

réalités

n° 356

CARDIOLOGIQUES

CRISPR-Cas9 : un prix Nobel

Les leçons de l'étude OSICAT

Rôle du cœur droit dans l'insuffisance cardiaque

Stress au travail et hypertension artérielle : mythe ou réalité ?

**Nouvelle stratification du risque cardiovasculaire
de la femme française**

La graisse épigardique : marqueur du risque coronaire ?

Tabac chauffé : un nouveau leurre de l'industrie du tabac



COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gabelin, Pr T. Gilibert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, 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. Massouze, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziàud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2020

Sommaire

Octobre 2020

n° 356



BILLET DU MOIS

3 CRISPR-Cas9 : un prix Nobel pour une avancée majeure vers un futur en questions
F. Diévert

REVUES GÉNÉRALES

12 Les leçons de l'étude OSICAT
M. Galinier, F. Roubille, F. Picard, A. Pathak

18 Rôle du cœur droit dans l'insuffisance cardiaque
J.-C. Eicher

25 Nouvelle stratification du risque cardiovasculaire de la femme française : le consensus "Cœur, artères et femmes" de la SFHTA, filiale de la SFC
C. Mounier-Vehier, A.-L. Madika

30 Stress au travail et hypertension artérielle : mythe ou réalité ?
J.-P. Houpe

35 La graisse épicaudique : marqueur du risque coronaire ?
J.-M. Foulit, B. Attal, O. Hoffman

40 Tabac chauffé : un nouveau leurre de l'industrie du tabac
B. Dautzenberg

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

44 Comprendre le principe de la "courbe ROC" comme outil. Applications pratiques de cette méthode dans les études
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 24.

Image de couverture :
©BlurryMe@shutterstock.com

Erratum :

Une erreur s'est glissée dans l'article de P. Baudinaud publié dans *Réalités Cardiologiques* n° 355 (p. 46, septembre 2020). Son affiliation est en réalité la suivante : **Service de Cardiologie, Hôpital European Georges Pompidou, PARIS.**

Billet du mois

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

“C’est sans précédent dans l’histoire de la vie sur Terre. C’est au-delà de notre compréhension. Et cela nous force à une question impossible mais essentielle : qu’allons-nous, espèce querelleuse dont les membres ne peuvent se mettre d’accord sur grand-chose, faire de ce terrible pouvoir?”

~ Jennifer Doudna, 2017



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Le 7 octobre 2020, l’Académie royale des sciences de Suède a décerné le prix Nobel de chimie 2020 à deux chercheuses ayant contribué au développement d’une méthode d’édition du génome dénommée CRISPR-Cas9. Il s’agit de la Française Emmanuelle Charpentier, aujourd’hui directrice de l’Institut Max Planck pour la biologie des infections à Berlin, Allemagne, et de l’Américaine Jennifer Doudna, professeure à l’Université de Californie, Berkeley, États-Unis.

Encore relativement méconnue, cette technique est une véritable révolution en biologie car elle peut être utilisée en génie génétique pour modifier, à la fois rapidement, précisément et facilement, par rapport aux techniques préalablement disponibles, le génome des cellules animales et végétales.

L’attribution de ce prix est survenue relativement rapidement après la mise au point de cette technique dans le début des années 2010, ce qui semble témoigner de son importance. En effet, la révolution engendrée par cette méthode tient autant à la prouesse technologique qu’aux défis éthiques majeurs maintenant posés.

L’objectif de ce billet est de décrire en quoi cette technique constitue une révolution en biologie et en quoi elle pose des problèmes éthiques.

Mais avant, il est difficile de ne pas parler de ce qui aurait pu faire l’actualité du prix Nobel sous un certain angle... pas si éloigné que cela d’autres problèmes éthiques.

En 2020, le prix Nobel de chimie met une française à l’honneur et celui de médecine met des virologues à l’honneur... mais pas de virologue français

Pour beaucoup, il était évident que la mise au point de la technique CRISPR-Cas9 vaudrait à E. Charpentier et J. Doudna un prix Nobel. Les questions posées étaient simplement : quand ? lequel (médecine, chimie...) ? et l’auraient-elles seules ou avec d’autres chercheurs ?

En place du Nobel de chimie, elles auraient pu recevoir le Nobel de médecine mais celui-ci avait été attribué deux jours avant au monde de la virologie... anglo-saxonne,

I Billet du mois

en récompensant les découvreurs du virus de l'hépatite C, les Américains Harvey Alter et Charles Rice et le Britannique Michael Houghton.

Le fait qu'un prix Nobel de médecine ait été attribué à des virologues mais pas à un français a-t-il généré une déception à Marseille? On peut se poser la question sachant que Didier Raoult n'en doute pas puisqu'il avoue implicitement qu'il est nobélisable. Dans un commentaire qu'il a fait de la publication du *Lancet* sur l'hydroxychloroquine, il disait ainsi : "Si vous préférez publier des inconnus plutôt que des nobélisables, c'est que soit vous êtes un enfant de cœur, soit vous êtes aveuglés par un mélange de haine et de compromission" (cf. *Valeurs Actuelles*, 4 juin 2020, p. 22). En cela, il rejoint celui qui, pour lui, disait précocement la vérité sur le SARS-CoV-2. En effet, Didier Raoult affirmait le 17 février 2020, concernant la pandémie en cours, "La chose la plus intelligente qui ait été dite, c'est par Trump, qui a dit «au printemps, ça va disparaître»" (cf. *Science et pseudo-sciences*, juillet-septembre 2020, p. 44). Et comme les grands esprits se rencontrent, que disait Trump en parlant de... Trump, le 23 septembre 2019? "Je pourrais obtenir le prix Nobel pour beaucoup de choses s'ils l'attribuaient de manière honnête, mais ce n'est pas le cas." Trump, vous savez? 11 000 tweets envoyés entre le 20 janvier 2017 et l'automne 2019 dont 2 026 font l'éloge de... Donald Trump, 1 710 vantent des théories du complot et 1 308 attaquent les médias (cf. une analyse du *New York Times*, rapportée dans *Amérique Années Trump* de J. Cartillier et G. Paris, Gallimard, septembre 2020)... On remarquera la similitude rhétorique dans les deux propos, qui n'est pas sans rappeler les cours de récréation : je justifie un prix Nobel et, si je ne l'ai pas, c'est parce qu'en face, ils sont corrompus... Le monde est donc simple sous cet angle.

Avant de passer aux choses sérieuses, il est nécessaire de préciser qu'il aurait même été possible que Donald Trump

obtienne le prix Nobel de médecine. En tout cas, lui ne l'exclut pas, si la politique ne l'avait hélas pas ratrapé. En effet, le 7 mars 2020, Donald Trump visite le CDC à Atlanta et fait ce commentaire, censé démontrer qu'il maîtrise parfaitement la situation épidémique : "J'adore ce truc. Vous savez, mon oncle était un type formidable. Il était au MIT. Il a enseigné au MIT pendant un nombre d'années record. C'était un super-génie. Dr John Trump. J'adore ça. Je comprends vraiment le sujet. Les gens sont surpris. Tous les docteurs aujourd'hui disaient «Comment en savez-vous autant là-dessus?» J'ai peut-être un talent naturel, peut-être que j'aurais dû faire ça plutôt que d'être candidat à la Maison-Blanche."

■ Qu'est-ce que CRISPR-Cas9?

Schématiquement, la technique CRISPR-Cas9 peut être assimilée à un ciseau à ADN permettant de modifier le génome des cellules vivantes, animales ou végétales.

CRISPR est un acronyme anglais signifiant *Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats*, qui qualifie un composant du système immunitaire adaptatif ou mécanisme de défense de nombreux microorganismes unicellulaires comme les bactéries. Ce système permet à ces microorganismes de développer une résistance aux éléments génétiques étrangers provenant de plasmides (morceaux d'ADN qui peuvent se transmettre par transfert, de cellule en cellule) et de bactériophages (virus n'infectant que des bactéries).

Cas9 est aussi un acronyme anglais, signifiant *CRISPR associated protein 9*. Cette protéine est d'origine bactérienne, c'est une enzyme, une endonucléase qui a comme propriété de pouvoir couper l'ADN au niveau de séquences spécifiques. Elle coupe l'ADN en deux zones de coupe active, une pour chaque brin d'une double hélice.

Ainsi, la technologie développée et appelée CRISPR-Cas9 est une adaptation d'un mécanisme de défense naturel présent dans des bactéries. Certaines bactéries captent des brins d'ADN de virus et les stockent sous forme de segments d'ADN, des systèmes CRISPR, leur permettant de reconnaître le virus à l'avenir. En cas de nouvelle attaque, la bactérie libère une enzyme dénommée Cas qui coupe l'ADN du virus afin de le désactiver. CRISPR-Cas9 reproduit ce processus en créant une molécule de guidage qui possède la même séquence d'ADN que celle de la cible. La molécule de guidage est fixée à une enzyme Cas9 afin de créer l'outil CRISPR qui conduit l'enzyme Cas9 jusqu'à la séquence ADN correspondante, où l'enzyme coupe le brin du gène à l'endroit choisi. Cette technique permet donc de transformer l'ADN d'organismes vivants, plantes, animaux dont les êtres humains. Elle rend possible le retrait, l'ajout ou la substitution de segments d'ADN, notamment chez l'homme afin de modifier des traits physiques qui sont soit somatiques, c'est-à-dire n'affectant qu'un seul individu tout au long de sa vie, soit germinaux, c'est-à-dire susceptibles d'être transmis de génération en génération. Il s'agit donc, par la technique CRISPR-Cas9, de modifier le génome et donc, schématiquement, voire juridiquement, de créer des organismes génétiquement modifiés.

■ Contexte et histoire

Dès lors que l'on peut modifier le vivant, des questions ont émergé : qu'est-ce que le vivant? Comment est défini un organisme? À partir de quel type d'intervention devient-il génétiquement modifié? Ces définitions sont données par la directive européenne 2001/18/CE du 12 mars 2001 qui définit par organisme "toute entité biologique capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique". L'OGM est quant à lui "un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue



Transformer la vie des patients par la science™

S'unir, c'est oser conjuguer les talents et les expertises d'une recherche agile et d'un développement robuste pour créer une entreprise biopharmaceutique de premier plan.

Innover, c'est oser explorer de nouvelles voies thérapeutiques pour proposer des médicaments qui transforment la vie des patients.

Soutenir, c'est oser s'engager pour aider les patients à vaincre des maladies graves comme les cancers, les pathologies du système immunitaire, les maladies cardiovasculaires ou les fibroses. Aucune approche n'est trop audacieuse pour servir les patients.

Une vision unique nous anime : Transformer la vie des patients par la science.

I Billet du mois

pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle". La Cour de justice de l'Union européenne considère que les produits modifiés par nucléases doivent être considérés comme OGM...

Quoi que l'on pense des organismes génétiquement modifiés (OGM), que la définition s'applique ou non à l'homme, que la technique pour l'obtenir soit "naturelle", traditionnelle ou hautement technologique, la modification du génome est consubstantielle à la vie, puisque l'ADN humain est composé d'une grande partie de génome d'origine virale et puisque cet ADN a été modifié par mutations et sélection naturelle. En ces temps de pandémie virale, il est utile de rappeler que nous sommes aussi des organismes génétiquement modifiés par des virus... Rien de nouveau sous le soleil. Mais il est souvent difficile de se rappeler que nous sommes aussi des animaux, du groupe des primates et des mammifères.

Quoi qu'il en soit, l'homme, de sa propre volonté a, lui-même, depuis les temps ancestraux, pratiqué sans le savoir la sélection génétique, en sélectionnant et croisant certains végétaux entre eux et certains animaux entre eux. Puis, le génie génétique, d'abord lourd et complexe, a été développé à partir des années 1970 permettant, dès 1978, de produire de l'insuline humaine à partir de bactéries au génome modifié. C'est un des marqueurs de l'anthropocène. Ce terme a été proposé pour désigner l'époque contemporaine marquée par le fait que les activités humaines ont une incidence globale significative sur l'écosystème terrestre (cf. *Origines, Comment l'histoire de la Terre a façonné l'humanité*, de Lewis Dartnell, Éditions JC Lattès, août 2020).

À ce titre, l'utilisation de microorganismes, modifiés ou non, va constituer une révolution technique, technologique, économique et écologique encore inimaginable aujourd'hui. Ainsi, dans un des livres de référence de microbiologie (*Introduction à la microbiologie*,

de Tortora, Funke et Case, éditions ERPI Sciences, Pearson, Québec, 2017), dès la page 5, un important chapitre est consacré à la façon de fabriquer un blue-jean à partir de microorganismes : une bactérie, *Gluconacetobacter xylinus*, pouvant produire du coton, un mycète, *Trichoderma*, pouvant produire une toile plus souple, *Pseudomonas putida* pouvant produire du colorant indigo et 25 bactéries pouvant produire un bioplastique, c'est-à-dire un plastique biodégradable, qui pourrait servir à l'emballage du blue-jean. Impossible donc d'imaginer ce que sera le futur.

Même si elle entre en phase exponentielle, l'histoire des interventions sur le génome est donc ancienne et celle du développement de CRISPR-Cas9 est le fruit de plusieurs travaux d'équipes différentes depuis le milieu des années 1980. De ce fait, certains ont regretté que ce prix Nobel de chimie de 2020 ne soit attribué qu'à deux seules chercheuses, mais toute recherche s'appuie sur des travaux antérieurs et il faut bien faire un choix. L'expression de ces regrets a toutefois le mérite de souligner l'apport des travaux antérieurs portant sur le même sujet.

Parmi les colauréats qui auraient potentiellement été aussi légitimes concernant l'attribution de ce prix Nobel figurent ainsi :

– Yoshizumi Ishino et son équipe, qui en 1987 ont remarqué qu'il y avait dans le génome des bactéries *E. coli*, des groupes de séquences répétées interrompues par de courtes séquences ;

– Francisco Mojica et son équipe, qui ont montré que des structures similaires étaient présentes dans d'autres organismes et ont proposé de les appeler CRISPR. Plus encore, en 2005, Mojica et d'autres équipes ont remarqué que les courtes séquences qui séparent ces répétitions sont dérivées de l'ADN viral. Il est par ailleurs dit que Francisco Mojica aurait pu découvrir tout le potentiel de la technique CRISPR-Cas9 s'il avait eu les financements nécessaires ;

– Kira Makarova, Eugene Koonin et leur équipe, qui ont proposé que CRISPR et

les gènes Cas associés agissent comme un mécanisme immunitaire ;

– Rodolphe Barrangou, qui en 2007 a confirmé cette hypothèse. Le modèle ainsi développé rend compte que le système CRISPR est responsable de l'acquisition et de l'insertion des séparateurs du génome utilisés comme mécanisme de défense ;

– Philippe Horvath, Zhang Feng et George Church, qui ont montré les applications technologiques de cette technique développées à partir de leur expérience des nucléases TAL ;

– Zhang Feng, lui-même, qui en 2014 a perfectionné la technique en montrant comment il est possible de l'utiliser sur des cellules humaines.

Alors, en quoi les travaux des deux lauréates du prix Nobel ont-ils été novateurs ? Elles sont les premières à avoir montré comment ce système peut être utilisé pour cibler des séquences précises d'ADN. Elles ont en effet montré que l'un des gènes associés à CRISPR, Cas9, code pour une protéine qui "coupe" l'ADN et que les séparateurs sont utilisés dans le cadre d'une structure à deux ARN qui dirige Cas9 pour faire une coupe à la séquence que ces séparateurs représentent. Surtout, elles ont rapidement conçu l'application pratique de cette découverte en montrant que cette structure pouvait être conçue comme un guide ARN qui, une fois manipulé, permettait au système Cas9 artificiel d'être programmé pour cibler n'importe quelle séquence d'ADN *in vitro*. En d'autres termes, à partir de ce moment, il était envisageable de cibler une partie spécifique d'un ADN pour la couper, la modifier ou la remplacer.

Ainsi, la technique CRISPR-Cas9 a changé le domaine du génie génétique en permettant de modifier les génomes *in vivo* avec une précision élevée, à moindre coût et avec facilité. Depuis, des milliers d'articles scientifiques ont été publiés chaque année sur cette technique, tant dans le domaine de la recherche fondamentale que dans les

applications qui en sont issues. PubMed répertorie ainsi plus de 3 000 articles en 2018, en 2019 et en 2020 rien qu'avec comme mot clef CRISPR-Cas9.

Et donc, malgré l'ensemble des travaux préalables sur lesquels ont reposé les travaux d'E. Charpentier et J. Doudna, à partir de ce prix Nobel 2020, ces deux chercheuses seront les personnes dont l'histoire retiendra le nom comme étant à l'origine de la technique.

■ Bataille juridique

Zhang Feng, cité plus haut, étant chercheur au MIT (Boston), cette institution a déposé et obtenu un brevet en 2014 pour la technique par le Bureau américain des brevets et des marques du commerce (USPTO). De son côté, l'Université de Californie (UC) employant Jennifer Doudna avait aussi, en juin 2012, déposé une demande de brevet mais auprès du Patent and Trademark Office dont la procédure n'était pas aboutie en 2014. Le MIT a donc obtenu le premier brevet sur la technique. Il avait gagné cette première bataille en payant pour obtenir une demande accélérée auprès de l'USPTO. Cela est à l'origine d'une importante bataille juridique entre le MIT et l'UC depuis 2014. La demande de l'UC est de pouvoir récupérer le brevet du MIT grâce à une procédure en interférence, disposition aujourd'hui disparue du droit américain. Outre les intérêts économiques, entrent en compte dans cette bataille plusieurs éléments juridiques : la date de dépôt d'un brevet, l'organisme auprès duquel il est déposé et surtout la nature du brevet. Et ce dernier élément éclaire les nuances entre démarche scientifique et juridique.

Ainsi, le brevet déposé par l'UC suite aux travaux des lauréates du prix Nobel concerne le principe de CRISPR-Cas9, développé à partir de manipulations sur des organismes procaryotes, des êtres unicellulaires dépourvus de noyau. Pour le MIT, si les travaux de Zhang Feng ont

de toute évidence été inspirés de ceux des deux lauréates, ils sont différents en ce sens que ses manipulations ont touché des cellules eucaryotes, c'est-à-dire pourvues de noyaux, d'une membrane, donc de cellules des organismes pluricellulaires et donc de l'homme. Le brevet du MIT, en étant validé, contribue donc à obtenir des rémunérations sur toutes les utilisations pratiques de la technique sur la plupart des êtres vivants.

Le 10 septembre 2018, la cour d'appel des États-Unis confirme la validation du brevet du MIT lui accordant la propriété intellectuelle sur l'objet du brevet et confirmant la décision préalable de l'USPTO. La cour d'appel a en effet jugé que les deux brevets sont suffisamment différents pour ne pas présenter d'interférence. Le MIT conserve donc le brevet portant sur l'usage de la technologie dans des cellules eucaryotes et donc aussi sur les cellules humaines. Cette décision est critiquée par de nombreux scientifiques, estimant qu'elle ne correspond pas à la pratique de la biologie moléculaire et reprend l'argument de l'UC qui argue que son brevet (obtenu alors) couvre en fait l'ensemble des applications de la technique, tant pour les procaryotes que les eucaryotes. Le MIT répond que les deux organismes étant différents, le brevet spécifique aux eucaryotes est parfaitement justifié. Suite à cette décision, l'UC annonce considérer d'autres recours légaux et continue, comme de multiples instituts ou entreprises, à déposer des brevets sur des aspects particuliers de la technique. En conséquence, la situation reste confuse et plusieurs acteurs de l'industrie des biotechnologies souhaitent utiliser cette technique aux États-Unis devront probablement obtenir une licence auprès des deux organismes pour les applications cliniques.

