leurs séquences d'acides aminés. Il met en lumière la puissance de la biologie computationnelle et les immenses possibilités qu'elle ouvre pour les sciences du vivant.

Ces travaux illustrent l'apport majeur de l'informatique et notamment de l'IA à la recherche fondamentale et consacrent les investissements de Google dans la recherche.

Ce croisement entre la recherche et l'apport de l'informatique est désormais productif du fait de l'importance des bases de données, de la puissance des puces informatiques et du développement de l'IA, ce dernier étant à l'origine du prix Nobel de physique de 2024.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.

■ Le dossier – Prix Nobel

Intelligence artificielle : Prix Nobel de physique

→ F. DIÉVART
DUNKERQUE.

Pour beaucoup, le prix Nobel de physique de 2024 a été doublement surprenant. D'une part, il a récompensé des travaux concernant l'intelligence artificielle (IA), domaine que l'on pourrait croire éloigné de la physique fondamentale, d'autre part, il a été décerné à des chercheurs dont les travaux majeurs dans le domaine ont été publiés dans les années 1980 et qui ne faisaient pas partie des favoris : John Hopfield (91 ans, Américain) et Geoffrey Hinton (76 ans, Britanno-canadien). Leurs travaux ont conduit à une évolution majeure de l'apprentissage des machines numériques et au développement des réseaux de neurones artificiels.

Alors pourquoi un prix Nobel de physique décerné à l'IA ? Parce que les deux lauréats sont des physiciens et que leurs travaux entrent dans le domaine de la physique statistique, science qui étudie les grands ensembles de particules, comme les gaz ou les liquides. Leurs travaux sont à l'origine du concept de machine de Boltzmann. Cette dernière est un type de réseau neuronal constitué de neurones artificiels, interconnectés et capables de prendre des décisions stochastiques, c'est-à-dire tenant compte de valeurs antérieures.

Plusieurs parties du texte qui suit sont issues ou adaptées de textes publiés le 8 octobre 2024, l'un dans le journal suisse Le Temps, par Denis Delbecq et l'autre dans TheConversation.fr, par Thierry Viéville, directeur de recherche Inria chargé de la médiation scientifique.

Les réseaux de neurones : la solution aux limites des systèmes experts

L'intelligence artificielle a été définie dès les années 1940. Elle reposait initialement sur des systèmes experts utilisant des algorithmes créés par l'homme. De ce fait, son développement était limité, car elle ne pouvait répondre à des questions qu'en effectuant un raisonnement à partir de faits et de règles connus, un peu comme si un enfant devait apprendre les règles de la grammaire avant de pouvoir commencer à parler.

L'IA a connu un essor prodigieux en changeant de paradigme : reproduire la façon dont le cerveau raisonne par la création de neurones artificiels et, plus récemment, en profitant de deux progrès majeurs, le développement de bases de données numériques gigantesques et de puces informatiques de forte puissance (les GPU).

Le réseau de neurones artificiels ou informatiques est dénommé ainsi, car il reproduit le principe des neurones cérébraux. Le cerveau est formé de neurones connectés par des synapses laissant passer, à des degrés divers, des signaux chimiques ou électriques, ce qui permet, par exemple, par essai et erreurs, et mimétisme, corrigés par l'assentiment de l'entourage, à un enfant d'apprendre à parler intuitivement, sans connaître les règles de la grammaire.

Comment reproduire ce mécanisme dans un logiciel ? En reproduisant le principe de fonctionnement du cerveau et de ses neurones. Ainsi, un neurone, qu'il soit artificiel ou biologique, est une petite unité

de calcul, qui prend des valeurs en entrée, les combine par un calcul de moyenne pondérée avec des coefficients permettant d'ajuster le fonctionnement de cette unité, et applique une transformation sur le résultat, par exemple en ne gardant que les valeurs positives, ou en regardant si le résultat est au-dessus ou au-dessous d'un seuil. En associant un très grand nombre de telles unités, sur plusieurs couches, parfois avec des boucles, on a pu démontrer que l'on pouvait approximer tous les calculs possibles, même les plus complexes.

Avant que ce modèle ne soit développé, l'histoire a connu plusieurs étapes, dont la première semble avoir débuté en 1943, lorsque Warren McCulloch et Walter Pitts établirent un parallèle entre les neurones cérébraux et ce que l'on appelait alors des automates, puisqu'il n'existait pas d'ordinateurs. En 1957, Frank Rosenblatt créa l'algorithme du perceptron, un réseau de neurones dits "formels", qui comportait deux couches, dont une de synapses permettant à l'ordinateur d'apprendre grâce à de nouvelles données.

Cette histoire s'arrêta cependant transitoirement à partir de 1969, lorsqu'un livre écrit par Seymour Papert et Marvin Minsky démontra que le perceptron n'était pas en mesure d'apprendre des fonctions complexes. Les recherches sur les neurones formels s'arrêtèrent.

Les réseaux de neurones : l'avancée consacrée par le prix Nobel

L'étape suivante ne surviendra qu'une douzaine d'années plus tard grâce à John Hopfield et Geoffrey Hinton.

Selon sa fiche Wikipédia, John Hopfield a passé deux ans dans le groupe théorique des Laboratoires Bell, puis un an à l'École nationale supérieure de Paris. Il est ensuite devenu membre du corps enseignant de l'Université de Californie, à Berkeley (physique), puis de l'Université de Princeton (physique), de la California Institute of Technology, le Caltech (chimie et biologie) et de nouveau à Princeton, où il est professeur émérite de biologie moléculaire.

En 1982, alors qu'il était au Caltech, John Hopfield conçut un réseau informatique (le modèle de Hopfield) capable de stocker des motifs et de les reconstruire à partir d'une image incomplète ou déformée, sur la base des informations les plus ressemblantes et mémorisées dans le réseau.

Pour cela, il s'inspira des propriétés statistiques de la matière, en représentant chaque neurone par une particule physique dotée d'une propriété, le spin. L'énergie d'un ensemble de particules est alors décrite par la physique statistique ; cette énergie est le fruit de l'interaction entre les spins.

Lors de la phase d'entraînement, le réseau établit des connexions entre ces neurones artificiels, ces particules, de manière à obtenir le plus bas niveau d'énergie possible.

Pour l'inférence – la recherche d'information –, le réseau de neurones va évoluer spontanément jusqu'à trouver le niveau le plus bas possible, qui correspond à la meilleure proximité entre ce que l'on recherche et ce que le modèle a mémorisé.

Selon sa fiche Wikipédia, Geoffrey Hinton, le deuxième lauréat de ce prix Nobel, est un chercheur né à Wimbledon (Royaume-Uni). Il a fait ses études au Clifton College, à Bristol, et au King's College, à Cambridge.

Après avoir changé de cursus plusieurs fois entre différentes disciplines, telles

que les sciences naturelles, l'histoire de l'art et la philosophie, il a obtenu en 1970 un Bachelor of Arts en psychologie expérimentale. Il a réalisé un doctorat en intelligence artificielle à l'Université d'Édimbourg, achevé en 1978. Après son doctorat, il a travaillé à l'Université du Sussex, puis, après avoir eu des difficultés à trouver un financement en Grande-Bretagne, à l'Université de Californie à San Diego, puis à l'Université Carnegie-Mellon. Il a été professeur au département d'informatique de l'Université de Toronto et détient une chaire de recherche du Canada en apprentissage automatique et est conseiller pour le programme Learning in Machines & Brains à l'Institut canadien de recherches avancées. Il a rejoint Google en mars 2013, lorsque sa société, DNNresearch Inc., a été acquise, et prévoyait de partager son temps entre sa recherche universitaire et son travail chez Google. De 2013 à 2023, il a partagé son temps entre Google (Google Brain) et l'Université de Toronto, avant d'annoncer, en mai 2023, son départ de Google en alertant sur les risques émergents liés à l'intelligence artificielle.