Là où les choses sont aussi complexes, c'est qu'alors que leurs institutions employeuses sont engagées dans une bataille juridique, Jennifer Doudna et Zhang Feng ont créé une start-up commune, Editas Medicine, qui s'al-

liera secondairement avec une société, Juno, spécialisée dans le traitement du cancer. Jennifer Doudna a quitté Editas Medicine en 2014 pour vendre ses droits à une autre société, Intellia, en lien avec le laboratoire Novartis qui ambitionne d'utiliser la technique dans le traitement du cancer et de certaines maladies hématologiques. En parallèle, E. Charpentier a aussi créé sa start-up, Crispr Therapeutics, et noué des partenariats avec diverses entreprises pharmaceutiques, notamment avec Sanofi pour lutter contre certaines maladies musculaires.

■ Applications

En 2013, des équipes dirigées par Zhang Feng et par George Church ont rapporté pour la première fois l'utilisation du système CRISPR-Cas9 pour l'édition du génome dans des cultures de cellules humaines. Le système a depuis été utilisé dans d'innombrables organismes, de la levure aux vaches, aux plantes et aux coraux, et est devenu l'outil génétique privilégié par des milliers de chercheurs. En effet, CRISPR-Cas9 a deux atouts majeurs : sa facilité d'utilisation et sa polyvalence.

La technique est de plus en plus utilisée en agro-alimentaire. Que ce soit en élevage, afin d'améliorer les caractéristiques de production ou la résistance aux maladies, ou en culture, pour améliorer les rendements, la qualité, la résistance aux maladies et la résistance aux herbicides.

CRISPR-Cas9 étant une technique permettant de couper un gène défectueux dans un brin d'ADN pour le remplacer par un gène non porteur de la maladie, elle est en cours d'évaluation dans certaines maladies génétiques, monogéniques et pour lesquelles il n'existe aucun traitement. L'évolution des encadrements juridiques de la technique a été à la fois rapide, controversée et différente selon les pays. Un des éléments les plus notables est qu'en juin 2016, l'Institut

I Billet du mois

national de la Santé (NIH) aux États-Unis a autorisé les essais cliniques chez l'homme, notamment dans le traitement du cancer.

Depuis et après extension des autorisations, l'apport de la technique est en cours d'évaluation chez l'homme dans des essais thérapeutiques couvrant de nombreux domaines comme la drépanocytose, la bêta-thalassémie et l'immunothérapie anticancéreuse. Le principe utilisé est de prélever des cellules somatiques chez les patients malades, de les modifier puis de les réintroduire. En 2020, cette technique a été utilisée pour le traitement de la cause la plus fréquente de cécité infantile héréditaire, l'amaurose congénitale de Leber. Le système CRISPR a été injecté directement dans l'œil d'un patient, près des cellules photoréceptrices.

Pour les cardiologues, l'actualité de la technique débute le 2 août 2017 lorsque paraissent dans la revue *Nature* les résultats d'un travail d'une équipe américaine ayant modifié avec succès le génome d'embryons humains porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique due à la mutation d'un seul gène, *MYBPC3*. Déjà en 2015, des études de ce type avaient été conduites sur des embryons non viables, mais la nouveauté de l'étude parue en 2017, outre le fait qu'elle concerne le domaine cardiologique, est qu'elle a été conduite sur des embryons viables. Ces embryons ont été détruits après l'expérience conformément à la réglementation en vigueur. Le principe de cette étude a été d'introduire le sperme porteur du gène défectueux et les ciseaux moléculaires en même temps dans des ovocytes sains. Une fois coupé par le système CRISPR associé, le gène a été réparé dans la majorité des cas en utilisant le "modèle" du gène sain de l'ovocyte et non l'ADN synthétique intégré avec CRISPR-Cas9. Le résultat de cette étude a été que, sur 58 embryons testés, 42 n'étaient plus porteurs du gène de la cardiomyopathie hypertrophique alors que, sans l'utilisation de la technique,

un embryon sur deux est porteur de la maladie. Plus encore, la technique a permis de ne réparer que le gène défectueux, sans effet de bord, c'est-à-dire sans coupure ou remplacement non souhaité d'autres gènes.

Parmi les problèmes posés par cette technique, il existe des effets collatéraux, c'est-à-dire une possibilité potentielle d'induire des cancers ou d'autres maladies, et l'imperfection conduisant à obtenir des organismes mosaïques contenant des gènes réparés et des gènes non réparés. Tout indique cependant que ces craintes seront progressivement levées par les perfectionnements de la technique permettant alors une application sans danger chez l'homme et donc une application potentiellement large aux cellules germinales.

Pour l'humanité, l'actualité débute le lundi 26 novembre 2018 lorsqu'une équipe chinoise basée à Shenzhen et dirigée par le Dr He Jiankui annonce la naissance de Lulu et Nana, les deux premiers bébés génétiquement modifiés à l'aide de la technologie CRISPR. Dans quel objectif? Afin de créer un variant naturel du gène *CCR5*, le variant *CCR5 Δ32*, destiné à empêcher que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entre dans les lymphocytes CD4 et donc de les infecter. C'est cette modification que les chercheurs ont mimée dans le génome des embryons pour les protéger d'une éventuelle infection par le VIH car les pères des enfants étaient séropositifs.

Mais, comme l'écrit Alexis Verger (voir Pour en savoir plus), l'ensemble de la communauté scientifique a condamné très fermement ces travaux pour de nombreuses raisons. En dehors même des problèmes éthiques que posent de telles recherches, si la technique CRISPR est très efficace, elle n'est pas encore totalement fiable. Surtout, ces embryons étaient sains et ces travaux n'étaient donc ni scientifiquement, ni médicalement justifiés. Or, toute modification du génome implique des considéra-

tions éthiques qui exigent une parfaite maîtrise des conséquences avant toute utilisation. Comme il apparaît que ce travail a été fait par une équipe isolée, sans concertation avec les instances de régulation internationale, le principe en est hautement condamnable en l'état actuel de l'encadrement éthique de la recherche. De plus, l'obtention du consentement des parents concernés a-t-elle été faite sérieusement? Les parents ont-ils été bien informés des risques encourus et des conséquences qu'une telle expérience pouvait engendrer? Un comité d'éthique a-t-il été consulté? Les fillettes apprendront-elles un jour que leur génome a été modifié? Et Alexis Verger de conclure: "*Beaucoup de questions restent aujourd'hui sans réponse. Dans l'état actuel des connaissances et à la lecture des données expérimentales disponibles, sans parler des multiples questions éthiques, cette première tentative de modifier génétiquement des embryons est totalement irresponsable et injustifiée. Jamais ces embryons n'auraient dû être réimplantés ni les grossesses menées à terme.*"

■ Problèmes éthiques

On comprend à la lecture des lignes précédentes que les problèmes éthiques consécutifs au développement de cette technique sont rapidement apparus. Comme la technique CRISPR-Cas9 permet de modifier le matériel génétique d'une cellule, elle est d'emblée confrontée aux possibilités légales et éthiques.

Les problèmes éthiques pourraient se résumer à une question principale: nous sommes désormais capables de modifier un gène, mais devons-nous le faire pour autant? La question annexe mais néanmoins majeure est: si nous modifions un gène, peut-on et doit-on le faire sur un gène qui sera transmis à la descendance de l'organisme modifié? Il s'agit d'un débat de société où coexistent plusieurs opinions défendues avec des arguments aussi solides et justifiés que passionnés.

Ainsi, l'étude des embryons portant un gène de cardiomyopathie hypertrophique a montré que la technique est tout à la fois faisable et efficace pour corriger une anomalie génétique chez l'homme. Mais, comme le précisait un des chercheurs de l'étude, Jin-Soo Kim, lors de la présentation de cette étude: "*L'application d'une telle technologie à des fins cliniques demande non seulement de plus amples recherches mais aussi un consensus social.*" Un autre co-auteur de l'étude, Sanjiv Kaul, a, quant à lui, estimé que la méthode pourrait être transposable à de nombreuses mutations, notamment celles touchant les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, gènes impliqués dans la survenue de cancers mammaires.

À terme, les embryons ainsi génétiquement modifiés ne seront plus porteurs du gène muté et ne le transmettront donc pas à leur descendance. Si cela peut sembler une avancée majeure dans le cas des maladies génétiques, le risque de dérives eugénistes ne doit pas être négligé.

Actuellement, la recherche sur le patrimoine génétique est encadrée par la convention d'Oviedo signée par plusieurs pays (mais pas tous) en 1997 et qui précise à son article 13: "*Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.*" Cette convention a été ratifiée par la France par la loi bioéthique de juillet 2011, signifiant qu'elle est opposable en droit interne. L'Angleterre, qui n'a pas signé cette convention, autorise les expériences ciblées du génome embryonnaire à des fins de recherche en stipulant qu'au-delà de 14 jours, les embryons soient détruits, interdisant *de facto* l'implantation utérine des embryons modifiés. Aux États-Unis, l'Académie nationale de médecine autorise à partir de février 2017 les expériences sur l'édition germinale humaine. C'est dans les suites

de cette autorisation qu'ont été produits les travaux cités plus avant sur la cardiomyopathie hypertrophique.

S'ensuivront de multiples prises de position de sociétés savantes, de comités nationaux d'éthiques et quelques modifications du droit, international ou national. Mais aussi un profond débat sociétal faisant intervenir à juste titre des associations de patients et des philosophes, ou non. Ces débats ne sont pas dénués de conflits d'intérêts, parfois purement économiques, mais aussi culturels.

En mars 2015, une société savante de généticiens, l'ISSCR, demande qu'il soit établi "*un moratoire des applications cliniques de l'édition du génome germinale*". Le même jour, dans la revue *Science*, J. Doudna et 18 chercheurs, dont 2 prix Nobel, font paraître une prise de position favorable à la poursuite des recherches sur l'édition du génome germinale humain tout en décourageant toute application clinique. Une semaine plus tard, 5 généticiens de l'Alliance for Regenerative Medicine font paraître un article dans la revue *Nature* intitulé "*N'éditez pas le génome germinale humain*" ayant pour objectif d'établir une distinction claire entre génome somatique et génome germinale. Des commentaires rapportent que, parmi les divers signataires de ces prises de position, plusieurs ont des intérêts financiers sur les diverses techniques concurrentes comme par exemple la fécondation *in vitro*.

Le 2 octobre 2015, le Comité international de bioéthique de l'Unesco encourage les états à se mettre d'accord sur un moratoire portant sur l'ingénierie du génome de la lignée germinale chez l'homme aussi longtemps que la sécurité et l'efficacité des procédures ne seront pas établies comme moyen de traitement et en ajoutant que le génome humain est un patrimoine de l'humanité. Puis, équivalent de la réunion d'Oviedo, se tient en décembre 2015 à Washington une réunion des Académies des sciences

des États-Unis, de la Chine et de l'Angleterre, concluant que les recherches sur les lignées germinales sont justifiées à condition qu'elles ne débouchent pas sur la conception et la naissance de bébés dont le génome aurait été modifié. Le débat entre alors plus largement dans la sphère publique.

En effet, si les scientifiques et les spécialistes de l'éthique jugent déraisonnables de modifier l'embryon, en face, certains autres généticiens ou spécialistes de l'éthique et plus encore les parents d'enfants à risque de maladies génétiques ont une autre approche.

Quels sont les moyens d'éviter aujourd'hui la naissance d'un bébé ayant une anomalie génétique si le désir des parents est de ne pas donner naissance à un tel bébé? Le diagnostic préimplantatoire avant fécondation *in vitro*, consistant de fait à déjà choisir un embryon supposé sain, et l'avortement prématuré quand le diagnostic est fait au cours de la grossesse. Ces deux méthodes sont permises par le droit français. Pour les tenants du développement de l'utilisation des techniques de modifications des lignées germinales, il n'y aurait donc pas une différence majeure, notamment sur le principe, à y avoir recours, dès lors qu'elles sont efficaces et sans danger, le diagnostic préimplantatoire n'étant en fait qu'une autre méthode d'assurer que, d'une part, le bébé à naître ne sera pas affecté par la maladie génétique ciblée et, d'autre part, qu'il permettra à sa descendance de ne pas avoir cette maladie. Alexandre Laurent, généticien et médecin, écrivait ainsi dans un article du journal *Le Monde* le 20 mai 2015 que les parents de demain "*exigeront des modifications génétiques embryonnaires pour prévenir le développement de maladies chez leur enfant mais aussi dans toute sa descendance*" et il ajoutait: "*Les générations futures se moqueront de cette incroyable distorsion morale et feront le contraire de ce qui nous semble éthique: elles corrigeront l'ADN des embryons, au lieu d'avorter de bébé mal formé.*"

■ Billet du mois

Steven Pinker, chercheur en psychologie cognitive, dans une prise de position publiée le 1^{er} août 2015 dans le *Boston Globe* était favorable à une intervention sur le génome humain avec deux arguments principaux. Il estimait que les maladies génétiques étaient responsables de 2,5 milliards d'années humaines perdues à cause de décès ou de maladies handicapantes, soit beaucoup plus que tous les crimes, guerres et génocides. De ce fait, la recherche biomédicale sur le génome germinal devrait permettre de gagner des vies humaines et de rendre l'existence plus heureuse en éradiquant des maladies génétiques jusqu'alors incurables : un moratoire aurait un coût humain en matière de décès, souffrances et handicap que rien ne peut moralement justifier.

■ En synthèse

La technique CRISPR-Cas9 permet aux chercheurs de modifier le génome humain et, par rapport aux techniques préalables, de façon plus rapide, plus précise, plus facile mais aussi à moindre coût. Le monde de la médecine a maintenant une possibilité de modifier dans un objectif thérapeutique le génome afin d'éradiquer définitivement certaines maladies génétiques et essentiellement, actuellement, des maladies monogénétiques. C'est ce qu'il a déjà fait concernant la variole et qu'il est en train de faire concernant certaines formes d'hépatites virales, sans toutefois intervenir sur le génome mais avec une même finalité, éradiquer certaines maladies.

Certes, pour éradiquer ces maladies, il existe encore des défis techniques et il reste à démontrer que la technique d'intervention sur le génome est efficace et sans danger ou avec un danger acceptable eu égard aux bénéfices. De nombreux essais portant sur des personnes malades et sur des cellules somatiques sont en cours et constitueront potentiellement des avancées médicales majeures dans les années à venir si leurs résultats sont conformes aux espoirs suscités.

Le débat de fond porte sur les cellules germinales, celles susceptibles d'orienter le destin d'une personne avant sa naissance et d'être transmises à sa descendance. On entrevoit dans le débat en cours que, dès que la technique sera suffisamment sûre, les digues fondant les principes actuels de l'éthique lâcheront pour évoluer vers une autre éthique mettant en avant la possibilité de corriger une anomalie. Jusqu'où ces digues tiendront-elles avant que la technique ne soit utilisée pour améliorer les performances de l'homme "normal", notamment en matière de capacité physique, intellectuelle et de durée de vie ?

CRISPR-Cas9 n'est qu'une technique, mais quel futur nous réserve-t-elle dans ses applications potentielles ?

POUR EN SAVOIR PLUS

Le domaine couvert ici étant un peu complexe pour le cardiologue clinicien que je suis, même s'il est passionné par le sujet, ce billet reprend ou paraphrase divers pas-

sages d'articles de vulgarisation sur le sujet que le lecteur est invité à lire, rendant ainsi hommage à leurs auteurs autrement plus qualifiés que moi :

- PERRIN D. CRISPR : un prix Nobel pour une révolution en biologie. *The Conversation*, 12 octobre 2020.
- LEVRIER G. Nobel de Chimie 2020 pour CRISPR : réécrire la vie à grands coups de ciseaux. *The Conversation*, 7 octobre 2020.
- LEVRIER G. Catégoriser le vivant : l'Europe face à CRISPR. *The Conversation*, 24 mai 2019.
- VERGER A. Que savons-nous de Lulu et Nana, les premiers bébés CRISPR? *The Conversation*, 2 décembre 2018.
- Cas9. Wikipédia, consulté le 12 octobre 2020.

Il s'appuie aussi sur une remarquable synthèse des enjeux éthiques sur la technique : "La procréation à l'ère de la révolution génomique" de Jean-Hugues Déchaux, revue *Esprit*, octobre 2017, pp. 114-129.

Enfin, pour une synthèse détaillée de ce qu'est CRISPR-Cas9, l'article de référence me paraît être celui cosigné par une des deux lauréates du prix Nobel : JIANG F, DOUDNA JA. CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. *Annu Rev Biophys*, 2017;46:505-529.

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

EFFICACE
PAR NATURE

COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

4 dosages



HTA essentielle / Maladie coronaire stable

COVERAM est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec le périndopril et l'amlodipine pris simultanément à la même posologie.

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

Liste I / Agrée collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %



I Revues générales

Les leçons de l'étude OSICAT

RÉSUMÉ : L'étude OSICAT, essai de télésurveillance non médicale de l'insuffisance cardiaque, n'a pas réussi à démontrer une diminution de la mortalité et des hospitalisations toutes causes sous l'effet de la surveillance quotidienne du poids et des symptômes, mais elle retrouve une diminution de 21 % du risque relatif de première hospitalisation pour décompensation cardiaque, plus marquée chez les patients les plus sévères (stade III ou IV de la NYHA), les sujets socialement isolés et les patients adhérents.

De nombreuses raisons expliquent ces résultats mitigés, notamment l'absence de réponse thérapeutique aux alarmes prédéfinie impliquant un cardiologue. Ainsi, la télésurveillance médicale, où le cardiologue assurant le télésuivi propose directement au patient une réponse spécialisée, devrait être plus efficace, comme le suggèrent les premiers résultats du programme ETAPES. En cette période de pandémie, la télésurveillance offre une réponse séduisante au défi du suivi des patients.



**M. GALINIER^{1,2,3}, F. ROUBILLE^{4,5},
F. PICARD⁶, A. PATHAK⁷**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN, GREAT Networks.

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III ; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Cardiologie, CHU Montpellier, MONTPELLIER.

⁵ Université de Montpellier 1, Faculté de Médecine, MONTPELLIER.

⁶ Service de Cardiologie, CHU Bordeaux Haut Lévéque, PESSAC.

⁷ Service de Cardiologie, Hôpital Princesse Grace, MONACO.

La crise sanitaire que nous traversons a démontré la place de la télésurveillance et de son corollaire, la téléconsultation, dans le parcours de soins de l'insuffisance cardiaque, en permettant de maintenir un lien à distance avec les patients. Grâce au programme ETAPES, dont l'accès a été favorisé pendant la période épidémique, la France a pris une avance considérable dans l'utilisation de la télémédecine qui, plus qu'une révolution technologique, doit s'inscrire dans le cadre d'une réorganisation du système de soins et de la gestion des ressources humaines des professionnels de santé.

Ainsi, les résultats de l'étude OSICAT concernant la télésurveillance non médicale [1], qui n'a pas réussi à démontrer une diminution de la mortalité et des hospitalisations toutes causes (même si elle est positive sur certains sous-groupes de patients), ne doivent pas aboutir à une diminution de l'extension inéluctable de la télésurveillance médicale mais conduire à nous interroger sur les modalités d'inclusion et de réalisation de ce nouveau mode de suivi.

L'étude OSICAT (Optimisation de la Surveillance ambulatoire des Insuffisants Cardiaques par Télécardiologie) est le plus grand essai randomisé réalisé en France dans ce domaine. Elle a inclus 937 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë dans les 12 derniers mois et présentant un BNP ≥ 100 pg/mL ou un NT-proBNP ≥ 300 pg/mL, âgés en moyenne de 70 ans. 72 % étaient des hommes dont près de 50 % étaient en stade III ou IV de la NYHA, présentant majoritairement une fraction d'éjection < 50 %, et 20 % avaient une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Ces patients ont été suivis soit de manière usuelle, soit par télésurveillance en sus de la prise en charge traditionnelle. La télésurveillance comportait la surveillance journalière du poids grâce à une balance connectée et des symptômes par l'intermédiaire d'un boîtier communiquant et était associée à un accompagnement thérapeutique par des infirmières spécialisées formées à l'éducation thérapeutique et à l'insuffisance cardiaque.