En découvrant les travaux de son collègue américain au début des années 1980, Geoffrey Hinton décida d'approfondir le réseau de Hopfield, en l'associant à une équation établie en 1877 par le père de la physique statistique, Ludwig Boltzmann. Cette équation décrit l'évolution des systèmes thermodynamiques hors équilibre. Fort de cette équation, toujours en faisant le parallèle entre ces particules et les neurones artificiels représentés dans un ordinateur, Geoffrey Hinton décrivit une "machine de Boltzmann". Elle repose sur un double ensemble de neurones artificiels. Une version en deux dimensions, en quelque sorte, du réseau décrit par Hopfield trois ans plus tôt. Un modèle capable d'apprendre à partir d'exemples et donc un embryon d'IA générative.

Ainsi, par les travaux de ces deux chercheurs, les bases des réseaux de neu-

rones numériques étaient posées et ont permis des avancées majeures en intelligence artificielle.

Si, en 1982, Hopfield avait dû se contenter d'un réseau de 30 neurones – soit 435 connexions s'ils sont tous reliés entre eux, à partir des années 2010, tout s'est accéléré et, actuellement, les modèles d'apprentissage s'appuient sur des milliers de milliards de connexions entre neurones artificiels.

Les réseaux de neurones : limites

En passant du système expert aux réseaux de neurones, l'IA a permis de ne plus programmer en changeant l'algorithme, mais en ajustant l'architecture d'un algorithme universel et ses paramètres avec des données. Et les progrès permis ont été phénoménaux.

Les nouveaux algorithmes générés par apprentissage par la machine sont ainsi "déraisonnablement" efficaces pour traiter un problème précis et pour surpasser la capacité du cerveau humain à prendre en compte des masses de données gigantesques. Ces outils vont au-delà de la partie mécanique de nos capacités cognitives.

Leur utilisation et leurs résultats doivent cependant être envisagés avec discernement. Notamment parce que l'on ne comprend pas bien comment fonctionnent ces IA, par exemple comment elles apprennent à distinguer un chien d'un chat et de combien de données elles ont besoin pour arriver à un résultat adapté. Ces IA ne sont finalement que d'aveugles calculs statistiques sans aucun sens des choses.

L'autre limite soulignée par Thierry Viéville dans TheConversation.fr est que les machines qui exécutent ces programmes sont gigantesques, créant à la fois un enjeu environnemental majeur et des fractures socio-économiques entre

■ Le dossier – Prix Nobel

qui peut assumer de tels coûts (en milliards d'euros) et qui n'en dispose pas.

■ Les réseaux de neurones et la médecine

L'avancée des travaux d'ingénierie en informatique a abouti à une telle efficacité qu'il est entre autres possible de transformer la parole en texte, de catégoriser des images, de créer des images

fixes ou animées et de donner des résultats statistiques sur toutes sortes de données humaines, notamment médicales.

En médecine, l'analyse de la littérature concernant l'IA est devenue impossible : plus de 40 000 articles ont été référencés pour la seule année 2024 (et ce, jusqu'à octobre 2024) en tapant Artificial Intelligence dans Pubmed ! Il existe dorénavant plusieurs journaux médicaux qui lui sont quasi exclusivement consacrés.

C'est dire que l'IA fait d'ores et déjà partie du présent de la médecine et qu'elle sera un outil majeur de la pratique médicale de demain.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.

■ Revues générales

Gilet défibrillateur portable : où en est-on ?

RÉSUMÉ : Le gilet défibrillateur cardiaque est entré dans la routine de protection des patients à risque de mort subite, que ce soit en post-infarctus ou dans l'insuffisance cardiaque. Cet article passe en revue les données récentes, les recommandations et les indications.



W. AMARA
GHT Grand Paris Nord Est, SEINE-SAINT-DENIS.

Le gilet défibrillateur cardiaque est une solution non invasive pour protéger temporairement les patients présentant un risque de mort subite cardiaque, pendant que leur état évolue et jusqu'à ce que le risque permanent de mort subite cardiaque soit établi.

Le risque de mort subite cardiaque est plus élevé dans les trente premiers jours suivant un infarctus du myocarde. 83 % des morts subites sont survenus après la sortie de l'hôpital et 74 % des personnes réanimées dans les 30 premiers jours étaient en vie à un an [1].

■ Les études

Le gilet défibrillateur portable a été examiné dans l'étude VEST [2]. L'étude citée, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, en 2018, évalue l'efficacité du gilet défibrillateur portable (*Wearable Cardioverter-Defibrillator*, WCD) chez les patients après un infarctus du myocarde (crise cardiaque).

L'étude était un essai clinique randomisé et contrôlé, dans lequel les participants étaient répartis en deux groupes : un premier qui portait le gilet défibrillateur portable en plus des soins standards et un second qui

	WEARIT-II	GERMAN NATIONAL EXPERIENCE	WEARIT-II EUROPE	WEARIT FRANCE
	US (Kutyfa et al. Circulation 2015)	DE (Wäffnig et al. Circulation 2016)	EU (Veltmann et al. Clinical Research in Cardiology 2020)	FR (Garcia et al. Europace 2020)
Nombre de patients	2 000	6 043	779	1 157
Toute TV/FV soutenues (%)	2,1 %	-	2,7 %	3,1 %
Événements arythmiques détectés (%)	7,5 %	-	6,4 %	4,7 %
Traitement du GDP pour une TV/FV (%)	1,1 %	1,6 %	1,3 %	1,6 %
Taux de conversion (%)	100 %	94 %	100 %	100 %
Taux de chocs inappropriés (%)	0,5 %	0,4 %	0,3 %	0,7 %
Temps de port (h)	22,5	23,1	20,3	23,4

Fig. 1 : Dans l'étude WEAR-IT France, 47 % des patients post-IDM ont récupéré une FEVG > 35 % [4].

Revue générale

POINTS FORTS

- Le gilet défibrillateur portable est maintenant, et de manière incontournable, une stratégie de prise en charge des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche et à risque de mort subite.
- Dans cet article, l'auteur traite des nouveautés et études récentes et présente sa place dans les recommandations et ses indications remboursées en France.

recevait uniquement les soins standards, sans le gilet défibrillateur portable.

Les résultats, en intention de traiter, ont montré que le port du gilet défibrillateur n'a pas significativement réduit la mortalité subite combinée à la mortalité par arythmie ventriculaire, qui était le critère primaire. En critère secondaire, la mortalité toutes causes confondues était réduite significativement.

En revanche, dans l'étude VEST, 19 % des patients randomisés dans le bras "gilet défibrillateur portable" ont choisi de ne pas porter le gilet dès le début.

Par ailleurs, l'analyse perprotocole montre, avec le gilet défibrillateur portable, une réduction significative de 62 % des décès par arythmie ($p = 0,02$), une réduction significative de 91 % des décès non soudains ($p = 0,001$) et une réduction significative de 75 % des décès toutes causes confondues ($p < 0,001$).

Il y a eu plusieurs registres qui ont évalué le gilet défibrillateur cardiaque (fig. 1). La fraction d'éjection était aux alentours de 25 à 30 %, avec 1 % et 2 % de patients choqués. Il y a pratiquement un succès du choc chez quasiment tous les patients et il y a très peu de chocs inappropriés.

Les recommandations

À la suite des études, dans les recommandations ESC 2022 de prise en charge

des arythmies ventriculaires et de la prévention de la mort subite cardiaque, le gilet défibrillateur cardiaque peut être considéré en postinfarctus chez des patients sélectionnés avec une classe de recommandation IIb et un niveau de preuve B [5].

Dans les recommandations ESC de prise en charge de l'insuffisance cardiaque, le gilet défibrillateur cardiaque peut aussi être considéré avec une classe IIb de niveau de preuve B [6].

Dans l'insuffisance cardiaque, la mise en place et l'optimisation du traitement médicamenteux avec les fameux "quatre piliers" (comme le recommandent les Guidelines de 2021 pour la prise en charge des patients insuffisants cardiaques), avec la mise en place conjointe

du gilet défibrillateur portable comme protection contre la mort subite pendant la période à risque initial de trois mois comme un pont vers le DAI ou la récupération du patient.

En effet, les recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque qui ont été publiées et présentées ont bien expliqué l'intérêt des quatre thérapeutiques de traitement de l'insuffisance cardiaque, mais qu'il faut trois mois pour essayer d'obtenir la dose maximale tolérée.