Après un suivi de 18 mois, aucune différence significative n'a été retrouvée

pour le critère primaire pour l'ensemble de la population. Néanmoins, chez les patients les plus sévères, en stade III ou IV de la NYHA, le temps médian de survenue des décès toutes causes ou d'une première hospitalisation non planifiée était de 82 jours dans le groupe télésurveillé et de 67 jours dans le groupe soins usuels ($p = 0,03$), bénéfice également retrouvé chez les patients socialement isolés et les sujets les plus adhérents ($\geq 70\%$) à la mesure du poids (**fig. 1**). De plus, en analyse multivariée, la télésurveillance était associée à une diminution de 21 % du risque relatif de première hospitalisation pour décompensation cardiaque (OR: 0,79; IC 95 % : 0,62-0,99; $p = 0,044$), réduction atteignant 29 % chez les patients en stade III ou IV de la NYHA (OR: 0,71; IC 95 % : 0,53-0,95; $p = 0,02$), 38 % chez les patients socialement isolés (OR: 0,62; IC 95 % : 0,39-0,98; $p = 0,043$) et 37 % chez les patients adhérents

($\geq 70\%$) à la mesure du poids (OR: 0,63; IC 95 % : 0,45-0,88; $p = 0,006$) (**fig. 2**). Ces résultats pourraient permettre une personnalisation et une meilleure sélection des patients à inclure en priorité dans les programmes de télésurveillance: les plus sévères, en stade III ou IV de la NYHA, les plus isolés et les plus compliants.

L'essai OSICAT s'inscrit ainsi dans la longue série des études de télésurveillance de l'insuffisance cardiaque réalisée ces 10 dernières années qui se sont révélées neutres, seule l'étude TIM-HF2 [2] ayant clairement démontré qu'en y mettant le prix, il était cependant possible par ce type de suivi de diminuer non seulement le nombre de jours perdus en hospitalisation (son critère primaire) mais également la mortalité. Cet essai ayant inclus en Allemagne 1571 patients, d'un âge moyen de 70 ans, présentant une fraction d'éjection moyenne de 40 %, reste cepen-

dant difficilement reproductible puisque les patients du groupe télésurveillé bénéficiaient, outre d'un accompagnement thérapeutique, d'une surveillance quotidienne du poids, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des symptômes, de la saturation en oxygène et d'une analyse du rythme cardiaque par ECG, avec un suivi de ces paramètres 24 h/24, 7 jours sur 7, par un cardiologue les contactant directement en cas d'alerte pour modifier leur traitement, en faisant un véritable SAMU de la télésurveillance.

De plus, les enseignements de TIM-HF [3] ayant montré l'impact négatif de la dépression sur les résultats de la télésurveillance, l'essai TIM-HF2 a exclu ces patients. Or, on considère que 21,5 % des insuffisants cardiaques ont des symptômes dépressifs et 30 % ont des niveaux d'anxiété cliniquement significatifs, et cette comorbidité aggrave le

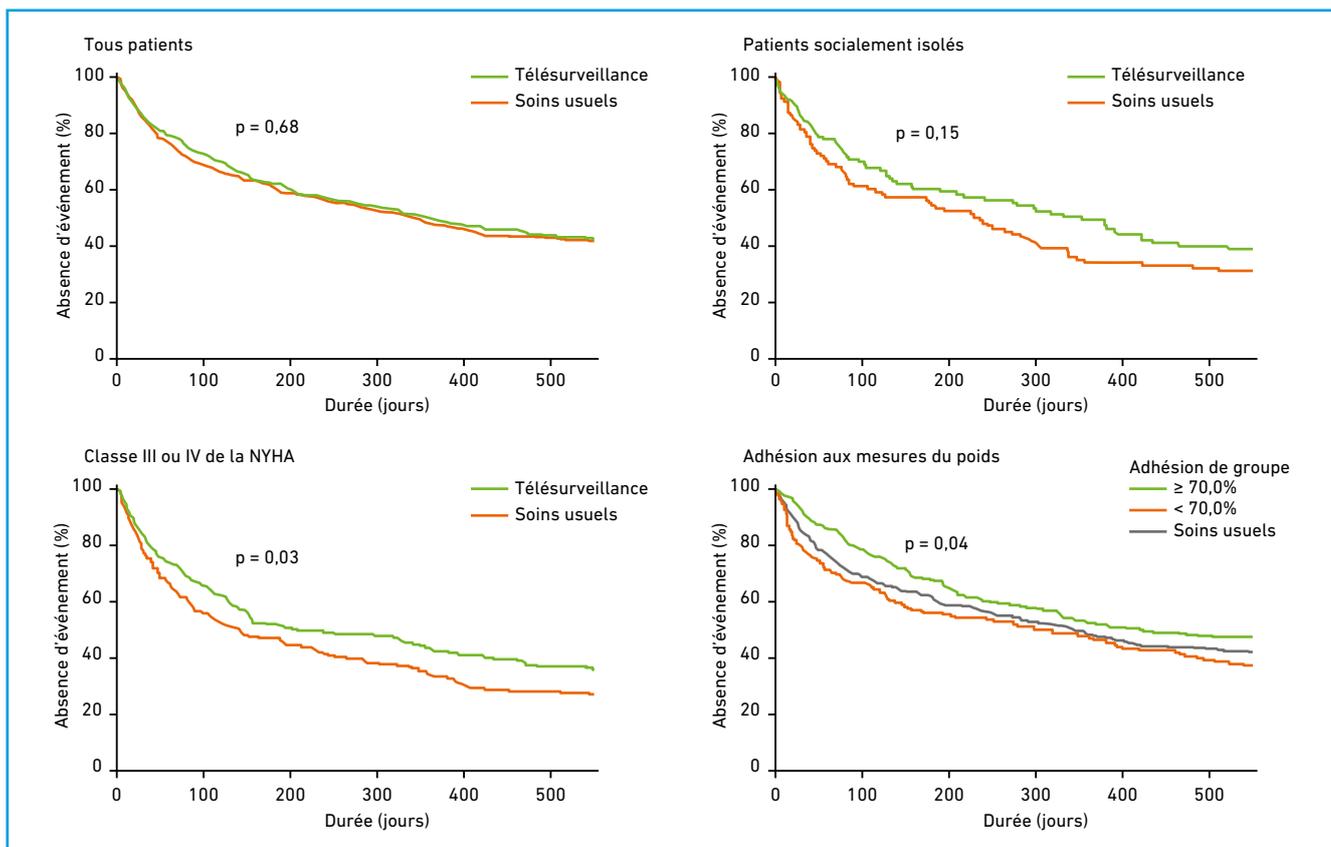


Fig. 1 : Étude OSICAT : critère primaire (time to all-cause death or first unplanned hospitalization) [1].

Revue générale

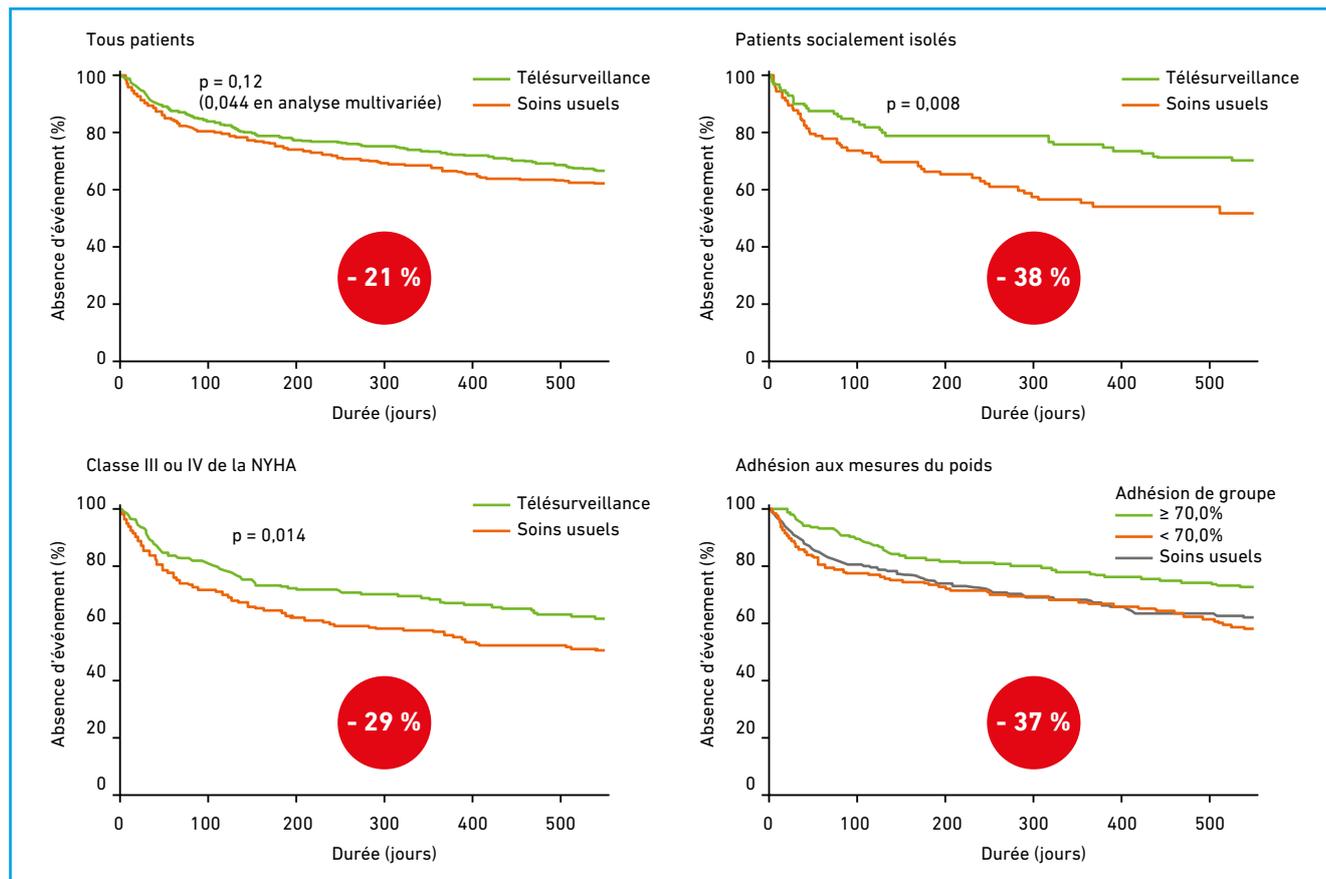


Fig. 2 : Étude OSICAT : critère secondaire (time to first unplanned HF hospitalization) [1].

pronostic de l'insuffisance cardiaque. Le fait de ne pas avoir éliminé ces patients dans OSICAT a pu diminuer l'impact de la télésurveillance sur le critère de jugement principal [4]. D'un autre côté, l'analyse en sous-groupe montre que les patients isolés (identifiés par un score d'anxio-dépression dans OSICAT) sont ceux qui bénéficient le plus de la télésurveillance.

Antérieurement, 3 essais d'envergure avaient été négatifs dont TIM-HF, réalisé par la même équipe allemande, qui avait inclus 710 patients avec, dans le groupe télésurveillé, une surveillance du poids, de la pression artérielle et de l'ECG qui n'avait pas retrouvé, par rapport au groupe contrôle, de diminution des décès ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [3]. Il en avait été de même pour l'étude TELE-HF, ayant inclus

1 653 patients, où la télésurveillance du poids et des symptômes n'avait pas réduit les décès et les réhospitalisations toutes causes après 6 mois de suivi [5], et de l'essai BEAT-HF, ayant inclus 1 437 patients en post-décompensation, où la télésurveillance du poids, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et des symptômes, associée à un accompagnement thérapeutique, n'avait pas diminué le taux de réhospitalisation toutes causes à 180 jours, son critère de jugement principal [6].

L'analyse des expériences négatives de télésurveillance souligne que les problèmes sont multiples, provenant :

>>> Du choix des patients inclus qui ne doivent pas être trop stables, comme c'était le cas dans l'étude TIM-HF [3]. Ainsi, en France, la télésurveillance

ne peut être proposée qu'aux patients hospitalisés au cours des 30 derniers jours pour une poussée d'insuffisance cardiaque chronique ou hospitalisés au moins une fois au cours des 12 derniers mois pour une poussée congestive et restant en classe NYHA2 ou plus avec un taux de peptides natriurétiques élevés (BNP > 100 ou NT-proBNP > 1000 pg/mL). De plus, pour favoriser l'observance, les patients présentant une impossibilité physique ou psychique pour utiliser les composants du projet de télésurveillance selon le jugement du médecin ne devront pas être inclus, comme ceux refusant un accompagnement thérapeutique.

>>> Des modalités de suivi, l'absence de contact humain favorisant une mauvaise observance, comme cela était le cas dans l'étude TELE-HF [5] dont le suivi était automatisé, où 14 % des patients assi-

ILS COMPTENT
POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Cosimprel[®]

Fumarate de

1^{re} association fixe **BISOPROLOL PÉRINDOPRIL**

arginine



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.

Dans l'hypertension artérielle, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée avant de débiter le traitement.

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



I Revues générales

POINTS FORTS

- La télésurveillance non médicale de l'insuffisance cardiaque n'a pas réussi à démontrer de diminution de la mortalité et des hospitalisations toutes causes au cours de l'étude OSICAT.
- Cet essai retrouve une diminution de 21 % du risque relatif de première hospitalisation pour décompensation cardiaque.
- Ce bénéfice est plus marqué chez les patients les plus sévères, les sujets socialement isolés et les patients adhérents.
- La télésurveillance médicale où le cardiologue assurant le télé suivi propose directement au patient une réponse, développée dans le programme ETAPES, pourrait être plus efficace.
- En période de pandémie, la télésurveillance offre une réponse séduisante au défi du suivi des patients

gnés à la télésurveillance n'ont jamais utilisé le système et où en fin de suivi seulement 55 % des patients l'utilisaient 3 fois par semaine.

>>> De l'algorithme des alarmes, du gestionnaire de l'alarme (MG, cardio, IDE...) et surtout de la vérification de la cohérence des alertes par un filtre humain de qualité, en règle représenté par des infirmières spécialisées en insuffisance cardiaque. En l'absence de tri des alarmes, le médecin en charge de la télésurveillance risque en effet d'être rapidement débordé, les faux positifs n'étant pas rares.

>>> De l'absence d'accompagnement thérapeutique, télésurveillance et éducation thérapeutique, s'enrichissant l'une de l'autre, créant un cercle vertueux entre l'équipe paramédicale et le patient. En effet, une éducation thérapeutique personnalisée, élaborée à partir d'événements réels survenus au patient après sa sortie de l'hôpital, sera le point de départ de micro-projets individualisés la rendant plus efficace. De plus, un patient éduqué sera plus enclin à se surveiller et donc à utiliser le matériel mis à sa disposition. En France, la télésurveillance médicale des insuffisants cardiaques doit comprendre obligatoirement une presta-

tion d'accompagnement thérapeutique tout au long du projet, qui paraît indispensable pour permettre au patient de s'impliquer dans sa surveillance et d'adhérer ainsi au plan de soins. En France, chaque séance d'accompagnement thérapeutique peut se réaliser, soit sous forme présenteielle, soit à distance, par exemple par téléphone, un nombre minimal de 3 séances dans les 6 mois suivant l'inclusion du patient devant être réalisé.

>>> D'une mauvaise intégration au système de santé usuel, l'absence du respect de la place du médecin généraliste et du cardiologue référent du patient favorisant les échecs, le rapport coût/bénéfice de la télésurveillance est d'ailleurs d'autant plus intéressant qu'on s'éloigne des grandes métropoles où l'offre de soins est importante. Ainsi, dans une expérience allemande en vie réelle, la télésurveillance apparaît économiquement plus intéressante en milieu rural qu'à Berlin [7].

>>> De l'absence de réponse thérapeutique aux alarmes, car rien ne sert de surveiller si c'est pour ne pas agir. Ainsi, il est possible que des protocoles thérapeutiques personnalisés, prédéfinis, proposés aux médecins assurant la télésurveillance, en améliorent l'efficacité

en optimisant notamment la gestion des diurétiques. C'est probablement là le talon d'Achille de l'étude OSICAT où, après une alarme, l'infirmière de la centrale demandait au patient de consulter son médecin généraliste sans que l'on puisse analyser les réponses thérapeutiques réellement apportées. Cette télésurveillance non médicale s'oppose à la télésurveillance médicale du programme ETAPES où c'est le cardiologue assurant le télé suivi qui propose directement au patient, par l'intermédiaire d'une téléconsultation ou d'une consultation présenteielle, une réponse thérapeutique spécialisée.

>>> D'un critère primaire trop ambitieux, la télésurveillance étant plus adaptée à réduire les hospitalisations pour décompensation cardiaque que la mortalité totale comme le montrent les résultats de l'essai OSICAT.

En revanche, la réponse à ces problèmes n'est probablement pas la sophistication des paramètres surveillés, comme le montrent les résultats négatifs des expériences basées sur les matériels embarqués dans les défibrillateurs et les stimulateurs cardiaques. En effet, après l'échec de l'essai Optilink-HF basé sur le suivi exclusif de l'impédancemétrie thoracique [8], les études REM-HF [9] et MORE-CARE [10], basées sur les surveillances, en sus de l'impédancemétrie, du signal électrique avec une analyse de la fréquence cardiaque et de sa variabilité, des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire, ainsi que des activités physiques à l'aide d'un actimètre, se sont révélées négatives. Seule la surveillance hémodynamique directe des pressions artérielles pulmonaires a fait la preuve de son efficacité, réduisant, grâce à une adaptation thérapeutique précise aidant notamment la gestion des diurétiques, les réhospitalisations dans l'essai CHAMPION [11]. Il reste cependant difficile de généraliser cette technique, qui nécessite la mise en place d'un capteur sans fil dans l'artère pulmonaire inférieure, imposant une double

antiagrégation plaquettaire temporaire, malgré une recommandation de classe IIb et de niveau B chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques ayant déjà été hospitalisés pour décompensation [12].

Ainsi, bien que neutres, des leçons méritent d'être tirées de l'essai OSICAT, qui suggère que la simple télésurveillance du poids et des symptômes associée à un accompagnement thérapeutique réduit les hospitalisations pour décompensation cardiaque, notamment chez les patients les plus sévères, socialement isolés et compliants. Il est maintenant à espérer que le programme ETAPES qui répond au problème essentiel d'OSICAT, l'absence de réponse spécialisée aux alarmes, confirme que la télésurveillance médicale réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et le recours aux services de porte comme le suggèrent les premiers résultats, offrant une réponse séduisante au défi de suivi en cette période de pandémie [13].