Finalement, le gilet défibrillateur portable a une ligne dans le tableau qui a un grade 2b, mais le niveau de preuve s'est amélioré, puisqu'il était au niveau de preuve C précédemment et il est maintenant au niveau de preuve B, ce qui indique qu'il a une place justement dans la période d'accompagnement des patients dans les registres montrés qu'il y avait la moitié des patients qui s'amélioraient en termes de fraction d'éjection et ces patients finissaient par ne pas être implantés.

Les indications remboursées en France

En France, le gilet défibrillateur portable est un dispositif médical qui peut être pris en charge par la Sécurité sociale sous certaines conditions (fig. 2). Les

Période d'attente pour le DAI		
Explant	Après explantation d'un système de défibrillation implantable pour infection, de la loge ou des électrodes, jusqu'à la réimplantation (guérison de l'infection).	En tant que pont vers l'implantation d'un DAI ou une transplantation cardiaque
Transplant	En attente de transplantation cardiaque. L'indication doit être réévaluée tous les 3 mois (évaluation du rapport bénéfices/risques et de l'observance).	Pendant la période d'attente de 6 à 12 semaines
Post infarctus	Au décours d'un infarctus du myocarde aigu si la FEVG est inférieure à 35 % après les 48 premières heures, jusqu'à la réévaluation de la FEVG et discussion de l'indication d'un défibrillateur automatique implantable au terme du 1 ^{er} mois et du 3 ^e mois. Après revascularisation myocardique si la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est inférieure à 35 %, jusqu'à la réévaluation de la FEVG et discussion de l'indication d'un défibrillateur automatique implantable au terme du 1 ^{er} et du 3 ^e mois.	Pendant la période d'optimisation du traitement médicamenteux ≥ à 3 mois
Insuffisance cardiaque d'origine ischémique	Patients avec une cardiomyopathie ischémique et une FEVG ≤ 35 %, jusqu'à ce que l'indication d'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) soit clairement établie, ou jusqu'à réduction significative du risque avec amélioration de la FEVG > 35 % (à l'exclusion des indications dans le post-infarctus du myocarde avec FEVG < 35 %, revascularisés ou non pour lequel LIFEVEST est déjà pris en charge).	

Fig. 2: Les principales indications de remboursement.



La prévention cardiovasculaire, *ça peut-être simple !*

Retrouvez nos cas cliniques et auto-évaluez-vous
en HTA et lipidologie
sur le site www.realites-cardiologiques.com



Revue générale

indications de remboursement du gilet défibrillateur portable sont strictement encadrées par les autorités de santé.

Le remboursement de ce dispositif est soumis à la prescription d'un cardiologue. Le GDP est remboursé à 100 % par l'Assurance maladie lorsqu'il est prescrit dans le cadre de ces indications médicales.

BIBLIOGRAPHIE

1. SOLOMON SD, ZELENKOF SKE S, McMURRAY JJV *et al.* Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *NEJM*, 2005;352:2581-2588.
2. OLGIN JE, PLETCHER MJ, VITTINGHOFF E *et al.* Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 2018;379:1205-1215.
3. OLGIN JE, LEE BK, VITTINGHOFF E *et al.* Impact of wearable cardioverter-defibrillator compliance on outcomes in the VEST trial: As-treated and per-protocol analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020;31:1009-1018.
4. GARCIA R, COMBES N, DEFAYE P *et al.* Wearable cardioverter defibrillator in patients with a transient risk of sudden cardiac death: the WEARIT-France cohort study. *EP Europace*, Volume 23, Issue 1, 2021;23:73-81.
5. ZEPPENFELD K, Tfelt-Hansen J, de Riva M *et al.* 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 40, 2022;43:3997-4126
6. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 2021; 3599-3726.

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

■ Revues générales

La grossesse chez les femmes souffrant d'hypertension pulmonaire : de la conception à l'accouchement

RÉSUMÉ : La grossesse chez les femmes souffrant d'hypertension pulmonaire (HTP) est associée à des taux de morbi-mortalité fœto-maternelle significativement élevés, avec une mortalité estimée entre 30 % et 56 %. Ceci est dû aux changements physiologiques qui surviennent pendant la grossesse et la période du péri-partum, qui sont mal tolérés. Nous rapportons trois cas de grossesse chez des patientes atteintes d'hypertension pulmonaire, traitée par bosentan et sildénafil. La césarienne sous anesthésie péridurale a été réalisée chez deux patientes qui ont poursuivi leur grossesse jusqu'à 34 semaines d'aménorrhée, en collaboration avec les obstétriciens et les anesthésistes. Les complications étaient marquées par la survenance d'une mort *in utero*, prématurité fœtale et décompensation cardiaque droite. Les patientes atteintes d'HTAP désirant poursuivre une grossesse doivent être prises en charge dans un centre hospitalier adapté impliquant une approche pluridisciplinaire, avec des experts de l'hypertension pulmonaire, des obstétriciens et des anesthésistes.



**M. ABDELBAKI¹, Z. BENNOUI²,
R. YAHIAOUI³**

¹ Service de cardiologie, EHS Maouche A Mokrane.

² Service cardiologie, EPH Tipaza.

³ Service de pneumologie, CHU BéniMessous. Laghouat, ALGÉRIE.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 20 mm Hg, associée à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, une vasoconstriction et un remodelage vasculaire. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) correspond au groupe 1 de la classification mise à jour en 2013 (*tableau I*) [1]. Le diagnostic est souvent tardif en raison du manque de signes spécifiques, mais la dyspnée d'effort reste le maître symptôme. L'écho-doppler cardiaque et le cathétérisme cardiaque droit sont les deux outils qui permettent de confirmer le diagnostic. Le traitement de l'HTAP consiste à prescrire les vasodilatateurs spécifiques. Il existe d'autres moyens thérapeutiques comme l'endarterectomie chirurgicale et la dilatation pulmonaire en cas d'HTAP postembolique chronique. Au stade ultime de la

maladie, la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire est indiquée [1].

Pendant la grossesse le cœur subit des modifications physiologiques pour s'adapter à la circulation fœto-maternelle. On note alors une augmentation de la consommation d'oxygène d'environ 30 %, une hémodilution, responsable d'une anémie normocytaire normochrome, une augmentation du volume sanguin de 40 à 60 % vers la 32-36^e semaine de gestation, le débit cardiaque augmente jusqu'à 8,7 L/min à la 36-38^e semaine, le rythme cardiaque augmente de 15-20 battements/minute par rapport au rythme de base, les résistances vasculaires systémiques baissent et la tension artérielle diminue également. Toutes ces modifications sont hormono-induites. Il existe également une hypercoagulabilité par augmentation des facteurs de la coagulation et du

Revue générale

GROUPE 1 Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) 1.1 Idiopathique 1.1.1 Non-répondants aux tests de vasoréactivité 1.1.2 Répondeurs aigus lors des tests de vasoréactivité 1.2 Héritable 1.3 Associé aux médicaments et aux toxines 1.4 Associé à : 1.4.1 Maladie du tissu conjonctif 1.4.2 Infection par le VIH 1.4.3 Hypertension portale 1.4.4 Cardiopathie congénitale 1.4.5 Schistosomiase 1.5 HTAP avec des caractéristiques d'implication veineuse/capillaire (PVOD/PCH) 1.6 PH persistante du nouveau-né
GROUPE 2 PH associé à une maladie cardiaque gauche 2.1 Insuffisance cardiaque : 2.1.1 avec fraction d'éjection préservée 2.1.2 avec fraction d'éjection réduite ou légèrement réduite 2.2 Cardiopathie valvulaire 2.3 Conditions cardiovasculaires congénitales/acquises conduisant à une PH post-capillaire
GROUPE 3 PH associé à des maladies pulmonaires et/ou à une hypoxie 3.1 Maladie pulmonaire obstructive ou emphysème 3.2 Maladie pulmonaire restrictive 3.3 Maladie pulmonaire à profil mixte restrictif/obstructif 3.4 Syndromes d'hypoventilation 3.5 Hypoxie sans maladie pulmonaire (par ex. haute altitude) 3.6 Troubles pulmonaires du développement
GROUPE 4 PH associé à des obstructions de l'artère pulmonaire 4.1 PH thrombo-embolique chronique 4.2 Autres obstructions de l'artère pulmonaire
GROUPE 5 PH avec mécanismes flous et/ou multifactoriels 5.1 Troubles hématologiques 5.2 Troubles systémiques 5.3 Troubles métaboliques 5.4 Insuffisance rénale chronique avec ou sans hémodialyse 5.5 Microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire 5.6 Médiastinite fibrosante

Tableau I : Classification des HTP [1].