BIBLIOGRAPHIE

1. GALINIER M, ROUBILLE F, BERDAGUE P *et al.* Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. *Eur J Heart Fail*, 2020;22:985-994.
2. KOEHLER F, KOEHLER K, DECKWART O *et al.* Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomized, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*, 2018;392:1047-1057.
3. KOEHLER F, WINKLER S, SCHIERBER M *et al.* Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail*, 2010;12:1354-1362.
4. CELANO CM, VILLEGAS AC, ALBANESE AM *et al.* Depression and anxiety in heart failure: a review. *Harv Rev Psychiatry*, 2018;26:175-184.
5. CHAUDHRY SI, MATTERA JA, CURTIS JP *et al.* Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2010;363:2301-2309.
6. ONG MK, ROMANO PS, EDGINGTON S *et al.* Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the Better Effectiveness After Transition – Heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2016;176:310-318.
7. HEROLD R, VAN DEN BERG N, DÖRR M *et al.* Telemedical care and monitoring for patients with chronic heart failure has a positive effect on survival. *Health Serv Res*, 2018;53:532-555.
8. BÖHM M, DREXLER H, OSWALD H *et al.* Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2016;37:3154-3163.
9. MORGAN JM, DIMITROV BD, GILL J *et al.* Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1039-1045.
10. BORIANI G, DA COSTA A, QUESADA A *et al.* Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:416-425.
11. ABRAHAM WT, STEVENSON LW, BOURGE RC *et al.* Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*, 2016;387:453-461.
12. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
13. CLELAND JGF, CLARK RA, PELLICORI P *et al.* Caring for people with heart failure and many other medical problems through and beyond the COVID-19 pandemic: the advantages of universal access to home telemonitoring. *Eur J Heart Fail*, 2020;22:995-998.

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

I Revues générales

Rôle du cœur droit dans l'insuffisance cardiaque

RÉSUMÉ : La dysfonction ventriculaire droite (VD) est fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque gauche, que la fraction d'éjection soit réduite ou préservée. Elle possède une valeur pronostique majeure, indépendante de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ou des pressions pulmonaires, et prédit les capacités fonctionnelles et le risque de mortalité.

Elle n'est pas uniquement liée à l'élévation des pressions de remplissage gauches ou à une altération de la contraction de ses fibres propres. La fonction ventriculaire gauche elle-même et les fibres septales jouent un rôle fondamental. Le remodelage des cavités ventriculaires, en modifiant la position du septum, contribue à cette dysfonction. La baisse du débit systémique et la congestion induisent une ischémie ventriculaire droite. Enfin, l'apparition d'une insuffisance tricuspide peut encore venir aggraver les choses. Il est donc indispensable de dépister et traiter la dysfonction VD chez tout insuffisant cardiaque.



J.-C. EICHER

SIP Rythmologie et Insuffisance cardiaque,
Unité de Traitement
de l'Insuffisance Cardiaque (UTIC),
Centre de Compétences Cardiomyopathies,
CHU de Dijon, Hôpital François Mitterrand, DIJON.

Dans le paradigme de l'insuffisance cardiaque (IC), c'est une vision "lévocentrique" qui a toujours prévalu, la dysfonction ventriculaire gauche apparaissant comme l'essentiel du problème. Le rôle du ventricule droit a longtemps été négligé et méconnu, mais on a vu récemment apparaître dans la littérature des expressions telles que "ventricule oublié", "face cachée de la Lune", "petit frère du ventricule gauche", qui témoignent d'un intérêt nouveau pour ce ventricule dont on sait maintenant qu'il n'est pas qu'une cavité passive et qu'il est fortement impliqué dans le pronostic de l'IC.

Pour pousser plus loin le changement de paradigme, on peut se poser la question : est-ce le chien qui remue la queue ou l'inverse ? En anglais, l'expression "*the tail wagging the dog*" signifie qu'une partie secondaire ou mineure prend le contrôle de la partie principale et nous allons voir que, dans l'insuffisance cardiaque, le ventricule droit peut effectivement prendre une importance capitale.

Mécanismes de la dysfonction VD au cours de l'insuffisance cardiaque

On peut schématiquement distinguer 3 facteurs principaux :

- surcharge en pression : liée à l'hypertension pulmonaire post-capillaire ;
- surcharge en volume : rétention hydrosodée et parfois insuffisance tricuspide ;
- dysfonction myocardique.

Épidémiologie

La prévalence de la dysfonction ventriculaire droite (VD) au cours de l'IC est élevée :

- elle est de 48 % dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (ICFER) d'après une méta-analyse ;
- elle est plus fréquente dans les cardiomyopathies non ischémiques (65 vs 16 %), probablement en raison de l'atteinte biventriculaire des cardiomyopathies dilatées ;
- elle est associée à la diminution des capacités fonctionnelles et au pronostic [1].

ASSOCIÉS POUR GAGNER



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

1^{re} association fixe Rosuvastatine - Ezétimibe

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

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

I Revues générales

Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (ICFEP), la prévalence est probablement aussi élevée. Elle dépend du paramètre utilisé pour l'évaluer : 16-33 % pour la fraction de raccourcissement de surface, 26 % pour la vélocité de l'onde S', 31 % pour le TAPSE, 75 % si l'on utilise le 2D-strain [2]. La dysfonction VD est souvent secondaire à l'augmentation de sa postcharge due à l'élévation des pressions de remplissage gauches. Or, on sait aussi que l'hypertension pulmonaire est très fréquente dans cette forme d'IC, avec une prévalence > 80 %, [3] et que cette hypertension pulmonaire est corrélée aux capacités fonctionnelles et au pronostic.

■ Fonction VD et pronostic

L'équipe lilloise a été l'une des premières à démontrer, dans une cohorte de 205 patients avec FEVG altérée, que la fraction d'éjection VD était un des principaux prédicteurs indépendants de survie, plus puissant que la FEVG ou le pic de VO_2 [4]. Cela a depuis été confirmé dans des études plus larges telle l'étude BEST, menée chez plus de 2 000 patients avec FEVG < 35 %, où une fraction d'éjection VD isotopique < 20 % était un prédicteur indépendant de mortalité et d'hospitalisation [5].

Dans une étude menée chez 265 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque, le niveau de pression pulmonaire n'était pas prédictif du pronostic, mais une dysfonction VD définie par un TAPSE < 14 mm multipliait par près de 3 le risque de mortalité, transplantation ou assistance mécanique urgente [6].

Dans l'ICFEP, la dysfonction VD est présente et même plus sévère que dans l'ICFER, quel que soit le degré d'hypertension pulmonaire, et sa valeur pronostique est péjorative quelle que soit la FEVG [7]. Un travail de la Mayo Clinic a montré qu'une fraction de raccourcissement de surface VD < 35 % était présente chez 1/3 des patients et était associée à

une augmentation significative de la mortalité à 2 ans (45 % vs 7 % chez les patients sans dysfonction VD) [8].

La fonction ventriculaire droite est un élément majeur de la décision d'implanter une assistance mécanique ventriculaire gauche et peut conduire à récuser l'indication si elle est altérée. Après implantation, l'incidence de la dysfonction VD est de 10 à 40 %, avec là encore un impact majeur sur la survie [9].

Dans la transplantation cardiaque, le fait d'avoir une dysfonction VD obère fortement les résultats de la greffe, y compris chez les patients ayant une FEVG moins dégradée [10], et représente une des causes principales de dysfonction primaire du greffon.

La fonction VD est également un déterminant des capacités fonctionnelles plus puissant que la FEVG. Une dysfonction VD est associée à une classe NYHA plus élevée et à un pic de VO_2 plus bas comparativement aux patients insuffisants cardiaques avec fonction VD normale, alors que la FEVG n'est pas prédictive de la VO_2 [11]. Dans l'ICFEP, il a été démontré que ces patients avaient une réserve de contractilité VD diminuée, un couplage ventriculo-artériel altéré et que l'atteinte VD était associée à une diminution de la VO_2 [12].

À partir de ces constatations, afin de comprendre pourquoi le ventricule droit semble avoir une telle importance, il faut décrire comment il fonctionne.

■ Anatomie et physiologie du ventricule droit

Le ventricule droit diffère du gauche par de nombreux aspects. Le VD comporte 3 parties : une chambre d'admission, un apex et un infundibulum (fig. 1) [13]. Il présente une contraction de type péristaltique, de la base vers l'infundibulum. Il se raccourcit plus dans le sens longitudinal que transversal.

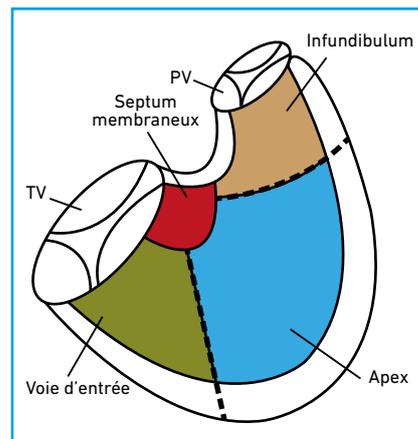


Fig. 1 : Les 3 chambres du ventricule droit [13].

La relation pression-volume du VG est rectangulaire, avec des phases de contraction et de relaxation isovolumentiques bien marquées, alors que celle du VD est plutôt trapézoïdale ou triangulaire sans périodes isovolumentiques, avec un pic de pression survenant avant la fin de l'éjection contrairement au VG [1].

Les conditions de fonctionnement sont également très différentes : le VG est une pompe à haute pression et résistance, avec un épaississement radial prédominant tandis que le VD est une pompe à basse résistance, faible capacitance avec une physiologie péristaltique. Le VD est beaucoup plus sensible à une élévation de postcharge que le VG.

La composition biochimique du cardiomyocyte du VG montre une prédominance de la chaîne lourde β de la myosine, à faible activité ATPasique, responsable d'une vitesse de raccourcissement des filaments plus lente, plus puissante et moins consommatrice d'énergie, alors que dans le VD c'est l'isoforme α qui prédomine, plus rapide mais énergétiquement moins efficace. Quant à la perfusion coronaire, elle se produit uniquement en diastole à gauche alors qu'elle se répartit sur l'ensemble du cycle à droite, avec un risque accru d'ischémie lorsque la pression transmurale du ventricule droit augmente.

Enfin, en ce qui concerne l'orientation des fibres myocardiques, on peut là encore observer des différences fondamentales : le VG possède des fibres transversales et obliques (hélicoïdales), le VD essentiellement des fibres transversales, avec quelques fibres sous-endocardiques longitudinales trabéculaires peu efficaces.

Importance de l'orientation des fibres myocardiques

Depuis les travaux de Francisco Torrent-Guasp, on sait qu'on peut "dérouler" les fibres ventriculaires en une sorte de faisceau continu et se rendre compte que les ventricules sont schématiquement constitués d'une bande et d'une hélice (fig. 2 et 3) [14].

La bande ou boucle basale, transversale, circonférentielle, est commune aux deux ventricules. L'hélice, ou boucle apicale, constitue le ventricule gauche et le septum, avec un segment descendant et un

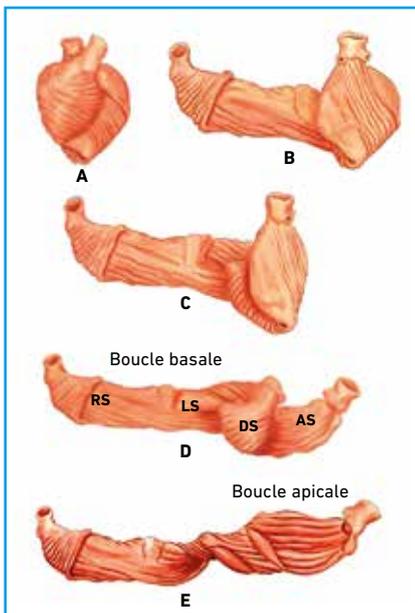


Fig. 2 : Déploiement des fibres myocardiques. **A :** cœur intact; **B :** déploiement de la partie VD de la boucle basale; **C :** déploiement de la partie VG de la boucle basale; **D :** déploiement du segment ascendant de l'hélice apicale découvrant son segment descendant; **E :** déroulement complet [14].

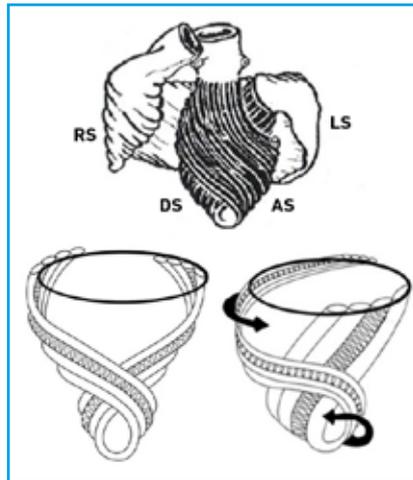


Fig. 3 : Illustration du phénomène de torsion; la contraction plus précoce du bras descendant de l'hélice entraîne une rotation basale horaire et une rotation apicale antihoraire [14].

segment ascendant. Cette configuration hélicoïdale est fondamentale pour les mouvements de torsion et détorsion.

Cela amène à comprendre comment fonctionnent les deux ventricules. Le VG comporte une rotation basale horaire et une rotation apicale antihoraire : c'est la torsion (fig. 3). Le VD se sert essentiellement des fibres transversales communes aux deux ventricules, qui exercent un effet de compression et un effet de soufflet induit par le raccourcissement radiaire du VG (fig. 4).

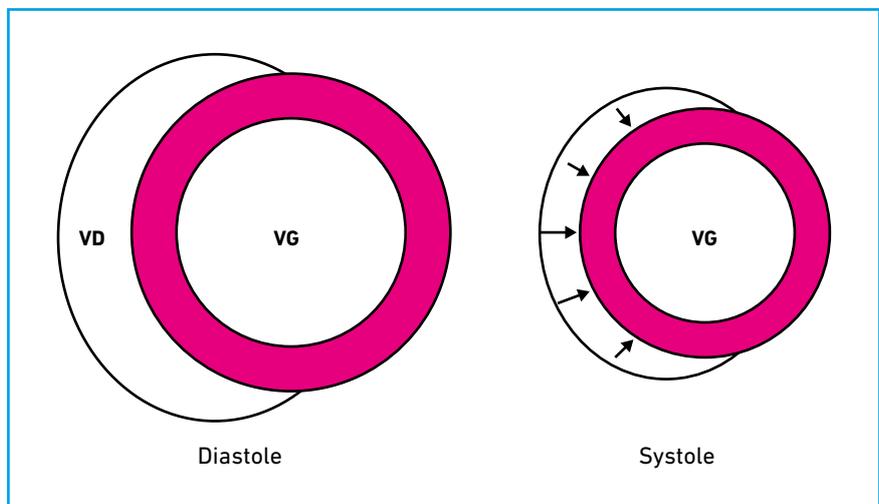


Fig. 4 : Raccourcissement radial ventriculaire gauche et effet de "soufflet" sur le ventricule droit.

Il faut savoir que la contribution radiaire à la fraction d'éjection est beaucoup moins efficace et rentable que la contribution liée à la torsion, ce qui explique que la fraction d'éjection du VG soit supérieure à celle du VD.

Mode de fonctionnement global du ventricule droit

Pour résumer le mode de fonctionnement du VD, il faut retenir 4 éléments fondamentaux :

- un mouvement de la paroi libre du VD vers l'intérieur qui produit un effet de soufflet;
- un raccourcissement longitudinal qui attire l'anneau tricuspide vers l'apex;
- une contraction télésystolique de l'infundibulum, d'où la notion de contraction péristaltique;
- une assistance ventriculaire gauche.

Avec ce que l'on sait de la structure myocardique, on peut à présent mieux comprendre ce qui se passe :

- la systole débute par la contraction de la boucle basale;
- puis survient la contraction des deux bras de l'hélice apicale : c'est cela qui explique le raccourcissement longitudinal du VD et non celui de ses fibres longitudinales qui est très limité;

Revue générale

POINTS FORTS

- La dysfonction ventriculaire droite au cours de l'insuffisance cardiaque possède une valeur pronostique indépendante.
- L'augmentation de la postcharge du VD n'est pas toujours le principal facteur étiologique.
- L'orientation des fibres myocardiques est transversale pour le VD et oblique/hélicoïdale pour le ventricule gauche et le septum.
- Le septum joue un rôle fondamental dans l'interaction ventriculaire et la fonction VD.
- Préserver le VD passe par une lutte contre le remodelage, l'hypoperfusion coronaire et l'insuffisance tricuspide.

– la contraction tardive de l'extension du segment ascendant de la boucle apicale explique la contraction infundibulaire ;
 – enfin, la contribution du VG se fait par l'intermédiaire du septum et par les fibres transversales qui sont communes aux deux ventricules.

Rôle du septum interventriculaire

Le septum est commun aux deux ventricules. Il est formé essentiellement de fibres hélicoïdales et joue un rôle crucial dans le fonctionnement du VD. En effet, les fibres transversales ne participent qu'à hauteur de 20 à 30 % à la FEVD, alors que les fibres hélicoïdales sont responsables de 80 % de cette fraction d'éjection.

L'importance du septum est attestée par des données expérimentales qui montrent qu'il n'apparaît pas d'insuffisance cardiaque droite si l'on supprime la fonction de la paroi libre du VD et par des données cliniques qui montrent que la fonction VD post-chirurgie cardiaque dépend essentiellement de l'atteinte septale.

Le septum joue également un rôle prédominant dans l'interaction ventriculaire, c'est-à-dire les forces transmises d'un

ventricule à l'autre à travers le myocarde et le péricarde. Cette interaction est à la fois diastolique et systolique.

Interaction diastolique

Lorsque le VD est dilaté, le septum est déplacé vers la gauche, ce qui augmente la pression télédiastolique VG, réduit son remplissage et entraîne une hypoperfusion systémique. Élément important, si l'on réalise une décharge du volume central par une perfusion de dérivés nitrés, cela s'accompagne chez le sujet normal d'une baisse du débit en raison de la baisse de la précharge. Au contraire, lorsque le VD est dilaté, le déplacement du septum vers une position plus centrale s'accompagne d'une amélioration

du remplissage et de l'éjection VG, et d'une augmentation du débit (fig. 5) [15].

Interaction systolique

En situation normale, les fibres transversales sont suffisantes pour maintenir la performance du VD. Mais en cas d'élévation des résistances pulmonaires, la contribution des fibres hélicoïdales du septum devient fondamentale. Or, le septum appartient aussi au VG et jusqu'à 40 % de la contraction du VD est sous la dépendance de la fonction systolique du VG. De plus, le remodelage VG va s'accompagner d'une sphéricisation, avec une modification de l'orientation des fibres septales qui vont prendre une configuration plus transversale donc moins performante (fig. 6) [14]. De l'autre côté, même conséquence si le VD se dilate: le septum bombe vers la gauche, les fibres sont moins obliques, plus transversales et moins efficaces. Tout cela conduit à un véritable cercle vicieux où la réorientation des fibres septales va conduire à plus de dysfonction, de dilatation et à l'apparition d'une fuite tricuspide dont nous allons reparler (fig. 7) [15].

Pour résumer l'interdépendance ventriculaire :

– conséquences VG d'une défaillance VD ("the tail wagging the dog") : comme nous venons de le voir, le déplacement à gauche du septum retentit sur les pres-

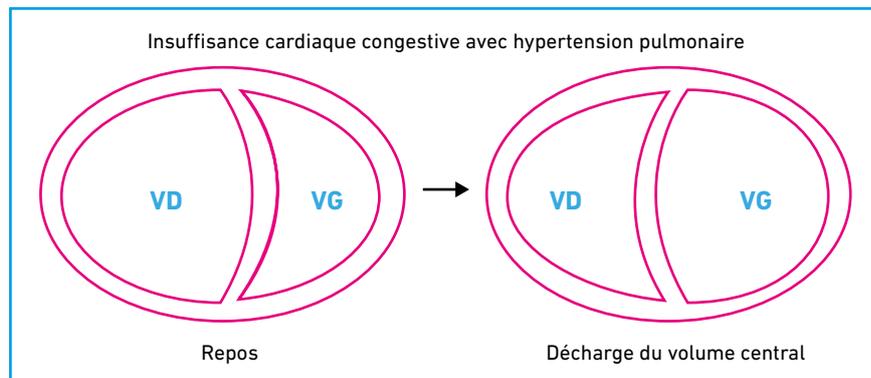


Fig. 5 : Illustration de l'interaction diastolique : positions du septum interventriculaire en cas de dilatation ventriculaire droite et après une décharge volumique [15].

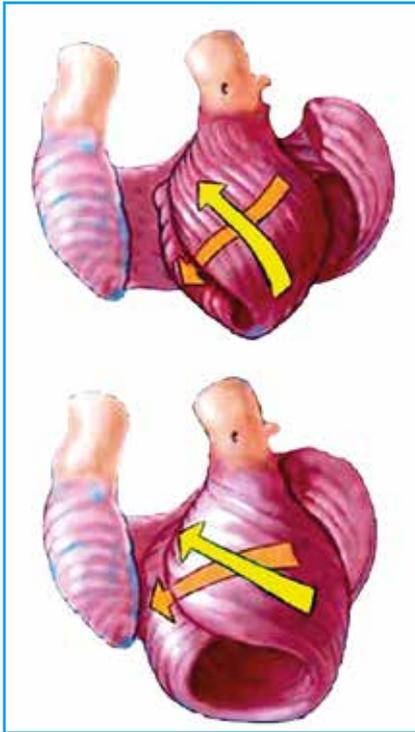


Fig. 6 : Effets du remodelage. Une géométrie sphérique du ventricule gauche entraîne une orientation plus transversale des fibres septales [14].

sions diastoliques, le remplissage VG et sur la perfusion systémique. De plus, le VD défaillant peut s'avérer incapable de maintenir un volume d'éjection susceptible d'assurer une précharge suffisante pour le VG;

– conséquences VD de la dysfonction VG (“the dog wagging the tail”): la défaillance VG augmente les pressions en amont et donc la postcharge du VD. La diminution des performances du septum retentit sur la fonction systolique VD. La diminution de la pression dans la coronaire droite et la congestion du sinus coronaire entraînent une ischémie du VD.

■ Rôle de la fuite tricuspide

La dilatation VD va s'accompagner et être aggravée par une régurgitation tricuspide, dont la valeur pronostique est indéniable, quelle que soit la PAP ou la FEVG [16]. Cette fuite tricuspide va aggraver la congestion veineuse, avec

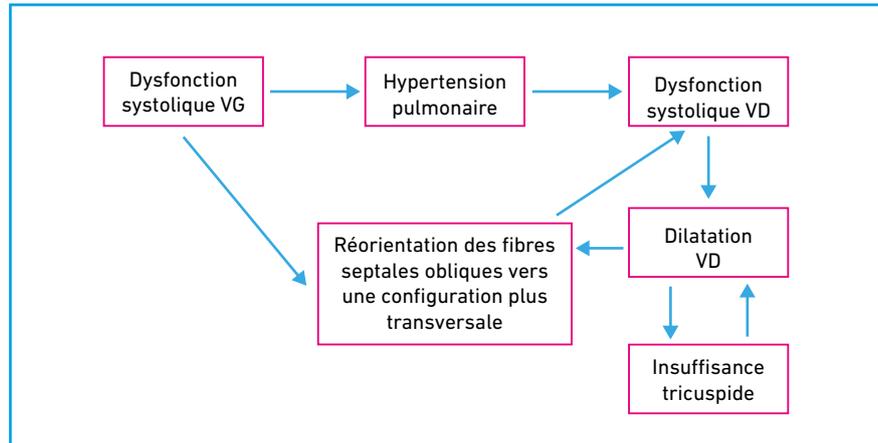


Fig. 7 : Le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque droite induite par une cardiopathie gauche. D'après [15].

au final une évolution systémique qui peut s'avérer catastrophique : syndrome cardio-rénal, syndrome cardio-hépatique, et retentissement gastro-intestinal : malabsorption, translocation bactérienne, inflammation, entéropathie exsudative [17]... Tout cela contribue à augmenter la mortalité.

■ Conclusion

La dysfonction VD au cours de l'insuffisance cardiaque gauche est fréquente et doit être considérée comme un facteur pronostique indépendant majeur. Cette dysfonction VD n'est pas seulement la conséquence de l'élévation des pressions en aval, elle est intimement liée à la fonction VG et surtout à celle du septum interventriculaire, elle-même influencée par le remodelage des deux cavités ventriculaires. Elle est également la conséquence d'une baisse de la perfusion coronaire droite. Ces notions devraient amener à s'intéresser systématiquement à ce ventricule et à le considérer comme une cible thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. KONSTAM MA, KIERNAN MS, BERNSTEIN D *et al.* Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2018;137:e578-e622.
2. GORTER TM, VAN VELDHUSEN DJ, BAUERSACHS J *et al.* Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:16-37.
3. LAM CS, ROGER VL, RODEHEFFER RJ *et al.* Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53:1119-1126.
4. DE GROOTE P, MILLAIRE A, FOUCHER-HOSSEIN C *et al.* Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1998;32:948-954.
5. MEYER P, FILIPPATOS GS, AHMED MI *et al.* Effects of Right Ventricular Ejection Fraction on Outcomes in Chronic Systolic Heart Failure. *Circulation*, 2010;121:252-258.
6. FREA S, PIDELLO S, BOVOLO V *et al.* Prognostic incremental role of right ventricular function in acute decompensation of advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:564-572.
7. BOSCH L, LAM CSP, GONG L *et al.* Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:1664-1671.
8. MELENOVSKY V, HWANG SJ, LIN G *et al.* Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2014;35:3452-3462.

Revue générale

9. KORMOS RL, TEUTEBERG JJ, PAGANI FD *et al.* Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010;139:1316-1324.

10. RAVIS E, THERON A, MANCINI J *et al.* Severe right ventricular dysfunction is an independent predictor of pre- and post-transplant mortality among candidates for heart transplantation. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:139-148.

11. BAKER BJ, WILEN MM, BOYD CM *et al.* Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol*, 1984;54:596-599.

12. BORLAUG BA, KANE GC, MELENOVSKY V *et al.* Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2016;37:3293-3302.

13. HORTON KD, MEECE RW, HILL JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009;22:776-792.

14. BUCKBERG GD, NANDA NC, NGUYEN C *et al.* What Is the Heart? Anatomy, Function, Pathophysiology, and Misconceptions. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2018;5:33.

15. SCHWARZ K, SINGH S, DAWSON D *et al.* Right ventricular function in left ventricular disease: pathophysiology and implications. *Heart Lung Circ*, 2013; 22:507-511.

16. NATH J, FOSTER E, HEIDENREICH PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43: 405-409.

17. POLSINELLI VB, SINHA A, SHAH SJ. Visceral Congestion in Heart Failure: Right Ventricular Dysfunction, Splanchnic Hemodynamics, and the Intestinal Microenvironment. *Curr Heart Fail Rep*, 2017;14:519-528.

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

oui, je m'abonne à Réalités Cardiológicas

Médecin: 1 an: 60 € 2 ans: 95 €

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

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

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



Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration: _____ Cryptogramme: _____

Signature: _____

Revue générale

Nouvelle stratification du risque cardiovasculaire de la femme française : le consensus “Cœur, artères et femmes” de la SFHTA, filiale de la SFC

RÉSUMÉ : Les maladies cardiovasculaires sont devenues en 30 ans la première cause de morbi-mortalité chez les femmes en France. Cette urgence épidémiologique s’explique par le mode de vie délétère des femmes et par des prises en charge insuffisantes. Plus de 80 % des femmes ont au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) après 45 ans, facteurs de risque qui sont aussi moins bien contrôlés chez elles. Les femmes sont également exposées à des facteurs de risque hormonaux ou à des situations émergentes à risque.

Les scores de risque classiques ne tiennent pas compte de ces spécificités féminines. Seule la stratification américaine du RCV permet une prise en charge plus ciblée chez la femme. Tout récemment, à l’initiative de la Société Française d’HTA, un consensus d’experts (“HTA, hormones et femmes”) a proposé une nouvelle stratification du RCV de la femme, prenant en compte les FRCV classiques, les facteurs de risque hormonaux et les situations à risque émergentes. Le consensus a pour vocation de guider la prise en charge des femmes et de discuter avec elles, quand cela est nécessaire, de la balance bénéfique/risque de la contraception et du traitement hormonal de la ménopause.



C. MOUNIER-VEHIER^{1,2,3}, A.-L. MADIKA^{1,2}

¹ CHU Lille, Institut Cœur Poumon, Médecine Vasculaire et HTA, LILLE.

² Université de Lille, EA 2694 – Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, LILLE.

³ Cofondatrice d’Agir pour le cœur des femmes : www.agirpourlecoeurdesfemmes.com

Grandes pourvoyeuses de morbidité, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont devenues en 30 ans la première cause de décès chez les femmes en France [1]. Cette urgence épidémiologique s’explique par l’adoption d’un mode de vie délétère mais aussi par la méconnaissance de l’impact des facteurs de risque hormonaux sur le risque cardiovasculaire (RCV). Si la femme partage les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) traditionnels avec l’homme, leur fréquence et leur impact diffèrent selon le sexe, notamment le tabac, le diabète, l’hypertension artérielle (HTA) ou encore le stress psychosocial [2, 3].

Plus de 80 % des femmes ont au moins deux FRCV après 45 ans [4]. Ces FRCV sont aussi moins bien contrôlés chez elles [5]. Les femmes sont de plus exposées à des facteurs de risque hormonaux ou à des situations émergentes à risque (migraine avec aura, endométriose, syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne prématurée, maladies auto-immunes, maladies inflammatoires...) encore peu dépistés et pris en compte [6].

À l’inverse, les mesures d’hygiène de vie (activité physique régulière, pas de tabac, alimentation saine, gestion du stress) sont extrêmement efficaces en prévention primaire et secondaire chez

I Revues générales

la femme, et à instaurer le plus tôt possible [7]. En soins primaires, le gynécologue et le médecin généraliste ont un rôle clé dans le dépistage des FRCV chez la femme, notamment lors de la contraception, du suivi de la grossesse et au moment de la ménopause [8, 9].

Ces périodes clés de la vie d'une femme sont de vraies opportunités préventives pour nombre d'entre elles, en rupture de soins, faute de temps ou de moyens pour les plus précaires. Il est indispensable de diffuser auprès des femmes ces informations clés pour qu'elles puissent demander un dépistage et qu'elles soient vigilantes sur les symptômes d'alerte, souvent atypiques. Il faut aussi pouvoir prédire du mieux possible le risque CV chez la femme pour une prévention efficace. Cela reste en pratique difficile car les scores de risque classiques (SCORE, Framingham...), ne tenant pas compte des spécificités féminines, sous-estiment le risque CV réel [6].

Jusqu'alors, seule la stratification américaine semi-quantitative du RCV de la femme permettait une prise en charge plus ciblée [3]. Fort de ces constats, à l'initiative de la Société Française d'HTA (SFHTA) et en partenariat avec plusieurs autres sociétés savantes et collègues spécialisés, un groupe d'experts français a élaboré un consensus "HTA, hormones et femmes" téléchargeable sur www.sfhta.eu. Cela a permis de réfléchir à une nouvelle stratification du RCV adaptée aux Françaises (méthode GRADE ; accord professionnel). Celle-ci prend en compte les FRCV classiques, les facteurs de risque hormonaux et les situations à risque émergentes [2, 3, 6, 10]. Parmi ces dernières, on retient l'âge de ménarche, avant 11 ans ou après 16,5 ans [10, 11], l'endométriome, le syndrome des ovaires polykystiques, l'hystérectomie précoce avec ou sans ovariectomie, l'insuffisance ovarienne prématurée (< 40 ans) qui sont associés à un surrisque CV [6].

Ce consensus a aussi pour vocation d'aider à la prise de décision pour la prescrip-

tion de la contraception et du traitement hormonal de la ménopause (THM) chez une femme ménopausée symptomatique de moins de 60 ans et dont la ménopause date de moins de 10 ans [12, 13].

Parallèlement, à l'instar de la consultation longue pour la première contraception et de l'information sur les maladies sexuellement transmissibles, à une époque où la prévention est devenue une priorité de santé publique, un projet expérimental est en cours de mise en place dans les Hauts-de-France avec l'Agence régionale de santé (ARS) et les Unions régionales des professionnels de santé (cardiologues, gynécologues, médecins généralistes et pharmaciens) afin d'évaluer la pertinence d'une consultation organisée de dépistage du risque CV, en soins primaires, au moment de la ménopause.

La ménopause : un tournant évolutif du risque cardiovasculaire féminin

La ménopause est une évolution inévitable de la vie hormonale de la femme, survenant en moyenne vers 51 ans en France (www.has-sante.fr). Le déficit progressif en estrogènes est associé à une période de transition vasculaire et métabolique [12, 13]. Il semblerait que ce soit plutôt la période préménopausique, avant l'arrêt total des menstruations, qui accélère la transition métabolique que la ménopause avérée [6]. Celle-ci se manifeste par une prise de poids progressive, de localisation androïde, favorisant l'insulinorésistance, le diabète, la diminution du HDL-cholestérol et l'augmentation du LDL-cholestérol [3, 6].

Le syndrome métabolique de la ménopause touche ainsi 1 femme sur 2 en l'absence d'une hygiène de vie rigoureuse. S'ensuit une phase de "transition" vasculaire se traduisant par une activation de la coagulation, une dysfonction endothéliale (diminution de la fonction vasodilatatrice, réduction de l'effet cicatrisant et régénérateur de l'endothélium) et une

rigidité artérielle [6]. Cliniquement, cette transition ménopausique favorise l'hypertension artérielle à prédominance systolique, la progression de l'athérosclérose et les accidents thrombotiques artériels et veineux. Le risque CV de la femme ménopausée rattrape alors rapidement celui de l'homme [3, 6].

Parallèlement, l'intensité du syndrome climatérique de la ménopause aurait un rôle déterminant sur le risque CV et métabolique. Les bouffées vasomotrices (BVM) sont en lien avec l'activation du système nerveux sympathique [6]. Dans l'étude prospective "Swan", la présence d'au moins 6 BVM par jour s'accompagnait d'un risque significativement majoré d'HTA, d'une augmentation du LDL-cholestérol ($p < 0,001$) et d'une insulinorésistance ($p < 0,0001$). Gerber *et al.* notent aussi que les BVM sont associées à une HTA systolique ambulatoire [6]. Ces symptômes vasomoteurs climatériques seraient un nouveau marqueur de santé CV chez la femme au moment de la ménopause. Ils doivent être ainsi dépistés plus systématiquement pour optimiser les prises en charge de ces femmes [6].

La stratification française du risque cardiovasculaire de la femme

La synergie délétère des FRCV nécessite de s'appuyer sur des scores de risque pour évaluer la probabilité à 10 ans d'accident cardiovasculaire et/ou de mortalité. Cette évaluation du risque permet ensuite de guider la prise en charge thérapeutique.

Les scores de risque classiques (Framingham, Score, QRISK...) ne sont pas adaptés chez la femme car ils ont été validés sur peu de femmes et aucun ne prend en compte leur risque hormonal spécifique. Ces différents scores varient aussi selon le nombre et le type des facteurs de risque, la méthode d'évaluation du risque, la définition du risque et les niveaux de risque. Seule la stratification

américaine de Lori Mosca [3] tient compte des situations à risque émergentes, hormonales, psychosociales et inflammatoires. Celle-ci a d'ailleurs été reprise par Angela Maas dans son livre *Gynecardiology* publié chez Springer en 2017 [6].

Les experts du consensus ont souhaité élaborer une nouvelle stratification du risque CV féminin adaptée aux femmes françaises. Pour ce faire, ils ont considéré :

- les recommandations de la Haute Autorité de santé, utilisant le score de risque SCORE (www.has-sante.fr);
- la stratification américaine du RCV de la femme, utilisant le score de Framingham [3];
- la stratification ESC-ESH 2018 du RCV du patient hypertendu [14];

– les facteurs de risque émergents chez la femme [3, 6, 11].

Cette nouvelle stratification française du risque de la femme a fait l'objet d'un accord professionnel fort (méthode GRADE). Elle a été évaluée dans le programme pilote financé par l'ARS Hauts-de-France en début d'année 2020 dans le cadre de la mise en place d'une consultation longue de dépistage du RCV chez la femme de 50 ans.

La stratification française du risque est une évaluation semi-quantitative du RCV absolu à 10 ans. Elle reprend les facteurs de risque traditionnels suivants :

- la consommation de tabac, l'indice de masse corporelle, la circonférence abdominale, la présence d'un diabète,

la glycémie à jeun, la présence d'une dyslipidémie (bilan d'exploration d'une anomalie lipidique), l'existence d'antécédents CV familiaux précoces, l'existence d'une altération de la fonction rénale (créatininémie avec évaluation du débit de filtration glomérulaire), la détection d'une protéinurie avec l'étude du ratio urinaire albumine/créatinine (méthode GRADE : grade B – classe 1);

- la sédentarité et le stress psychosocial par l'interrogatoire (grade C – classe 1);
- les antécédents personnels de migraines avec aura, étant donné l'augmentation associée du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, particulièrement majoré par l'utilisation de certains traitements hormonaux (grade B – classe 1);

Catégorie de risque à 10 ans	Critères	
Risque CV élevé à très élevé (au moins un des éléments suivants)	<ul style="list-style-type: none"> ● Maladie coronaire ou cérébro-vasculaire ● Artériopathie oblitérante des membres inférieurs; artériopathie des artères rénales ou des artères digestives; anévrisme de l'aorte abdominale ● Fibrillation atriale ● Plaque d'athérome significative documentée (sténose $\geq 50\%$) ● Insuffisance rénale modérée (CKD-eDFG: 30-50 mL/min/1,73 m²) ou sévère (CKD-eDFG < 30 mL/min/1,73 m²) et/ou ratio albumine/créatinine urinaire > 30 mg/g ● Diabète, avec ou sans atteinte d'organe cible ● Hypercholestérolémie sévère familiale (> 310 mg/dL) ● HTA de grade 3 (PA $\geq 180/110$ mmHg) ou avec hypertrophie ventriculaire gauche ● Risque cardiovasculaire selon le SCORE $\geq 5\%$ 	
Risque CV à préciser par un avis cardiovasculaire (au moins un des éléments suivants)	<p style="text-align: center;">Facteurs de risque majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tabagisme actif ou arrêté < 3 ans* +++ ● HTA grade 1 ou 2 non traitée, ou traitée et non contrôlée ● Dyslipidémie traitée ou non traitée ● Antécédent familial de maladie cardiovasculaire au 1^{er} degré < 55 ans chez l'homme et < 65 ans chez la femme ● Antécédent familial d'AVC au 1^{er} degré < 45 ans ● Obésité abdominale (circonférence abdominale ≥ 88 cm) 	<p style="text-align: center;">Autres facteurs ou situations à risque dont certains spécifiques chez la femme**</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Antécédents d'HTA de la grossesse (HTA gravidique, prééclampsie, HELLP syndrome) et/ou de diabète gestationnel** ● Migraine avec aura** ● Ménopause (surtout si < 40 ans)** ● Syndrome métabolique ● Athérosclérose infraclinique (plaques d'athérome) de découverte fortuite non significative (< 50%) ● Maladie systémique auto-immune ● Maladie inflammatoire chronique ● Sédentarité ● Désadaptation cardiovasculaire à l'effort
Risque CV faible à modéré	<ul style="list-style-type: none"> ● HTA grade 1 ou grade 2 traitée et contrôlée, sans autre facteur de risque cardiovasculaire ● Risque cardiovasculaire selon le SCORE < 5% 	
<p>* Le tabagisme est le 1^{er} facteur de risque majeur d'accident coronaire chez la femme de moins de 55 ans.</p> <p>** La femme est en situation optimale de santé CV si elle n'a aucun facteur ou situation à risque et une hygiène de vie parfaite.</p>		

Tableau I : Tableau de stratification du risque cardiovasculaire de la femme française adapté du consensus de la Société Française d'HTA téléchargeable sur www.sfhta.eu. Mosca L *et al.* Recommandations AHA sur le risque cardiovasculaire de la femme, 2011; Buschnell *et al.* Recommandations AHA sur l'AVC de la femme, 2014. Stratification du risque cardiovasculaire, HAS, 2017; Stratification du risque cardiovasculaire de l'hypertendu, ESH/ESC, 2018; Recommandations sur la prévention CV, ESC, 2016; Recommandations de la Société Endocrinienne sur la Ménopause, 2015.