	Âge	Causes	Classe fonctionnelle/ Périmètre de marche		Echodoppler cardiaque
Patient 1	26	Post embolique chronique	II	400 m	PAPm= 50 mmHg SVD= 8 cm/sec TAPSE= 15 mm
Patient 2	34	Idiopathique	III	340 m	PAPm= 100 mm Hg SVD= 4 cm/sec TAPSE=08 mm
Patient 3	30	Idiopathique	III	360 m	PAPm= 80 mmHg SVD= 5 cm/sec TAPSE= 11 mm

Tableau II : Caractéristiques des patients avant la grossesse.

fibrinogène, et une baisse de la protéine S avec une résistance à la protéine C ce qui peut entraîner des complications thrombo-emboliques. Le retour veineux est diminué en position assise [2] à la suite d'un utérus gravide, ce qui provoque une compression mécanique des veines iliaques et de la veine cave.

Dans le cas d'HTAP, les patientes présentent des difficultés d'adaptation aux modifications physiologiques de la grossesse. L'augmentation de la volémie et du débit cardiaque est limitée par la dysfonction du ventricule droit. Par conséquent, le risque de défaillance cardiaque droite avec choc cardiogénique est élevé aboutissant au décès des patientes, surtout en cas d'HTAP sévère.

Nous rapportons le cas de trois patientes suivies pour HTP, qui ont mené une grossesse non planifiée. L'âge moyen des patientes est de 30 +/- 4 ans ; les étiologies sont réparties en HTAP primitive (n = 2) et HTAP postembolique chronique (n = 1).

Les trois parturientes sont des primipares. Les patientes étaient en classe fonctionnelle II à III de la NYHA avec un périmètre de marche de 350 à 400 m (**tableau II, fig. 1**). L'HTAP était suprasystémique avec des résistances élevées chez les trois patientes. La fonction du VD était altérée chez une seule parturiente (**fig. 2**). Le taux de NT proBNP était augmenté dans les deux cas d'HTAP primitive. Le bosentan a été substitué par le sildénafil et l'iloprost inhalé durant la grossesse.

Une patiente a accouché à la 34 SA, par césarienne avec anesthésie sous épidurale, une patiente a subi une interruption médicale de la grossesse à la 12^e semaine vu la dégradation de son état hémodynamique et une autre a présenté un avortement tardif. Le nouveau-né avait un petit poids de naissance avec un score d'Apgar entre 6 et 7/9. La patiente qui a accouché a reçu des diurétiques et inotropes positifs avec anticoagulant. L'allaitement n'était pas



Fig. 1 : ECG de la patiente 1 : Hypertrophie ventriculaire droite avec troubles de la repolarisation secondaire.

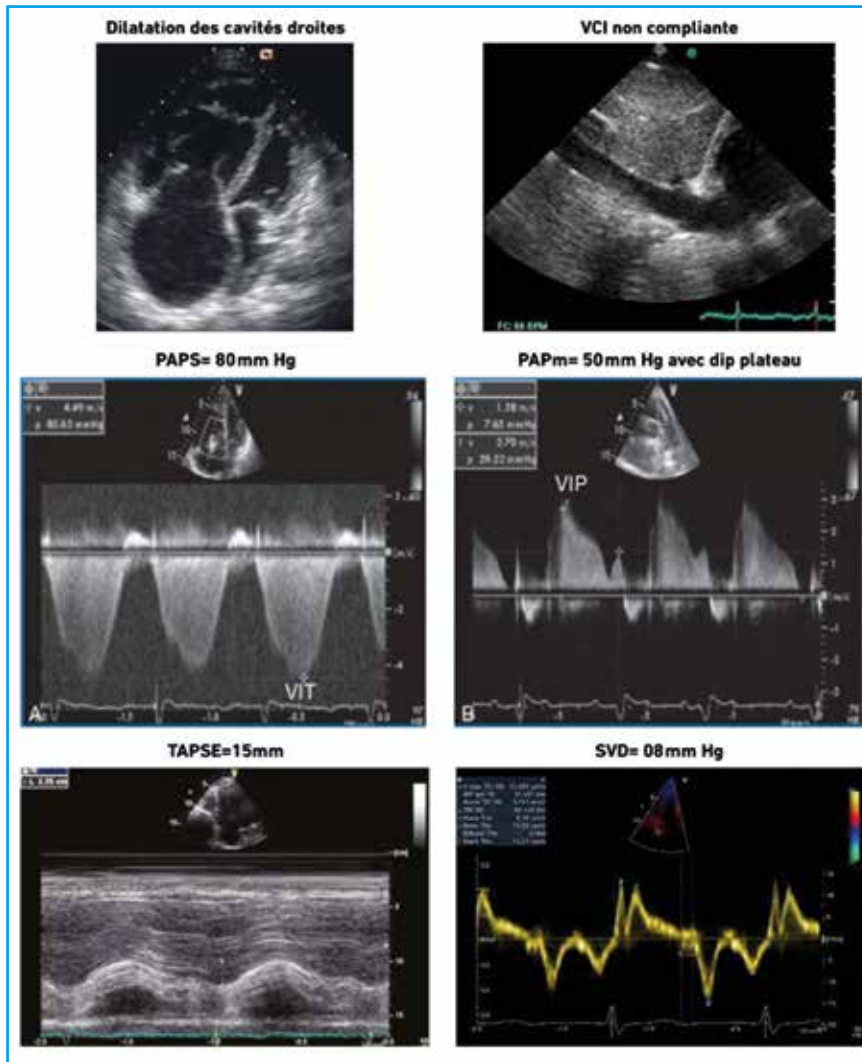


Fig. 2 : Les variables échocardiographiques de la patiente 1.

permis en raison de l'instabilité hémodynamique.

■ Discussion

La mortalité maternelle était très élevée, 52 % en 1979, puis elle est passée à 33 %, voire actuellement à 17 %, grâce à une prise en charge multidisciplinaire et la disponibilité de traitements spécifiques [3]. Les données de la société européenne de cardiologie montrent que la majorité des femmes décède dans la période du péri-partum, allant de la première semaine jusqu'à six mois du post-partum. La mortalité la plus élevée survient en cas d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique [4]. L'HTAP est le premier facteur de risque d'arrêt cardiaque durant la grossesse ; elle est également responsable d'avortement, de mort *in utero*, d'accouchement prématuré, et de retard de croissance fœtale, liée à l'hypoxie. Le risque de décès multiplié par 4 [5]. Ce risque est induit par des stress hémodynamiques, des complications hémorragiques, infectieuses, thrombo-emboliques ou par l'anesthésie générale. La grossesse est formellement contre-indiquée dans l'HTAP sévère non contrôlée [6].

Les patientes en âge de procréer doivent être informées dès l'annonce du diagnostic. Dans la classification OMS/WHO de risque cardiovasculaire maternel, la grossesse est assignée à la catégorie WHO IV, avec un risque majeur de morbi-mortalité [7,11]. Il est recommandé de référer les cas d'HTAP avec grossesse à un centre expert en expliquant les dangers encourus durant toute la grossesse, si la femme désire de poursuivre la grossesse. Il faut savoir indiquer l'interruption de la grossesse devant la détérioration de l'état hémodynamique. Dans le *post-partum*, les complications qui peuvent survenir sont [10] : infectieuses, état de choc, embolie pulmonaire, une poussée d'insuffisance cardiaque droite, troubles du rythme et mort subite. Le recours à des thérapies

Revue générale

POINTS FORTS

- L'hypertension artérielle pulmonaire est une contre-indication formelle à la grossesse, car le pronostic maternel est engagé.
- Les patientes en âge de procréer nécessitent une contraception efficace.
- Dans le cas où se présente une grossesse, il faut discuter son interruption.
- Lorsque l'interruption de grossesse est refusée par le couple, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire avec l'instauration d'un traitement à base de vasodilatateurs spécifiques tout en arrêtant le bosentan du fait de son effet tératogène.

spécifiques reste une alternative lorsque la grossesse n'est pas interrompue. Les médicaments inotropes sont nécessaires en cas de choc cardiogénique [15]. Il est conseillé d'éviter l'allaitement, car les vasodilatateurs (ambrisentan, bosentan) sont excrétés dans le lait maternel [16]. Le sildénafil y est excrété ainsi que son principal métabolite, le N-desmethyl sildénafil [17].

Conclusion

La mortalité des femmes enceintes souffrant d'HTAP reste élevée. Les avancées thérapeutiques et le suivi rapproché et spécialisé ne peuvent pas garantir un résultat favorable, mais visent à diminuer le risque d'une décompensation cardiaque droite, potentiellement mortelle. Une contraception efficace doit être discutée avec un gynécologue en évitant les molécules qui augmentent le risque thrombo-embolique comme les œstrogènes [8] et celles qui interfèrent avec les vasodilatateurs spécifiques comme les implants de progestatifs dont l'efficacité est diminuée en cas de traitement par bosentan où il faudrait envisager une double contraception. Les stériles progestatifs offrent la meilleure efficacité contraceptive.

BIBLIOGRAPHIE

1. HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER MM. 2022 ESC-ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2022;43:3618-3731.
2. HEMNES A, KIELY D, COCKRILL B *et al*. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ*, 2015;5:435-465.
3. DUARTE AG, THOMAS S, SAFDAR Z *et al*. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: A retrospective, multicenter experience. *Chest*, 2013;143:1330-1336.
4. SLIWA K, VAN HAGEN I, BUDTS W *et al*. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Data from the Registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC) of the European Society of cardiology. *Eur J Heart Failure*, 2016;18:1119-1128.
5. LADOUCEUR M, BENOIT L, RADOJEVIC J. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*, 2017;103:287-292.
6. OLSSON K, CHANNICK R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp Rev*, 2016;25:431-437.
7. REGITZ-ZAGROSEK V, BLOMSTROM LUNDQVIST C, BORCHI C *et al*. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 2011;32:3147-3197.
8. MANTHA S, KARP R, RAGHAVAN V *et al*. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progesterone-only contraception: A meta-analysis. *BMJ*, 2012;345:e4944.
9. MA L, CHUNG W. The genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *Hum Genet*, 2014;133:471-479.
10. LIMOGES M, LANGLEBEN D, FOX B *et al*. Pregnancy as a possible trigger for heritable pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*, 2016;6:381-383.
11. SITBON O, VONK NOORDEGRAAF A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur Resp Rev*, 2017;26:160055.
12. KONSTANTINIDES. Trends in pregnancy outcomes in patients with pulmonary hypertension: Still a long way to go. *Eur J Heart Failure*, 2016;18:1129-1131.
13. KIELY D, CONDLIFFE R, WILSON V *et al*. Pregnancy and pulmonary hypertension: A practical approach to management. *Obstetric Medicine*, 2013;6:144-154.
14. JAIS X, OLSSON K, BARBERA J *et al*. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *ERJ*, 2012;40:881-885.
15. OLSSON K, JAIS X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Resp Crit Care Med*, 2013;34:681-688.
16. TEREK D, KAYIKCIOGLU M, KULURSAY H *et al*. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. *J Res Med*, 2013;18:73-76.
17. WOLLEIN U, SCHECH B, HARDT J *et al*. Determination and quantification of sildenafil and its major metabolite in the breast milk of lactating woman. *JPBA*, 2016;100-105.
18. MENG ML, LANDAU R, VIKTORSDOTTIR O *et al*. Pulmonary hypertension in pregnancy: A report of 49 cases at four tertiary north american sites. *Obstet Gynecol*, 2017;129:511-520.

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

■ Revues générales

Quelles sont les bonnes et les mauvaises indications de l'échographie cardiaque chez l'enfant ?

RÉSUMÉ : L'échographie cardiaque est un examen non invasif, non douloureux, non irradiant et d'une grande précision pour évaluer la morphologie et la fonction du cœur. Aussi, la tentation de sa prescription chez un enfant n'ayant pas de pathologie cardiaque connue est forte devant tout signe qui pourrait faire craindre une cardiopathie. Pourtant, l'interrogatoire et l'examen clinique soigneux permettent bien souvent d'écarter une pathologie cardiaque devant des situations fréquentes telles qu'un souffle cardiaque, une douleur thoracique, des palpitations, un malaise ou une syncope. Nous détaillerons, pour l'ensemble des situations cliniques qui font suspecter une atteinte cardiologique, les éléments qui justifient ou au contraire qui écartent la nécessité d'une échographie cardiaque.



B. LEFORT
Institut des Cardiopathies Congénitales
de Tours, CHRU Tours,
Université François Rabelais, TOURS.

Dois-je demander une échographie cardiaque ? Cette question se pose souvent tant les symptômes à l'interrogatoire ou à l'examen clinique faisant craindre une anomalie de la fonction ou de la morphologie cardiaque sont fréquents. Les circonstances cliniques conduisant habituellement à la prescription d'une échographie cardiaque chez l'enfant sans antécédent cardiaque connu sont variées, incluant les situations suivantes : souffle, malaise, syncope, douleur thoracique, palpitations, évaluation d'une maladie systémique ou encore antécédents cardiovasculaires familiaux. Ces échographies représentent une part importante de l'activité de consultation de cardiologie pédiatrique, pourtant, la fonction et la morphologie cardiaque sont normales dans la majorité de ces cas, conduisant à des dépenses inutiles, à une surcharge de travail pour les équipes cardiopédiatriques et à un surcroît d'anxiété pour la famille.

La connaissance des éléments de l'interrogatoire ou de l'examen clinique qui orientent fortement vers une patho-

logie cardiologique ou au contraire qui permettent d'exclure avec une grande probabilité une atteinte cardiaque est ainsi nécessaire pour le praticien libéral ou hospitalier, afin de rationaliser la demande d'échographie cardiaque. Pour atteindre cet objectif, l'*American College of Cardiology* et l'*American Academy of Pediatrics* ont publiés en 2014 des recommandations de prescription de l'échographie cardiaque en pédiatrie en se fondant principalement sur des critères cliniques [1].

D'après ces recommandations, nous allons développer, pour chacune des situations cliniques pouvant faire craindre une pathologie cardiaque, les éléments qui justifient ou non la réalisation d'une échographie cardiaque chez l'enfant.

■ Souffle cardiaque

La présence d'un souffle cardiaque à l'auscultation concerne 65 à 80 % des enfants scolarisés [2] et constitue l'une

Revue générale

des indications les plus fréquentes de prescription d’une échographie cardiaque. Alors que certaines malformations cardiaques à révélation tardive comme la communication interauriculaire, le canal artériel persistant ou certaines valvulopathies peuvent être découvertes à l’occasion du bilan d’un souffle, la grande majorité des souffles de l’enfant sont physiologiques, sans aucune anomalie de la structure cardiaque. Un interrogatoire précis et un examen clinique rigoureux permettent de déceler les signes pouvant évoquer une organocité et justifier la réalisation d’une échocardiographie.

À l’interrogatoire, il convient de noter l’âge de l’enfant, l’ancienneté du souffle, les antécédents personnels, les antécédents familiaux de malformations cardiaques, l’essoufflement à l’effort ou la difficulté de croissance staturopondérale. L’auscultation cardiaque s’effectue chez un enfant calme, torse nu, en position debout puis en position allongée si l’âge de l’enfant le permet. Elle précise la localisation, l’irradiation, le temps et l’intensité du souffle. La disparition du souffle après une minute en position debout oriente très fortement vers un souffle anorganique [3]. L’auscultation pulmonaire, la palpation des pouls fémoraux, la recherche d’une hépatomégalie ou d’éléments dysmorphiques complètent l’examen clinique. Si l’ensemble des éléments orientant vers un souffle anorganique sont réunis (tableau I), alors l’échocardiographie n’est pas justifiée [4].