Revue générale

POINTS FORTS

- Il est nécessaire d'agir efficacement en France sur la progression des maladies cardiovasculaires de la femme de moins de 50 ans.
- Au moins 80 % des plus de 45 ans ont plus de deux facteurs de risque cardiovasculaire classiques.
- Le contrôle du risque cardiovasculaire de la femme doit considérer non seulement les facteurs de risque classiques (tabac, hypertension artérielle, obésité, diabète, dyslipidémie, stress...) mais aussi les facteurs de risque hormonaux (contraception combinée, prééclampsie, ménopause précoce...) et les situations à risque émergentes (migraine avec aura, précarité...).
- La ménopause est un tournant évolutif majeur du risque cardiovasculaire de la femme qui nécessite une consultation dédiée avec optimisation de l'hygiène de vie.
- La nouvelle stratification du risque cardiovasculaire adaptée à la femme française, proposée par la Société Française de HTA, devrait aider le praticien à ajuster au mieux ses pratiques professionnelles dans le cadre des parcours de soins coordonnés cardio-gynécologiques.

– les antécédents d'HTA de la grossesse (HTA gravidique, prééclampsie, HELLP syndrome), de retard de croissance intra-utérin ou de diabète gestationnel (grade B – classe 1).

Les experts suggèrent de dépister un syndrome d'apnées du sommeil devant des signes cliniques évocateurs à l'interrogatoire (grade C – classe 2).

La stratification française du risque CV féminin sépare bien les FRCV majeurs et les situations à risque émergentes (accord professionnel) (**tableau I**). Trois niveaux de risque sont identifiés :

– le risque CV **élevé à très élevé**, nécessitant un suivi cardiologique régulier chez une femme en prévention secondaire, ou en fibrillation atriale, ou avec une hypercholestérolémie sévère familiale, ou une HTA de grade 3 non contrôlée, ou diabétique compliquée ou non, ou insuffisante rénale modérée, ou dont le score de risque SCORE est $\geq 5\%$;

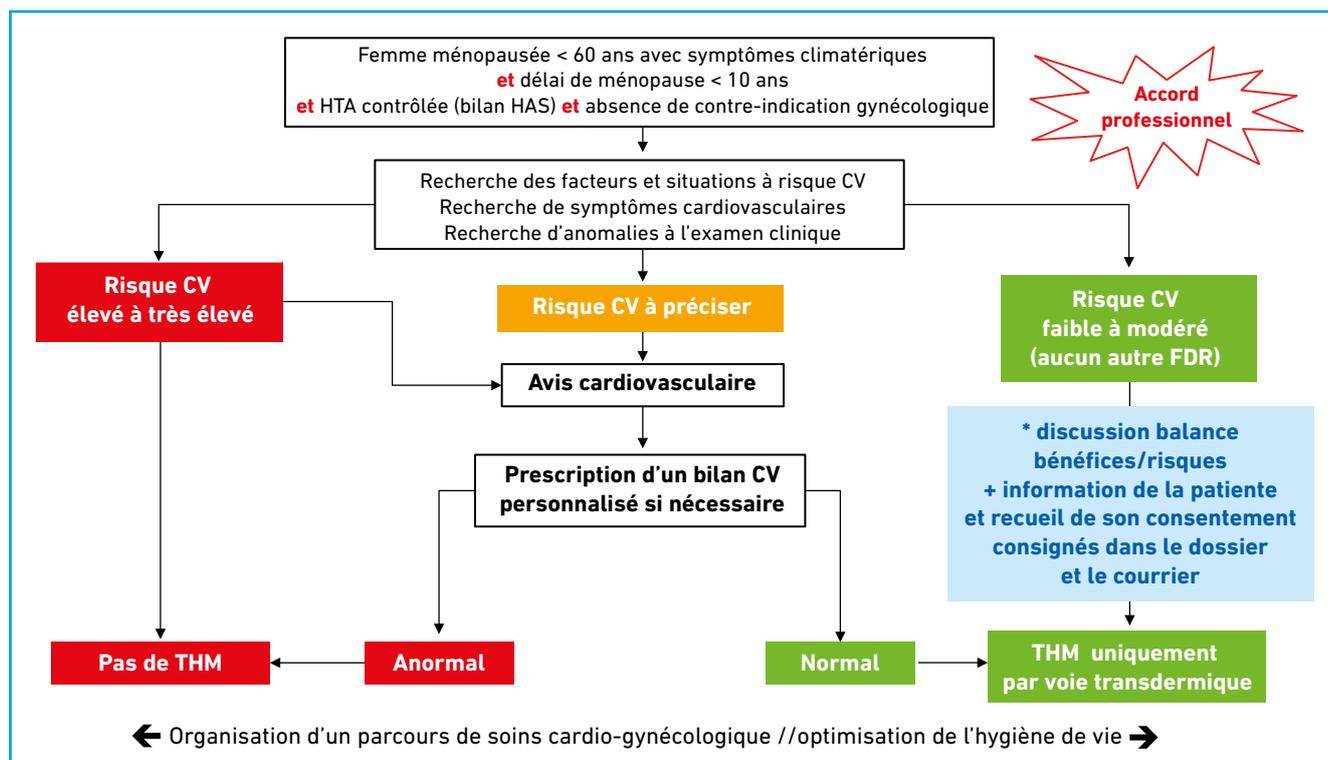


Fig. 1 : Algorithme décisionnel de la décision d'initier un traitement hormonal de la ménopause chez la femme symptomatique, adapté du consensus "HTA, hormones et femmes" (www.sfhta.eu).

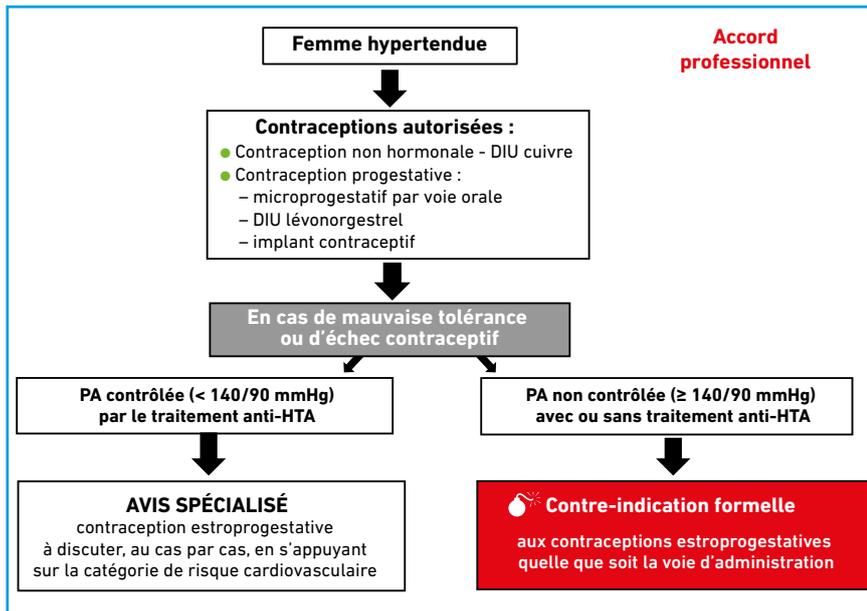


Fig. 2: Prescription d'une contraception selon le risque cardiovasculaire, adapté du consensus "HTA, hormones et femmes" (www.sfhta.eu).

– le risque CV à **préciser** par un avis CV en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque majeurs non contrôlés, d'autres facteurs ou situations à risque dont certaines spécifiques chez la femme ;
– le risque CV **faible à modéré** chez une femme hypertendue légère à modérée contrôlée sans autre facteur de risque et chez la femme dont le SCORE est < 5 %.

Cette stratification du RCV a pour objectifs de guider ensuite le praticien dans les explorations CV à faire, le rythme de suivi CV et la prise de décision pour la prescription des traitements hormonaux (contraception et THM) (fig. 1 et 2).

Conclusion

Nous devons utiliser les bons outils pour un dépistage et une prise en charge adaptés, d'où la nécessité de consensus dédiés au RCV de la femme, d'une stratification prenant en compte les spécificités hormonales du RCV, d'une recherche dédiée à la femme. N'ayons pas peur de déclarer l'état d'urgence, d'inciter au développement d'un maillage territorial des centres cardio-gynécologiques, de stimuler le

dépistage et l'évaluation du RCV de la femme par une consultation dédiée à la ménopause, d'informer et d'aider les femmes de tout âge à acquérir les bons réflexes de prévention dans la durée [14].

BIBLIOGRAPHIE

1. AOUBA A, EB M, REY G *et al.* Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bull Epidemiol Hebd*, 2011;22:249-255.
2. PIEPOLI MF, HOES AW, ACEWALL S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
3. MOSCA L, BENJAMIN EJ, BERRA K *et al.* Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update A Guideline From the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, 2011;57:1404-1423.
4. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*, 2001;22:554-572.
5. KOTSEVA K, DE BACQUER D, DE BACKER G *et al.* On Behalf Of The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*, 2016;23:2007-2018.
6. Maas AHEM (Ed). *Manual of gynecardiology. Female-specific cardiology.* Springer, 2017.
7. YUSUF S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004;364:937-952.
8. BROWN HL, WARNER JJ, GIANOS E *et al.* American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*, 2018; 137:e843-e852.
9. COLLINS P, ROSANO G, CASEY C *et al.* Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*, 2007; 28:2028-2040.
10. WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W *et al.* ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018;39:3021-3104.
11. CANOY D, BERAL V, BALKWILL A *et al.* Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*, 2015;131:237-244.
12. BABER RJ, PANAY N, FENTON A *et al.* IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016;19:109-150.
13. Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la Transparence. Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause. Rapport d'évaluation du 28/05/2014. www.has-sante.fr.
14. BROWN HL, WARNER JJ, GIANOS E *et al.* American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*, 2018;137:e843-e852.

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

I Revues générales

Stress au travail et hypertension artérielle : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : Le lien entre le stress au travail et la survenue d'une hypertension artérielle est complexe. La littérature actuelle nous apporte cependant suffisamment de preuves pour affirmer que ce lien n'est pas un mythe mais bien une réalité. La modification des facteurs comportementaux induite par le stress explique en grande partie cette relation. L'évolution de cette hypertension est très progressive et elle prend souvent l'aspect d'une hypertension artérielle masquée. L'hypertension au travail pose la question de la notion de réactivité individuelle au stress. Elle nécessite un traitement conventionnel mais aussi une prise en charge spécifique de l'environnement de travail et du stress individuel.



J.-P. HOUPPE
Cabinet de cardiologie Cœur de Lorraine,
THIONVILLE.

En 2013, une publication suédoise montrait que l'infarctus du myocarde était la première cause de mortalité liée au travail avant le cancer et les maladies pulmonaires [1]. La même année, une équipe française rapportait qu'environ 10 % de la mortalité coronarienne étaient liés au stress au travail [2].

L'hypertension artérielle représente un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires aussi bien d'infarctus du myocarde que d'accident vasculaire cérébral. Ce facteur de risque ne peut donc jamais être négligé. Depuis l'étude INTERHEART, nous savons que le stress psychosocial est un facteur de risque important, en particulier en ce qui concerne la pathologie coronaire. Les statistiques actuelles nous montrent que la souffrance au travail affecte un nombre croissant d'individus et qu'elle entraîne des conséquences psychologiques, tels le burnout ou la dépression, mais également physiologiques multiples, tels l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral.

Existe-t-il un lien entre le stress au travail et l'hypertension artérielle ? L'hypertension artérielle favorisée

par le stress au travail est-elle en partie responsable du risque coronarien ? Ces questions sont rarement posées en cardiologie, en revanche, les médecins du travail qui examinent au quotidien des salariés stressés sont très souvent confrontés à cette problématique.

■ Deux conceptions opposées

De chaque côté de l'Atlantique, deux conceptions s'opposent. Sur le site internet du Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle (CFLHTA), il est précisé que "*durant un événement stressant la pression artérielle peut augmenter durant quelques minutes ou même quelques heures jusqu'à 160/90 ou même plus, mais que lorsque l'individu est à nouveau détendu la tension redescend à 120/80*". Pour le CFLHTA, le stress peut provoquer une augmentation momentanée de la pression artérielle mais le stress n'est pas générateur d'hypertension artérielle.

Au Canada, en revanche, le stress est considéré comme un facteur de risque d'hypertension artérielle et le rapport des experts sur la prévention et le

contrôle de l'hypertension artérielle précise que le stress peut *“entraîner des modifications comportementales et des réactions biologiques responsables de la survenue d'une hypertension artérielle”*.

Face à deux affirmations aussi antinomiques, il est facile de comprendre la perplexité qui envahit le clinicien face à une hypertension artérielle au travail.

Une question à la fois simple et complexe

Ces deux visions opposées s'expliquent par le fait que les rapports entre le stress et la tension artérielle sont à la fois très simples et très complexes. La question peut paraître simple : le stress est une réaction d'adaptation à l'origine d'un certain nombre de modifications physiologiques parmi lesquelles figurent l'accélération de la fréquence cardiaque et l'augmentation de la pression artérielle. Par ailleurs, le travail est une source importante de stress. La conjonction de ces deux réalités expliquerait donc la possibilité d'une hypertension artérielle liée au travail.

En réalité, la question posée est extrêmement complexe, ce qui ne signifie pas qu'elle est compliquée, mais simplement que la réponse doit être nuancée en raison des multiples composantes qui entrent en jeu. Tout d'abord, il faut préciser que c'est le stress perçu qui est un indicateur de santé. Chaque individu réagit de façon différente devant une situation considérée comme stressante. Cela explique que, face au stress au travail, la réponse tensionnelle peut être extrêmement variable en intensité et en durée. Par ailleurs, la notion de stress au travail est extrêmement vague et ne recouvre pas la totalité des composantes qui peuvent être génératrices d'hypertension artérielle liée au travail : le stress au travail proprement dit, selon les modèles de Siegrist et de Karasek, le stress aigu, l'épuisement professionnel, la surcharge de travail, le travail en horaires décalés, l'exposition au bruit, etc.

En septembre 2015, l'Agence suédoise pour la santé a fait le point sur ce qui était connu avec certitude quant au lien entre les risques liés au travail et la pathologie cardiovasculaire [3]. Les auteurs de ce rapport confirment que de nombreux aspects entrent en compte : le stress au travail selon le modèle demande/contrôle et effort/récompense, le faible soutien social au travail, l'insécurité au travail, le travail de nuit et le travail en horaires décalés ainsi que l'exposition au bruit.

Les premiers travaux

Les premières publications concernant le rapport entre stress au travail et hypertension ont débuté dans les années 1990. Certaines équipes affirmaient alors que le stress au travail provoquait une augmentation significative des chiffres tensionnels, au moins pour la systolique [4]. D'autres publications montraient qu'il n'y avait pas de liaison significative entre le stress au travail, la demande de travail, le contrôle exercé par le salarié et le niveau tensionnel [5]. En 1996, l'équipe de Paul Landsbergis publie un travail intéressant confirmant qu'il est nécessaire d'envisager la question de façon plus globale en intégrant les multiples composantes liées au travail dans une perspective de médecine comportementale [6].

Le temps des certitudes

Depuis 2010, un certain nombre de publications ayant intégré des modèles plus complexes ont prouvé de façon certaine le lien qui existe entre le stress au travail et l'hypertension artérielle. En 2014, une équipe canadienne prouve que le stress au travail, à la fois dans le modèle demande/contrôle et dans le modèle effort/récompense, est générateur d'hypertension artérielle en particulier chez les hommes [7]. À la même époque, l'équipe de Landsbergis publie une méta-analyse [8] de toutes les études publiées jusqu'à présent et montre qu'il existe une relation significative entre

le stress au travail et la survenue d'une hypertension artérielle, en particulier en ce qui concerne l'élévation de la systolique. En 2014, l'équipe de G. Babu dans une autre méta-analyse montre que les études niant le lien entre stress au travail et l'hypertension ont souvent une faible qualité méthodologique, contrairement aux études qui confirment cette association [9].

L'étude française VISAT [10] publiée en 2018 confirme, s'il en était besoin, le rôle du stress au travail dans la survenue d'une hypertension artérielle et insiste sur le fait que cette problématique doit être prise en compte à la fois par les médecins du travail mais également par les médecins généralistes et les cardiologues. La question actuelle n'est en effet plus de savoir si ce lien existe mais plutôt quels en sont les mécanismes et comment y remédier.

Quels mécanismes entre le stress au travail et l'hypertension ?

Là encore, les mécanismes qui relient le stress au travail et la survenue d'une hypertension artérielle sont complexes. Il ne s'agit pas simplement d'une augmentation transitoire des chiffres tensionnels liés à une demande d'adaptation aiguë. La majorité des publications, dont l'étude VISAT [10], insistent sur le fait que le stress au travail entraîne des modifications comportementales, en particulier une augmentation du risque de tabagisme, une majoration de la consommation d'alcool, une plus grande sédentarité et une prise pondérale [11]. Plusieurs publications insistent récemment sur le lien entre la faible quantité et la mauvaise qualité du sommeil des individus stressés au travail et la survenue de l'hypertension artérielle [12]. Il est également démontré que la conjonction de stress au travail et d'une ambiance de travail bruyante augmente de façon importante le risque d'apparition d'une hypertension artérielle [13].

Revue générale

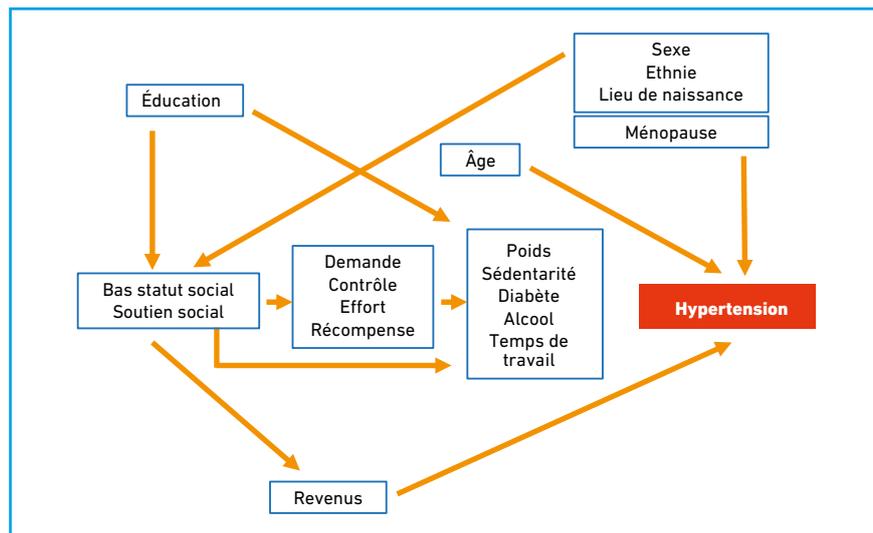


Fig. 1 : Mécanismes liant le stress au travail et le développement d'une hypertension artérielle, d'après P. Landsbergis [16].

Par ailleurs, des facteurs sociaux sont en cause : un travail français publié en 2014 a insisté sur le fait que le risque d'hypertension artérielle liée au travail est d'autant plus marqué dans les populations à bas statut social [14]. Une équipe canadienne a quant à elle montré, en 2017, que le risque d'hypertension artérielle liée au stress au travail était plus élevé chez les femmes du fait de contraintes familiales plus importantes [15]. En 2015, Paul Landsbergis a tenté de schématiser la complexité des mécanismes [16] qui lient le stress au travail et le développement d'une hypertension artérielle en incluant de multiples facteurs tels que l'éducation, le niveau socio-économique, l'âge, les facteurs comportementaux (fig. 1).

Un visage trompeur

Comme d'autres publications [17], les auteurs de l'étude VISAT [10] ont montré que le dépistage de l'hypertension artérielle liée au stress au travail peut être difficile, voire trompeur. Il arrive en effet très souvent que les individus présentant une hypertension liée au stress au travail aient une tension strictement normale en dehors des heures de

travail. Il s'agit donc, au moins au départ, d'une hypertension artérielle masquée. Le salarié peut avoir des chiffres de tension normaux en dehors des heures de travail, voire un enregistrement tensionnel normal si celui-ci a été réalisé en dehors des heures de travail alors qu'il va développer progressivement une véritable hypertension artérielle.

L'enregistrement tensionnel réalisé sur une patiente travaillant l'après-midi dans une entreprise familiale avec un important stress professionnel illustre bien cette donnée (fig. 2).

Ces constatations cliniques ont une conséquence pratique simple : la recherche d'une hypertension artérielle liée au stress au travail doit comporter un enregistrement tensionnel sur 24 heures lors d'une journée de travail et pas seulement une automesure tensionnelle ou un enregistrement sur 24 heures en dehors du travail.

La réactivité au stress

L'augmentation des chiffres tensionnels lors d'un stress aigu, par exemple une agression, est parfaitement physiologique et, dans ce cas, tout être humain réagit à peu près de la même manière. En revanche, nos réactions face au stress de la vie quotidienne, en particulier face au stress au travail, sont très variables d'un individu à l'autre. Cette réactivité au stress dépend de nombreux facteurs génétiques, familiaux, individuels. C'est

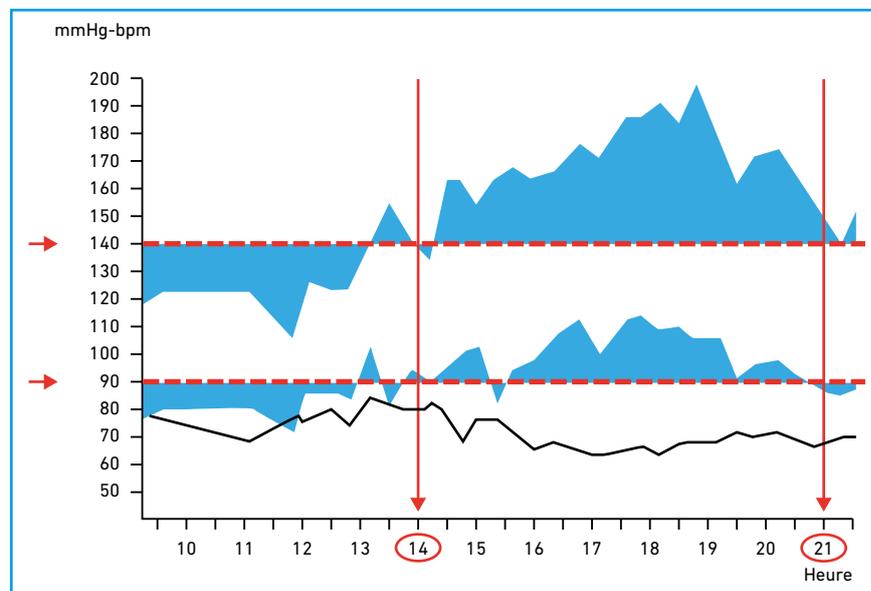


Fig. 2 : Enregistrement tensionnel sur 24 heures d'une patiente travaillant théoriquement à mi-temps (en réalité de 14 à 21 heures) dans un contexte de stress (secrétariat en position assise). On constate une tension normale le matin (moyenne à 120/80) et une hypertension permanente durant le travail (moyenne à 165/95).

POINTS FORTS

- Le lien entre le stress au travail et le développement d'une hypertension artérielle n'est pas un mythe mais une réalité.
- Le stress au travail provoque de façon progressive une HTA essentiellement par des modifications comportementales.
- Le diagnostic doit obligatoirement comporter un enregistrement tensionnel sur 24 heures au cours d'une journée de travail.
- Le traitement est souvent difficile.

notre histoire de vie qui détermine notre réactivité au stress.

La réactivité tensionnelle au stress se manifeste à la fois par son intensité (élévation de la systolique et de la diastolique) et par sa durée. Une élévation modérée est physiologique, en revanche une élévation importante, et surtout une prolongation de cet effet, est tout à fait pathologique et représente un facteur de risque non négligeable de survenue d'une véritable hypertension artérielle voire de problèmes coronariens. De nombreuses publications ont montré que la réactivité tensionnelle au stress était un marqueur de risque d'hypertension artérielle [18].

Effet blouse blanche ou réactivité tensionnelle

L'exemple le plus typique de la réactivité tensionnelle est l'effet blouse blanche que nous connaissons tous. Certains patients sont stressés par la consultation et leur niveau tensionnel peut être élevé en début d'examen. C'est la raison pour laquelle la prise tensionnelle est répétée tout au long de la consultation. Si la tension n'est pas normalisée en fin d'examen, nous entamons une recherche d'hypertension artérielle (automesures, monitoring sur 24 heures) avant de mettre en place un éventuel traitement.

Plutôt que parler d'effet blouse blanche, souvent considéré comme bénin et donc

négligé, nous devrions parler de réactivité tensionnelle au stress car, si certains patients sont stressés par la consultation médicale, la grande majorité est plutôt stressée par la vie quotidienne, en particulier par le travail. Les sources de stress sont multiples mais la réactivité au stress est caractéristique d'un individu et elle est un excellent marqueur de santé notamment cardiovasculaire.

L'exemple de l'effet blouse blanche

L'article de Mariana Pioli publié en 2018 sur l'effet blouse blanche et son impact clinique est extrêmement intéressant [19]. Il permet d'éclairer d'un jour nouveau le problème des liens entre le stress au travail et l'hypertension artérielle. Dans cette étude, les auteurs montrent bien que l'effet blouse blanche n'est pas du tout anodin et qu'il évolue progressivement d'une tension normale vers un effet blouse blanche classique puis vers une hypertension artérielle masquée pour arriver à une hypertension constituée et définitive.

L'hypertension artérielle provoquée par le stress au travail dépend en partie de la réactivité au stress de chaque individu. Il est fort probable que le mode évolutif de l'hypertension liée au travail soit le même que celui de l'hypertension blouse blanche. Cela avait déjà été mentionné en 2007 dans une publication qui évoquait le rôle des facteurs psychosociaux dans

la progression de la préhypertension vers une hypertension artérielle constituée puis vers l'insuffisance coronaire [20]. Une publication récente [21] a montré qu'il y avait un lien certain entre la réactivité au stress (forte élévation tensionnelle associée à une accélération de la fréquence cardiaque d'importance modérée) et la survenue à 5 ans d'une hypertension artérielle (HR : 2,98).

Pourquoi une telle réactivité ?

Il existe certainement de multiples explications pour comprendre pourquoi un individu présente une hyperréactivité au stress. La publication d'Ahmed Tawakol en 2017 [22] a confirmé, pour ceux qui en doutaient, que les effets cardiovasculaires du stress sont liés à l'activation de l'amygdale cérébrale, c'est-à-dire à notre cerveau limbique. Or, la constitution du cerveau limbique est différente d'un individu à l'autre et elle dépend en grande partie d'événements qui se situent dans la vie fœtale et dans les premières années de vie.

Plusieurs études ont montré qu'il existait une relation étroite entre le stress infantile précoce et le développement d'une hypertension artérielle à l'âge adulte [23]. L'étude Georgia Stress and Heart (GSH) publiée en 2015 dans *Circulation* [24] a confirmé ces travaux pour des individus ayant vécu dans l'enfance des situations difficiles (abus, négligence, maltraitance familiale). Ces travaux en psychologie de la santé permettent d'éclairer de façon plus globale le problème délicat des relations entre stress au travail et hypertension artérielle.

Quels traitements ?

Le traitement de l'hypertension artérielle constituée liée au stress au travail ne diffère pas d'un point de vue médicamenteux d'une prise en charge classique de l'hypertension artérielle. Il sera sans doute nécessaire d'associer au trai-

Revue générale

tement la prise d'un bêtabloquant mais il n'y a pas réellement d'études sur ce sujet. En revanche, il est démontré que cette hypertension artérielle particulière est difficile à traiter [25]. Il est indispensable de prendre en compte l'origine de cette hypertension, c'est-à-dire le stress au travail. Cela nécessite de la part des entreprises de réduire au maximum les sources de stress de leurs salariés mais également pour chaque individu de pouvoir réduire sa réactivité au stress par des techniques appropriées. Les thérapies cognitivo-comportementales et les techniques de méditation ont en particulier fait la preuve de leur efficacité [26].

Conclusion

Il ne fait aucun doute aujourd'hui qu'il existe un lien entre le stress au travail et le développement d'une hypertension artérielle. Cela ne signifie en rien que l'hypertension artérielle soit une maladie professionnelle et que le stress soit la seule cause de l'hypertension.

BIBLIOGRAPHIE

- JÄRVHOLM B, REUTERWALL C, BYSTEDT J. Mortality attributable to occupational exposure in Sweden. *Scand J Work Environ Health*, 2013;39:106-111.
- SULTAN-TAÏEB H, CHASTANG JF, MANSOURI M *et al.* The annual costs of cardiovascular diseases and mental disorders attributable to job strain in France. *BMC Public Health*, 2013;13:748.
- Swedish Council on Health Technology Assessment. Occupational Exposures and Cardiovascular Disease Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2015 Aug 26.
- LANDSBERGIS PA, SCHNALL PL, WARREN K *et al.* Association between ambulatory blood pressure and alternative formulations of job strain. *Scand J Work Environ Health*, 1994;20:349-363.
- ALBRIGHT CL, WINKLEBY MA, RAGLAND DR *et al.* Job strain and prevalence of hypertension in a biracial population of urban bus drivers. *Am J Public Health*, 1992;82:984-989.
- SCHWARTZ JE, PICKERING TG, LANDSBERGIS PA. Work-related stress and blood pressure: current theoretical models and considerations from a behavioral medicine perspective. *J Occup Health Psychol*, 1996;1:287-310.
- GILBERT-OUMET M, TRUDEL X, BRISSON C *et al.* Adverse effects of psychosocial work factors on blood pressure: systematic review of studies on demand-control-support and effort-reward imbalance models. *Scand J Work Environ Health*, 2014;40:109-132.
- LANDSBERGIS PA, DOBSON M, KOUTSOURAS G *et al.* Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. *Am J Public Health*, 2013;103:e61-71.
- BABU GR, JOTHEESWARAN AT, MAHAPATRA T *et al.* Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. *Postgrad Med J*, 2014;90:402-409.
- HUO YUNG KAI S, RUIDAVETS JB, CARLES C *et al.* Impact of occupational environmental stressors on blood pressure changes and on incident cases of hypertension: a 5-year follow-up from the VISAT study. *Environ Health*, 2018;17:79.
- LI R, GAO X, LIU B *et al.* Prospective Cohort Study to Elucidate the Correlation between Occupational Stress and Hypertension Risk in Oil Workers from Kelamayi City in the Xinjiang Uygur Autonomous Region of China. *Int J Environ Res Public Health*, 2016;14.
- MICHISHITA R, OHTA M, IKEDA M *et al.* Associations of the work duration, sleep duration and number of holidays with an exaggerated blood pressure response during an exercise stress test among workers]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*, 2016;58:11-20.
- SKOGSTAD M, JOHANNESSEN HA, TYNES T *et al.* Systematic review of the cardiovascular effects of occupational noise. *Occup Med (Lond)*, 2016;66:10-16.
- WIERNIK E, NABI H, PANNIER B *et al.* Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study. *J Hypertens*, 2014;32:1979-1986.
- GILBERT-OUMET M, BRISSON C, MILOT A *et al.* Double Exposure to Adverse Psychosocial Work Factors and High Family Responsibilities as Related to Ambulatory Blood Pressure at Work: A 5-Year Prospective Study in Women With White-Collar Jobs. *Psychosom Med*, 2017;79:593-602.
- LANDSBERGIS PA, DIEZ-ROUX AV, FUJISHIRO K *et al.* Job Strain, Occupational Category, Systolic Blood Pressure, and Hypertension Prevalence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Occup Environ Med*, 2015;57:1178-1184.
- BOUCHER P, GILBERT-OUMET M, TRUDEL X *et al.* Masked hypertension and effort-reward imbalance at work among 2369 white-collar workers. *J Hum Hypertens*, 2017;31:620-626.
- STEPTOE A, KIVIMÄKI M, LOWE G *et al.* Blood Pressure and Fibrinogen Responses to Mental Stress as Predictors of Incident Hypertension over an 8-Year Period. *Ann Behav Med*, 2016;50:898-906.
- PIOLI MR, RITTER AM, DE FARIA AP *et al.* White coat syndrome and its variations: differences and clinical impact. *Integr Blood Press Control*, 2018;11:73-79.
- PLAYER MS, KING DE, MAINOUS AG *et al.* Psychosocial factors and progression from prehypertension to hypertension or coronary heart disease. *Ann Fam Med*, 2007;5:403-411.
- BRINDLE RC, GINTY AT, JONES A *et al.* Cardiovascular reactivity patterns and pathways to hypertension: a multivariate cluster analysis. *J Hum Hypertens*, 2016;30:755-760.
- TAWAKOL A, ISHAI A, TAKX RA *et al.* Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*, 2017;389:834-845.
- GOODING HC, MILLIREN CE, AUSTIN SB *et al.* Child Abuse, Resting Blood Pressure, and Blood Pressure Reactivity to Psychosocial Stress. *J Pediatr Psychol*, 2016;41:5-14.
- SU S, WANG X, POLLOCK JS *et al.* Adverse childhood experiences and blood pressure trajectories from childhood to young adulthood: the Georgia stress and Heart study. *Circulation*, 2015;131:1674-1681.
- TRUDEL X, MILOT A, GILBERT-OUMET M *et al.* Effort-Reward Imbalance at Work and the Prevalence of Unsuccessfully Treated Hypertension Among White-Collar Workers. *Am J Epidemiol*, 2017;186:456-462.
- RAINFORTH MV, SCHNEIDER RH, NIDICH SI *et al.* Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*, 2007;9:520-528.

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

Revue générale

La graisse épigardique : marqueur du risque coronaire ?

RÉSUMÉ : La graisse épigardique (GE) entoure le cœur et les vaisseaux qui cheminent à sa surface. Elle peut être considérée comme une glande de type “paracrine” dans la mesure où elle agit par contiguïté. Dans certaines circonstances, en effet, la GE produit des cytokines pro-inflammatoires qui peuvent altérer les fonctions artérielles coronaies. Symétriquement, une plaque athéromateuse coronaire inflammatoire peut induire des modifications de la graisse périvasculaire (GPV). Le scanner permet d'évaluer le volume et la densité de la GE, mais également, dans un futur proche, d'analyser la GPV. Les premiers travaux cliniques disponibles montrent que la GE est augmentée dans l'insuffisance coronaire et qu'elle prédit le risque d'accident. La GPV est un bon reflet du caractère inflammatoire d'une sténose et elle pourrait avoir une valeur prédictive du risque d'accident coronaire supérieure à celle de l'ensemble des paramètres actuellement disponibles.



J.-M. FOULT¹, B. ATTAL², O. HOFFMAN²

¹ Service d'Imagerie médicale,
Hôpital Américain de Paris, NEUILLY-SUR-SEINE.

² Service de Cardiologie,
Hôpital Américain de Paris, NEUILLY-SUR-SEINE.

Les cardiopathies ischémiques continuent d'être un redoutable pourvoyeur de morbi-mortalité à l'échelle planétaire. Les traitements sont efficaces mais représentent des dépenses dont la progression est constante. Compte tenu de la relative imprécision de nos méthodes d'évaluation du risque, la plupart de ces traitements nécessitent d'être prescrits à des centaines de sujets pour au final n'obtenir un bénéfice que chez un petit nombre : leur “efficacité épidémiologique” est basse. Il apparaît nécessaire de resserrer la cible et de mettre au point des techniques permettant d'avancer vers une médecine plus “personnalisée”. La caractérisation de la graisse épigardique entre dans le champ des technologies visant à mieux préciser le risque individuel, entre autres parce qu'elle pourrait fournir une information sur l'activité de la maladie coronaire.

Données physiopathologiques

La graisse épigardique représente environ 15 % de la masse du cœur. Elle est principalement située dans les sillons

auriculo-ventriculaires et interventriculaires chez le sujet normal, mais peut s'étendre au-delà dans certaines circonstances pathologiques. Il existe une corrélation étroite entre masse myocardique et masse de la graisse épigardique.

Les données les plus récentes soulignent l'intérêt de distinguer la partie strictement périvasculaire – les adipocytes qui sont au contact direct ou très proche de la paroi vasculaire – du reste de la graisse épigardique. Les vaisseaux coronaies de plus de 100 microns de diamètre sont en effet entourés d'un tissu graisseux situé au contact immédiat de l'adventice. Les échanges entre ce tissu graisseux et la paroi vasculaire sont bidirectionnels.

La graisse épigardique périvasculaire est un véritable organe endocrine de type “paracrine”, c'est-à-dire agissant par contiguïté [1]. À l'état normal, ce tissu graisseux secrète des substances dites “adipokines” qui ont une action anti-inflammatoire et antiathérogène. L'inflammation est considérée à la fois comme un agent de promotion de l'athérome sur le long terme et comme étant

Revue générale

susceptible d'intervenir dans le déclenchement des accidents coronaires aigus. Une hypothèse est que la graisse épicaudique, dans certaines circonstances pathologiques, agissant par l'intermédiaire d'agents pro-inflammatoires de type cytokines, pourrait contribuer au développement de l'athérome coronaire.

Par exemple, une augmentation de l'apport calorique crée un état d'hyperinsulinisme qui induit une augmentation de la taille des adipocytes, laquelle déborde les capacités de diffusion de l'oxygène : il s'ensuit une modification de la production de cytokines pro-inflammatoires – type adiponectine – qui modifient la structure et la fonction du vaisseau adjacent par simple diffusion locale, et aboutissent à une altération des fonctions endothéliales et contractiles du vaisseau. Certaines cytokines résultant

d'un état inflammatoire – type leptine – pourraient également agir sur l'hémostasie, voire créer une augmentation du tonus sympathique.

Comme indiqué plus haut, les échanges entre paroi vasculaire et graisse épicaudique sont bidirectionnels : la paroi vasculaire peut également modifier le fonctionnement des adipocytes, par exemple en libérant des cytokines inflammatoires qui induisent une déplétion lipidique des adipocytes – au profit de la phase aqueuse –, ce qui réduit leur taille. Il en résulte un gradient de taille des adipocytes en fonction de leur proximité avec la paroi vasculaire (fig. 1). Le vaisseau inflammatoire peut aussi générer l'apparition d'un œdème périlésionnel, ce qui, additionné à l'augmentation de la phase aqueuse au sein des adipocytes, rend le tissu périlésionnel

plus riche en eau. Expérimentalement, la pratique d'une angioplastie coronaire crée un état inflammatoire de la graisse périvasculaire, visible au 18FDG-PET.

Une étude conduite sur des cadavres récents montre que l'adventice adjacent à des lésions athéromateuses riches en lipides contient plus de *vasa vasorum* et de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), un agent pro-inflammatoire, que les lésions pauvres en lipides [2].