Douleur thoracique

La douleur thoracique est également un symptôme fréquent pendant l’enfance, souvent responsable d’une grande anxiété familiale. Alors qu’une cause cardiologique n’a été retrouvée que dans 1 % des cas de douleur thoracique de l’enfant [5], la prescription d’une échocardiographie reste trop souvent systématique [6]. Néanmoins, certaines

étiologies cardiaques rares mais potentiellement graves telles que les anomalies d’insertion ou de trajet des coronaires (fig. 1), les obstacles à l’éjection du cœur, la péricardite ou encore la myocardite doivent absolument être diagnostiquées.

Ici encore, un interrogatoire et un examen clinique bien conduits, ainsi que la réalisation d’un électrocardiogramme si disponible, permettent d’orienter la prescription d’une échocardiographie (tableau II).

	Souffle organique	Souffle fonctionnel
Âge	Nouveau-né et nourrisson	> 1 an
Symptômes	Oui	Non
Variable dans le temps	Non	Oui
Localisation	Toute localisation possible	4 ^e espace intercostal gauche
Intensité	Toute intensité possible	≤ 2/6 ^e
Irradiation	Oui	Non
Disparaît/diminue debout	Non	Oui
Anomalie des pouls	Oui	Non
Hépatomégalie	Oui	Non
Dysmorphie	Oui	Non

Tableau I : Éléments cliniques d’orientation vers l’origine organique ou fonctionnelle du souffle cardiaque.



Fig. 1 : Suspicion échographique (A) confirmée par coronaroscanner (B et C) d’une anomalie de l’insertion de la coronaire droite sur le sinus gauche avec un trajet inter-aortico-pulmonaire chez un enfant de 14 ans se plaignant de douleur thoracique à l’effort.

	Échographie nécessaire	Échographie non appropriée
Circonstance de déclenchement	Effort	Repos
Histoire personnelle ou familiale à haut risque	Oui	Non
Syncope/lipothymie, palpitations	Oui	Non
Examen clinique	Anormal	Normal
Électrocardiogramme	Anormal	Normal
Douleur à la palpation du gril costal	Non	Oui

Tableau II : Éléments cliniques d’orientation vers une douleur thoracique d’origine cardiologique justifiant la prescription d’une échographie cardiaque.

La notion d'antécédent personnel ou familial de malaise grave/mort subite ou de cardiomyopathie, la survenue de la douleur à l'effort ou encore des anomalies à l'électrocardiogramme sont des éléments qui doivent conduire à la réalisation d'une échographie cardiaque rapide. En cas d'absence de ces éléments ou quand la douleur est reproduite par la respiration profonde ou à la palpation du gril costal, évoquant alors une douleur d'origine pariétale, la réalisation d'une échocardiographie ne paraît pas appropriée.

■ Malaise et syncope

Les anomalies de la structure cardiaque potentiellement responsables de malaise ou de syncope sont assez similaires à celles retrouvées en cas de douleur thoracique. Il peut s'agir ainsi des défauts de perfusion coronaire (anomalie d'insertion ou de trajet des coronaires, séquelle de maladie de Kawasaki, post-chirurgie cardiaque), des obstacles au remplissage ou à l'éjection du cœur droit ou du cœur gauche (sténose valvulaire, hypertension artérielle pulmonaire [HTAP], cardiomyopathie obstructive) et des atteintes du muscle cardiaque (cardiomyopathie dilatée, hypertrophique, restrictive et dysplasie arythmogène du ventricule droit [VD], **fig. 2**).

La réalisation d'une échographie cardiaque sera appropriée en cas d'anté-

POINTS FORTS

- Principales situations cliniques ne nécessitant pas une échocardiographie :
 - souffle cardiaque innocent : systolique, $\leq 2/6^e$, au bord gauche du sternum, sans irradiation, qui diminue ou disparaît en position debout chez un enfant asymptomatique âgé de plus de 2 ans ;
 - douleur thoracique de repos isolée reproduite à la palpation du gril costal ;
 - palpitations isolées au repos chez un enfant sans antécédent familial de cardiomyopathie ou d'arrêt cardiaque/mort subite avant l'âge de 50 ans, avec un examen clinique et un ECG normaux ;
 - malaise ou syncope typiquement d'origine vasovagale chez un enfant avec un examen clinique et un ECG normaux, sans antécédent personnel ou familial de pathologie cardiaque à risque ;
 - acrocyanose périphérique banale du nourrisson.
- Principales situations cliniques nécessitant une échocardiographie :
 - souffle cardiaque isolé chez le nouveau-né ;
 - douleur thoracique, palpitations ou syncope survenant pendant un effort ;
 - symptômes pouvant évoquer une pathologie cardiaque, sans autre cause retrouvée : tachypnée, dyspnée, tachycardie, cyanose centrale, pouls mal perçus ;
 - symptômes cardiovasculaires chez un enfant avec antécédent de pathologie héréditaire des structures cardiaques.

cédent familial au premier degré de cardiomyopathie ou d'arrêt cardiaque/mort subite avant l'âge de 50 ans, de la survenue du malaise pendant un effort, d'anomalie de l'examen clinique ou de l'électrocardiogramme. *A contrario*, la survenue d'une syncope ou d'un malaise en dehors de l'effort chez un enfant sans

antécédent familial cardiovasculaire notable et avec un examen clinique et un électrocardiogramme normal ne justifie pas de la réalisation d'une échographie cardiaque. De même, en cas de syncope avec toutes les caractéristiques d'un malaise vagal (malaise survenu en position debout, circonstances favorisant, prodromes riches, malaise de durée brève et retour rapide à une conscience normale), l'échocardiographie n'est pas nécessaire [7].

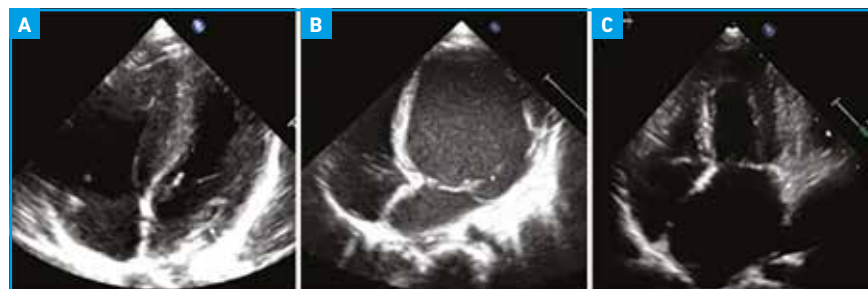


Fig. 2 : Échographies en coupe apicale 4 cavités d'une cardiomyopathie hypertrophique (A), d'une cardiomyopathie dilatée (B) et d'une cardiomyopathie restrictive (C). Ces pathologies du muscle cardiaque sont parfois diagnostiquées à l'occasion du bilan d'un malaise, de palpitations, de certaines pathologies chroniques de l'enfant ou dans le cadre d'un dépistage familial.

■ Palpitations et arythmies

Les palpitations sont définies comme la perception anormale des battements cardiaques. Il s'agit le plus souvent d'une sensation de tachycardie, plus rarement d'une bradycardie ou d'un rythme irrégulier. Chez le jeune enfant,

Revue générale

cette sensation est parfois difficile à exprimer et la plainte est alors celle d'une douleur thoracique. Cette manifestation fréquente chez l'enfant, pouvant conduire à la découverte d'une arythmie cardiaque, est une indication à la réalisation d'un électrocardiogramme, mais la prescription d'une échographie cardiaque est rarement indiquée. Les palpitations isolées chez un enfant sans antécédent personnel de maladie cardiovasculaire, sans antécédent familial au premier degré de cardiomyopathie ou d'arrêt cardiaque/mort subite avant l'âge de 50 ans, avec un examen clinique normal et un ECG normal, ne justifient pas de la réalisation d'une échographie cardiaque [8].

En cas de découverte d'une arythmie, que ce soit une tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire, un trouble de conduction, un allongement de l'espace QT, une préexcitation ventriculaire ou des extrasystoles ventriculaires, la réalisation d'une échocardiographie est appropriée, à la recherche d'une cardiomyopathie ou d'une malformation cardiaque associée. L'arythmie sinusale, la bradycardie ou la tachycardie sinusale et les extrasystoles auriculaires ne sont pas des indications à l'échographie, quel que soit l'âge.

Maladie systémique et pathologie pédiatrique chronique

Certaines maladies systémiques ou situations pathologiques chroniques nécessitent la réalisation d'une échocardiographie, soit pour le dépistage d'anomalie de la structure ou de la fonction cardiaque au moment du diagnostic, soit pour la surveillance de la fonction cardiaque avec l'évolution de la maladie. Une liste non exhaustive des pathologies systémiques qui s'associent fréquemment à une atteinte cardiaque est fournie dans le **tableau III**.

En cas de suspicion de maladie de Kawasaki, l'échographie cardiaque a une

place importante au moment du diagnostic puis au cours du suivi à la recherche d'une dilatation ou d'un anévrisme des artères coronaires, d'un épanchement péricardique, d'une dysfonction systolique des ventricules et/ou d'une atteinte valvulaire [9]. Contrairement à l'adulte, sauf dans certains cas très particuliers, l'obésité, le diabète ou les dyslipidémies ne sont pas des indications à l'échographie cardiaque.

Antécédents familiaux cardiovasculaires

La découverte d'une pathologie cardiaque chez un membre de la famille impose dans certaines situations un dépistage familial par une échographie cardiaque régulière des apparentés du premier degré (enfants, frères et sœurs,

parents). C'est le cas notamment pour les pathologies héritables, comme certaines cardiomyopathies qu'elles soient hypertrophiques, dilatées ou restrictives ou la dysplasie arythmogène du VD, pour l'HTAP héritable ou pour les anomalies du tissu conjonctif comme le syndrome de Marfan et apparentés. Lorsque le gène a été identifié, le dépistage génétique permettra de sélectionner les membres de la famille qui nécessitent une surveillance échographique régulière. Cependant, dans des situations fréquentes où le gène n'est pas identifié ou en cas de mort subite d'un membre de la famille avant 50 ans, le dépistage par échocardiographie répétée est nécessaire pour tous de façon prolongée.

Certaines malformations cardiaques sont également associées à un taux de récurrence familiale important qui impose

Maladie systémique	Anomalie(s) principale(s) recherchée(s) à l'échographie cardiaque
Anomalie des tissus conjonctifs (Marfan, Loeys-Dietz...)	Dilatation de l'aorte, valvulopathie
Drépanocytose	HTAP, dilatation VG "physiologique"
Rhumatisme articulaire aigu	Valvulopathie
Dystrophie musculaire	Dysfonction systolique VG/VD, HTAP
Hypertension artérielle systémique	Hypertrophie VG, coarctation de l'aorte
Accident vasculaire cérébral	FOP (échographie de contraste)
Hypertension portale	HTAP, fistule artérioveineuse pulmonaire (échographie de contraste)
Chimiothérapie cardiotoxique	Dysfonction systolique ou diastolique VG/VD
Maladie de Kawasaki	Dilatation des coronaires, épanchement péricardique, dysfonction VG/VD, valvulopathie
Syndrome polymalformatif	Malformation cardiaque
Maladie de surcharge, maladie mitochondriale, maladie métabolique	Cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique, valvulopathie
Anomalie du situs	Malformation cardiaque
Maladie génétique associée à des anomalies cardiaques (T21, Turner...)	Malformation cardiaque
Lupus et autres maladies auto-immunes	Épanchement péricardique, dysfonction VG/VD

Tableau III : Maladies systémiques et pathologies chroniques potentiellement associées à une atteinte de la structure ou de la fonction du cœur. FOP: foramen ovale perméable; HTAP: hypertension artérielle pulmonaire; VG: ventricule gauche; VD: ventricule droit.

un dépistage chez les enfants asymptomatiques. Le cas le plus classique est la bicuspidie de la valve aortique, dont la prévalence d'environ 1 % dans la population générale augmente à 9 % si un membre de la famille est atteint et jusqu'à 25 % si plusieurs membres sont atteints [10]. De même, certaines communications interauriculaires sont d'origine génétique et donc hérissables. Le caractère paucisymptomatique de cette malformation cardiaque peut ainsi également justifier d'un dépistage systématique des apparentés du premier degré [11].

En revanche, les antécédents familiaux de maladies coronariennes précoces, l'HTAP non hérissable, la consanguinité ou encore les troubles du rythme cardiaque hérissables (QT long ou QT court, syndrome de Brugada, tachycardie ventriculaire catécholergique) ne sont pas des indications à un dépistage par l'échographie cardiaque.

■ Autres situations cliniques

La diminution ou l'abolition des poulx fémoraux alors que les poulx huméraux sont bien perçus doit faire craindre une coarctation de l'aorte et justifie la prescription d'une échographie cardiaque en urgence chez le nouveau-né et rapide chez le nourrisson ou le grand enfant.

La cyanose centrale est suspectée par une coloration bleutée des téguments, notamment au niveau des lèvres et des ongles, et confirmée par l'oxymétrie de poulx. La découverte d'une cyanose, habituellement au cours des premières semaines de vie, doit conduire à la réalisation rapide d'une échocardiographie à la recherche d'une cardiopathie cyanogène (transposition des gros vaisseaux, tétralogie de Fallot, ventricule unique, retour veineux pulmonaire anormal total ou atrésie pulmonaire principale). La cyanose centrale ne doit pas être confondue avec l'acrocyanose, phénomène très fréquent chez le nourrisson qui se manifeste par un aspect bleuté des

extrémités et du pourtour des lèvres lié à une vasoconstriction périphérique en situation favorisante comme le froid ou la fièvre. La saturation en oxygène est alors normale. Une acrocyanose ne doit bien évidemment pas conduire à la prescription d'une échographie.

Des signes d'insuffisance cardiaque congestive peuvent parfois révéler une malformation cardiaque congénitale, une cardiomyopathie, une myocardite, une péricardite ou encore une HTAP. La combinaison d'une détresse respiratoire, d'une hépatomégalie et d'une tachycardie nécessite la réalisation d'une échographie cardiaque en urgence. La difficulté de croissance pondérale peut également être la seule symptomatologie d'une insuffisance cardiaque et doit amener à la prescription d'une échographie cardiaque si aucune autre cause de retard pondéral n'a été retrouvée.

La présence d'un bruit respiratoire et/ou d'une dysphagie au solide peut être révélatrice d'une compression trachéale, bronchique et/ou œsophagienne par un arc vasculaire compressif. Le diagnostic est fortement suspecté en cas de masse battante compressive à la fibroscopie trachéobronchique ou au transit œsophagien. L'échographie cardiaque est indiquée dans ce cas mais sa rentabilité est faible, permettant éventuellement de diagnostiquer un double arc aortique ou une arche aortique droite. Pour les arcs compressifs tels que l'anomalie de Neuhauser, l'artère sous-clavière droite rétro-œsophagienne avec diverticule de Kommerell, l'artère pulmonaire gauche encerclante ou encore l'aorte encerclante, l'angioscanner thoracique est l'examen de choix pour le diagnostic et le bilan préopératoire.

Enfin, une fièvre prolongée supérieure à 5 jours peut éventuellement faire craindre une origine cardiologique. L'endocardite infectieuse est rare chez l'enfant indemne de malformation cardiaque, mais doit être suspectée en cas de fièvre prolongée chez un enfant immu-

nodéprimé ou porteur d'une voie veineuse centrale, ou en cas d'état septique avec des hémocultures positives aux germes compatibles avec une endocardite infectieuse comme le *Streptococcus* ou le *Staphylococcus*. L'échographie est alors indispensable pour conforter le diagnostic par la mise en évidence d'une végétation, d'un abcès et/ou d'une atteinte valvulaire.

■ Nouveau-nés

En dehors de tous les signes d'appel précédemment cités, une échocardiographie est nécessaire chez les nouveau-nés dans certaines circonstances particulières. En cas de suspicion anténatale d'une malformation cardiaque, elle permet de confirmer cette suspicion et de préciser le diagnostic. Dans d'autres situations à caractère potentiellement tératogène, la réalisation d'une échographie cardiaque dans les jours suivant la naissance même chez un enfant asymptomatique peut se justifier selon le contexte clinique. Il s'agit du diabète gestationnel, de l'exposition à l'alcool ou à des médicaments tératogènes pendant la grossesse, de la phénylcétonurie maternelle ou de certaines infections maternelles pendant la grossesse à risque tératogène comme la rubéole congénitale.

Depuis quelques années, certaines maternités françaises ont mis en place le dépistage des malformations cardiaques cyanogènes ou ducto-dépendantes non diagnostiquées aux échographies anténatales, grâce à la mesure de l'oxymétrie de poulx aux membres supérieur et inférieur pendant le séjour en maternité. En cas de saturation en oxygène < 95 % au membre inférieur, une échographie cardiaque est alors recommandée avant le retour à domicile. La sensibilité de ce dépistage pour le diagnostic des malformations cardiaques est de 76 % et la spécificité proche de 100 % [12].

En cas de souffle cardiaque isolé chez un nouveau-né asymptomatique, une

■ Revues générales

échocardiographie rapide mais sans urgence est justifiée afin d'identifier sa cause et d'écarter une malformation cardiaque potentiellement grave.

■ Conclusion

Les indications de l'échographie cardiaque chez l'enfant sont fréquentes et variées. Néanmoins, avant de prescrire cet examen, il convient de mener un interrogatoire et un examen clinique soigneux permettant, dans de nombreuses situations cliniques, d'écarter facilement une cause cardiologique avec une grande probabilité. La rationalisation de la prescription de l'échocardiographie en pédiatrie est souhaitable afin d'éviter des coûts de santé inutiles, de ne pas surcharger de travail les équipes cardiopédiatriques dont les ressources sont limitées et de ne pas accentuer l'anxiété des parents.

Un grand merci au Pr Alain Chantepie pour ses précieux conseils et ses corrections avisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. CAMPBELL RM, DOUGLAS PS, EIDEM BW *et al.* Appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:2039e2060.
2. HOFFMAN JIE, KAPLAN S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002;39:1890-1900.
3. LEFORT B, CHEYSSAC E, SOULÉ N *et al.* Auscultation while standing: a basic and reliable method to rule out a pathologic heart murmur in children. *Ann Fam Med*, 2017;15:523-528.
4. CHANTEPIE A. Souffle cardiaque isolé de l'enfant: indication d'une consultation de cardiologie. Pas à pas. *Arch Pédiatr*, 2015;22:10-11.
5. SALEEB SF, LI WY, WARREN SZ *et al.* Effectiveness of screening for life-threatening chest pain in children. *Pediatrics*, 2011;128:e1062-e1068.
6. FRIEDMAN KG, KANE DA, RATHOD RH *et al.* Management of pediatric chest pain using a standardized assessment and management plan. *Pediatrics*, 2011;128:239-245.
7. CHANTEPIE A, LEFORT B. Malaise de l'enfant. Pas à pas. *Arch Pédiatr*, 2016;23:20-21.
8. CHANTEPIE A, LEFORT B. Palpitations de l'enfant. Pas à pas. *Arch Pédiatr*, 2017;24:14-15.
9. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, GERBER MA *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*, 2004;114:1708-1733.
10. SIU SC, SILVERSIDES CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:2789-2800.
11. GELENTNER-YANIV L, LORBER A. The familial form of atrial septal defect. *Acta Paediatr*, 2007;96:726-730.
12. PLANA MN, ZAMORA J, SURESH G *et al.* Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;3:CD011912.

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

réalités CARDIOLOGIQUES

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

réalités



ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous

REVENDEUR LA REVUE



Par J.-M. Ferrat

REVUES GÉNÉRALES



BILLET DU MOIS



18 OCTOBRE 2024

À propos des recommandations de la Haute Autorité de santé sur le diabète de type 2: ça y est, la voilà!

C'était devenu une antienne. Chaque fois que l'on demandait quand allaient paraître les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) sur le diabète de type 2 (DT2), la réponse était invariablement "prochainement". Et cela depuis des années, exactement depuis 2019, date de saisine de la HAS pour proposer de nouvelles recommandations sur le DT2, les précédentes datant de 2013. Dans l'entretemps, la façon d'aborder le diabète et son traitement a été profondément modifiée.



12 JUIN 2024

Diabète de type 2: une autre analyse des données ou une autre façon de voir les choses



7 MAI 2024

Avec l'intelligence artificielle, quelle sera la place du médecin dans la médecine de demain?



10 JANVIER 2024

Se servir de son cerveau face à l'intelligence artificielle - Blindar le moteur



5 DÉCEMBRE 2023

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



Accédez aux cas cliniques



Accédez au différé

COURS: IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO



18 MAI 2015

Cas clinique 3 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



18 MAI 2015

Cas Clinique 2 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



30 AVRIL 2015

Cas clinique 1 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



29 AVRIL 2015

Cours 1: Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



VYNDAREL® est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyréline de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM)¹, après confirmation du diagnostic étiologique excluant une amylose AL conformément à la mesure de réduction des risques mise en place. VYNDAREL® 61 mg (tafamidis) est un traitement de 1^{re} intention de l'amylose à transthyréline avec cardiomyopathie. Il s'agit du seul médicament disposant d'une AMM dans cette indication.²

 **Vyndaqel**[®]
(tafamidis)

61 mg pour ATTR-CM

**1^{er} et seul médicament*
dans l'ATTR-CM**

* AMM du 17 février 2020.

Tafamidis doit être ajouté
à la prise en charge thérapeutique
standard des patients atteints
d'amylose à transthyréline.

VYNDAREL® permet de diminuer
la mortalité toutes causes confondues
et la fréquence des hospitalisations
liées aux troubles cardiovasculaires
de l'ATTR-CM, maladie mortelle.²

ATTR-CM = cardiomyopathie amyloïde à transthyréline.



prix décerné le
17/12/2021 par un Jury

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament) votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Vyndaqel® fait l'objet d'une mesure additionnelle de réduction des risques liés à son usage, un guide à destination des professionnels de santé a ainsi été élaboré afin de les sensibiliser à :

- la nécessité de confirmer, par des moyens appropriés, le diagnostic étiologique de l'amylose cardiaque à TTR, en excluant l'amylose AL, avant toute prescription initiale de tafamidis dans cette indication puis de caractériser l'ATTR-CM par génotypage ;
- la nécessité d'éviter une grossesse au cours du traitement en informant les patients sur le fait que tafamidis n'est pas recommandé au cours de la grossesse ou de l'allaitement et en rappelant les précautions appropriées à prendre, en particulier avertir les patientes de la nécessité d'une contraception efficace compte tenu des risques potentiels importants ;
- la nécessité de prévenir les patientes qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'exposition au tafamidis pendant (ou dans le mois qui précède) la grossesse pour déclaration, suivi, évaluation et inclusion dans le programme TESPO (suivi de l'exposition pendant la grossesse) ;
- l'inclusion des patients dans le registre THAOS (suivi de l'exposition à long terme).

Nous vous recommandons de lire attentivement ce guide avant toute prescription de Vyndaqel®.

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

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale annuelle réservée aux cardiologues. Renouvellement non restreint. Liste I. Remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % et agréé aux collectivités.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit VYNDAREL® 61 mg ; 2. Avis de la Commission de la Transparence du 23 septembre 2020 VYNDAREL® 61 mg ; 3. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-1016.

Visa n° 24/04/61420887/PM/004 - PP-VYN-FRA-0550 - Avril 2024. Pfizer - Société par actions simplifiée au capital de 47 570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris - 433 623 550 RCS Paris - N°SIREN 433 623 550 - N°SIRET 433 623 550 00020 - N°TVA intracommunautaire FR 73 433 623 550 - Locataire-gérant de Pfizer Holding France.