Données cliniques

1. Le scanner permet de quantifier la graisse épicaudique

Le calcul du volume et de l'atténuation de la graisse épicaudique est possible en scanner à partir d'une acquisition ne

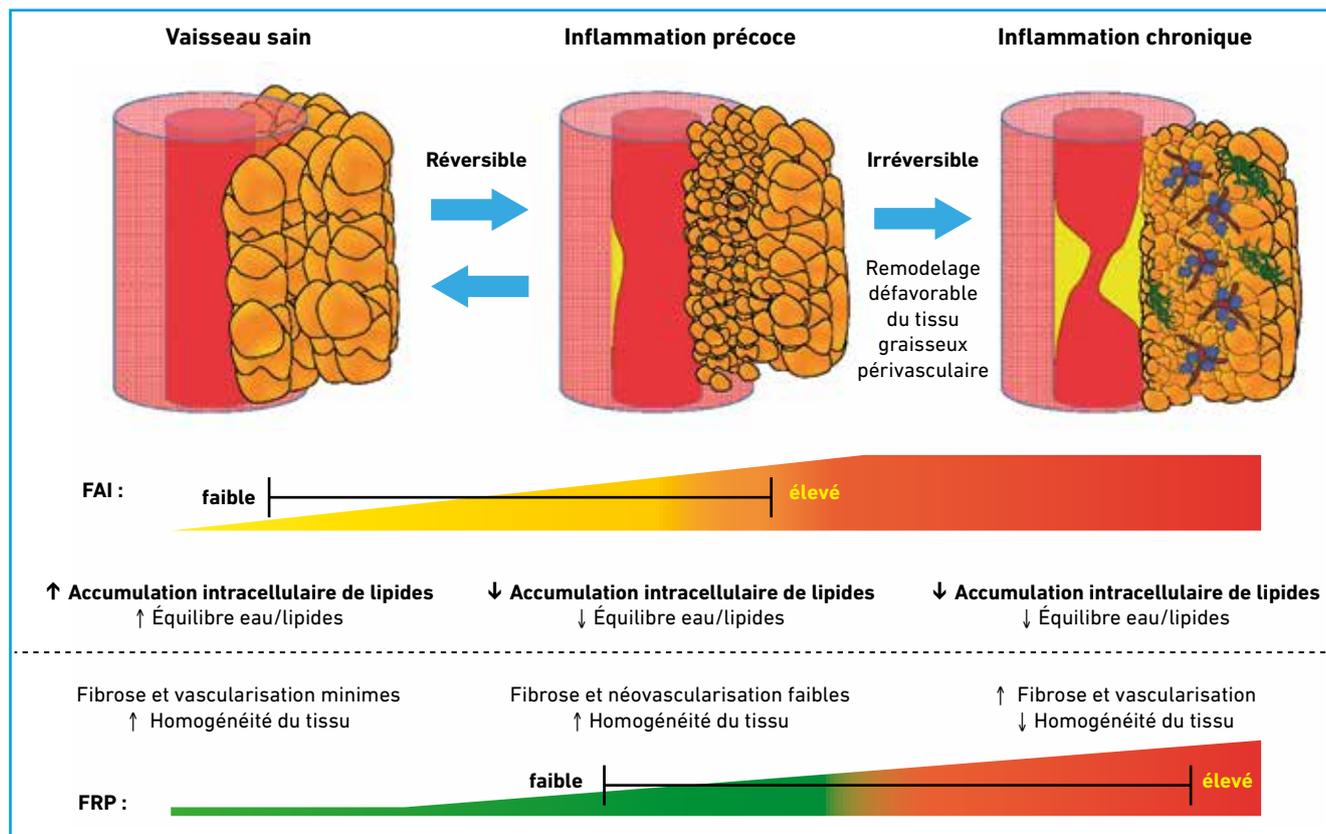


Fig. 1 : FAI (Fat attenuation index): indice d'atténuation de la graisse périvasculaire ; PVAT (Perivascular adipose tissue): tissu graisseux périvasculaire ; FRP (Fat radiomic profile): profil radiomique de la graisse.

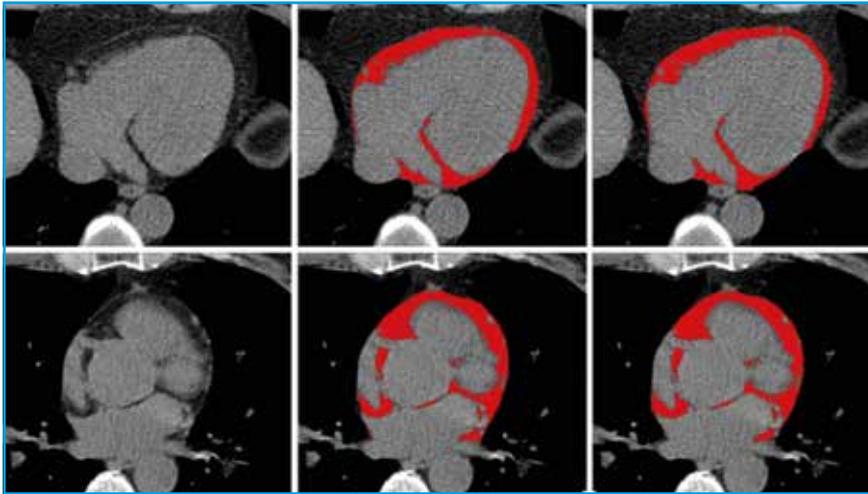


Fig. 2 : Scanner non injecté : codage couleur de la graisse épicaudique.

comportant aucune injection de produit de contraste, la même que celle utilisée pour déterminer le “score calcique”. Les premiers logiciels permettant cette évaluation nécessitaient un contournage manuel du péricarde sur chaque plan de coupe, soit entre 20 et 30 minutes pour un examinateur entraîné (fig. 2). À court

terme, les technologies dites de “*machine learning*” permettront de réaliser cette mesure en environ 1,5 seconde [3].

L'évaluation spécifique de la graisse péri-vasculaire – c'est-à-dire jusqu'à une distance du vaisseau égale au diamètre de ce vaisseau – est un concept d'apparition

plus récente, dont la réalisation pratique n'est pas envisageable sans le secours d'un algorithme sophistiqué.

La reproductibilité inter-observateur de la mesure de la graisse péricoronaire par méthode semi-automatique est excellente [4]. Les mesures diffèrent selon qu'elles sont effectuées avec ou sans produit de contraste, selon le voltage du tube (100 ou 120 kV) et selon le seuil maximal retenu (-30, -40 ou -50 HU) (fig. 3) [5].

L'algorithme calcule un index d'atténuation ainsi qu'un gradient d'atténuation de la paroi externe du vaisseau vers l'extérieur. Ces paramètres permettent indirectement d'évaluer le degré d'inflammation d'une lésion athéromateuse : élevé au décours d'un SCA, il diminue 5 semaines après un infarctus [6].

2. Le volume de la graisse épicaudique est augmenté dans la maladie coronaire

Le volume de la graisse épicaudique totale est corrélé à un ensemble de marqueurs du risque coronaire. Dans une étude récente portant sur 1 344 sujets, le volume moyen de la graisse épicaudique s'est établi à 90 mL et augmente parallèlement au score calcique :

- 66 mL si le score est à 0 ;
- 91 mL de 1 à 100 ;
- 97 mL de 101 à 400 ;
- 109 mL au-dessus de 400 [7].

En moyenne, le volume de la graisse épicaudique est plus élevé chez les coronariens que chez les sujets normaux : les coronariens expriment moins l'adiponectine et davantage le VEGF ($p < 0,001$) (fig. 4) [7].

Le suivi longitudinal sur 4,3 années d'un groupe de 90 patients n'ayant pas de sténose $> 50\%$, âgés en moyenne de 59 ans, indique que le volume de la GE augmente de 72 à 89 mL ($p < 0,001$) [8]. Il existe une corrélation significative entre l'IMC (indice de masse corporelle) et le volume de la GE à l'état basal.

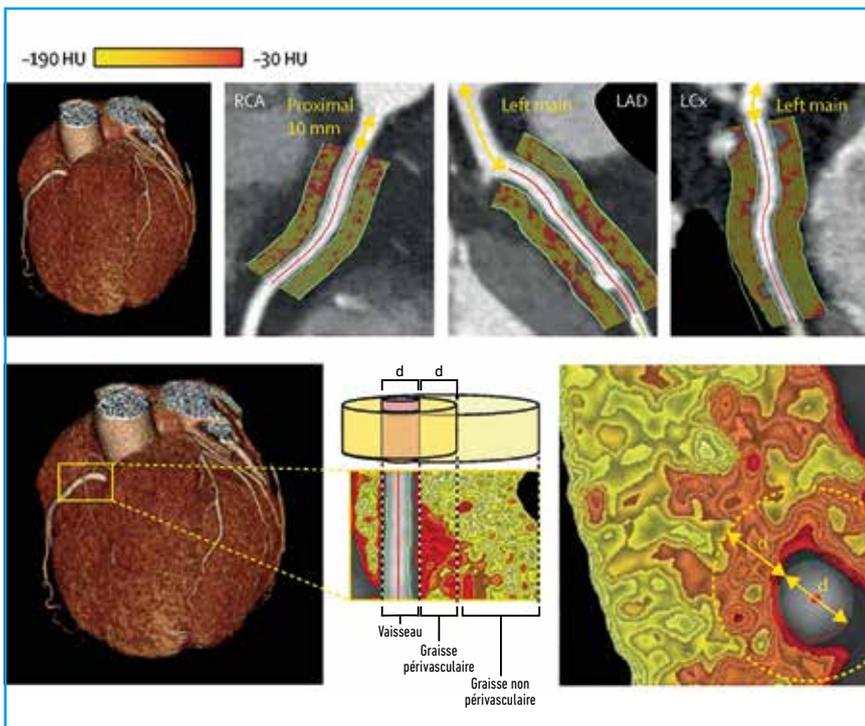


Fig. 3 : Graisse péri-vasculaire : modification au contact de l'artère coronaire.

Revue générale

POINTS FORTS

- Le scanner permet d'évaluer le volume et la densité de la graisse épicaudique.
- L'augmentation du volume de la graisse épicaudique a une valeur prédictive dans l'insuffisance coronaire.
- De nouveaux logiciels vont apparaître prochainement : ils devraient donner accès à une analyse précise de la graisse périvasculaire située au contact immédiat des artères coronaires, reflet potentiel de l'inflammation de certaines plaques athéromateuses.
- La valeur prédictive des informations issues de l'analyse de la graisse périvasculaire pourrait être supérieure à celle de l'ensemble des paramètres dont on dispose actuellement.

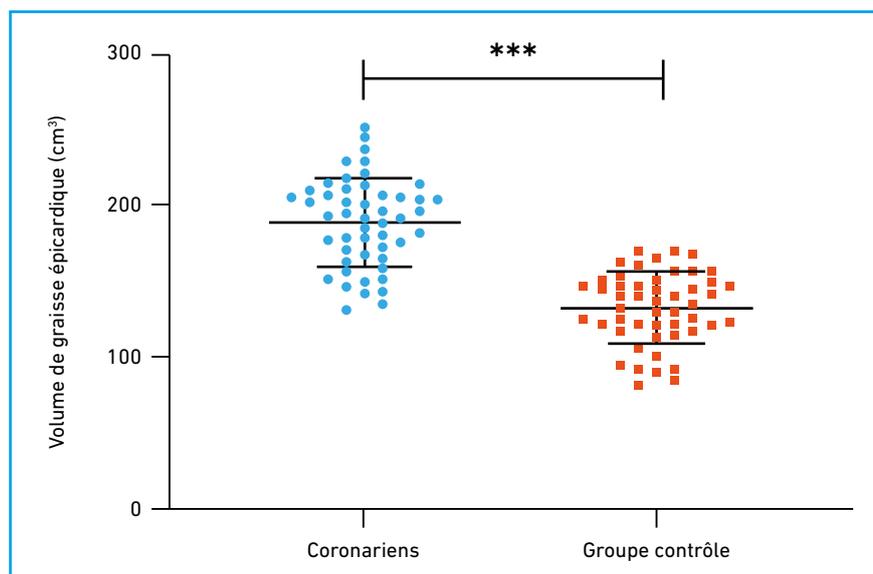


Fig. 4 : Le volume de la graisse épicaudique est augmenté dans la maladie coronaire.

Sur une population de 2 068 sujets suivis pendant 14 ans (âge moyen de 56 ans au départ), le volume de la graisse épicaudique et le score calcique sont associés à la survenue d'événements cardiovasculaires. Le volume de la graisse épicaudique est également corrélé à la CRP [9]. Dans la *Heinz Nixdorf Recall Study*, le volume de la graisse épicaudique est prédictif du risque d'accident cardiaque (4 093 sujets suivis 8 ans) après la prise en compte des facteurs de risque et du score calcique.

Chez 270 patients, l'âge, la réserve de fréquence cardiaque (à l'effort) et le volume de la graisse épicaudique sont indépendamment associés à la réserve coronaire mesurée au 82Rb PET [10].

Ainsi, le **volume** de la graisse épicaudique est associé à l'IMC et à l'étendue des lésions coronaires (score calcique), aux marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP), à la réserve coronaire (PET) et à la survenue d'événements cardiovasculaires.

Par ailleurs, l'exercice physique, la perte de poids et les statines sont associés à une réduction de la graisse épicaudique [11].

Pour ce qui concerne l'**atténuation** de la GE et sa relation avec les paramètres sus-cités, les résultats des études disponibles montrent des corrélations aussi bien positives que négatives. Cela est *a priori* lié au fait que la plupart de ces travaux ne différencient pas la graisse périvasculaire du reste de la graisse épicaudique.

3. La graisse périvasculaire : miroir de l'inflammation ?

>>> Les premiers travaux portant spécifiquement sur la composante périvasculaire de la graisse épicaudique retrouvent une corrélation entre graisse périvascularaire et score calcique (n = 141) [12]. Plus récemment, la fixation du 18FNa PET a été étudiée sur 92 lésions chez 40 patients. L'étude met en évidence une association entre la présence d'une sténose significative, la densité de la graisse périvasculaire et le SUVmax (*standard uptake value*) du 18FNa [13]. Cette étude confirme qu'il existe bien un processus inflammatoire autour des lésions à risque et que la mesure de l'atténuation périvasculaire peut être utilisée en lieu et place du 18FNa PET, technique de référence dont la disponibilité, la lourdeur et le coût sont cependant inadaptés à un usage à large échelle.

>>> Cette hypothèse se trouve confirmée dans une courte série de 19 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu : l'atténuation de la graisse épicaudique est plus importante autour des lésions coupables qu'autour des autres lésions ou que chez les sujets contrôles (-69 vs -74 et -76UH) [14]. Dans une autre étude portant sur 187 sténoses intermédiaires de l'artère interventriculaire antérieure (IVA), les auteurs retrouvent une association entre la FFR, la surface minimale de la sténose et l'atténuation de la graisse périvasculaire [15]. En confrontant réserve coronaire (PET)

et données du scanner, on retrouve chez 105 patients une association entre la présence d'une lésion sténosante, le volume d'athérome non calcifié, l'atténuation de la graisse périvasculaire et la réserve coronaire. Parmi les patients ayant un score calcique inférieur à 100 ou ne présentant pas de sténose significative, ceux ayant une atténuation augmentée de la graisse périvasculaire ont aussi une réserve coronaire abaissée. Ces résultats suggèrent que l'inflammation périvasculaire pourrait être un marqueur précoce du risque coronaire [16].

>>> Mais surtout, l'étude CRISP [17], multicentrique, associant les très prestigieux centres d'Erlangen (Allemagne) et de Cleveland (États-Unis), regroupant plus de 6 000 patients en deux séries de 4 000 et 2 000, retrouve une association entre une atténuation importante de la graisse périvasculaire et le risque de décès cardiaque, avec une puissance prédictive qui, si elle se confirme, est très au-dessus de tous les paramètres actuellement disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. LIN A, DEY D, WONG DTL *et al.* Perivascular Adipose Tissue and Coronary Atherosclerosis: from Biology to Imaging Phenotyping. *Curr Atheroscler Rep*, 2019;21:47.
2. HIROYUKI I, TETSUZO W, KOJI Y *et al.* Atherosclerotic Coronary Plaque Is Associated With Adventitial Vasa Vasorum and Local Inflammation in Adjacent Epicardial Adipose Tissue in Fresh Cadavers. *Circ J*, 2020;84:769-775.
3. COMMANDEUR F, GOELLER M, RAZIPOUR A *et al.* Fully Automated CT Quantification of Epicardial Adipose Tissue by Deep Learning: A Multicenter Study. *Radiol Artif Intell*, 2019; 1: e190045.
4. TZOLOS E, McELHINNEY P, WILLIAMS MC *et al.* Repeatability of quantitative pericoronary adipose tissue attenuation and coronary plaque burden from coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020;S1934-5925.
5. MARWAN M, KOENIG S, SCHREIBER K *et al.* Quantification of epicardial adipose tissue by cardiac CT: Influence of acquisition parameters and contrast enhancement. *Eur J Radiol*, 2019;121:108732.
6. ANTONOPOULOS AS, SANNA F, SABHARWAL N *et al.* Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*, 2017;9:eaal2658.
7. MILANESE G, SILVA M, LEDDA RE *et al.* Validity of epicardial fat volume as biomarker of coronary artery disease in symptomatic individuals: Results from the ALTER-BIO registry. *Int J Cardiol*, 2020;314:20-24.
8. NERLEKAR N, THAKUR U, LIN A *et al.* The Natural history of Epicardial Adipose Tissue Volume and Attenuation: A long-term prospective cohort follow-up study. *Sci Rep*, 2020;10:7109.
9. EISENBERG E, McELHINNEY PA, COMMANDEUR F *et al.* Deep Learning-Based Quantification of Epicardial Adipose Tissue Volume and Attenuation Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Asymptomatic Subjects. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020;13:e009829.
10. NAPPI C, PONSIGLIONE A, ACAMPA W *et al.* Relationship between epicardial adipose tissue and coronary vascular function in patients with suspected coronary artery disease and normal myocardial perfusion imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019;20:1379-1387.
11. JO EA, CHO KI, PARK JJ *et al.* Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Epicardial Fat Thickness and Endothelial Function in Hypertensive Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020;18:96-102.
12. TORKIAN P, LANGROUDI TF, NEGARESTANI AM *et al.* A new approach to cardiac fat volume assessment and the correlation with coronary artery calcification. *Rom J Intern Med*, 2020;58:81-91.
13. KITAGAWA T, NAKAMOTO Y, FUJII Y *et al.* Relationship Between Coronary Arterial 18 F-sodium Fluoride Uptake and Epicardial Adipose Tissue Analyzed Using Computed Tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020;47:1746-1756.
14. GOELLER M, ACHENBACH S, CADET S *et al.* Pericoronary Adipose Tissue Computed Tomography Attenuation and High-Risk Plaque Characteristics in Acute Coronary Syndrome Compared With Stable Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiol*, 2018;3:858-863.
15. HOSHINO M, YANG S, SUGIYAMA T *et al.* Peri-coronary inflammation is associated with findings on coronary computed tomography angiography and fractional flow reserve. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020;S1934-5925(19)30733-6.
16. NOMURA CH, ASSUNCAO AN, GUIMARÃES PO *et al.* Association between perivascular inflammation and downstream myocardial perfusion in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging*, 2020;21:599-605.
17. OIKONOMOU EK, MARWAN M, DESAI MY *et al.* Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*, 2018;392:929-939.

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

I Revues générales

Tabac chauffé : un nouveau leurre de l'industrie du tabac

RÉSUMÉ : Le tabac chauffé est un produit du tabac dont les émissions recueillies dans les machines à fumer contiennent des concentrations moindres de substances cancérigènes, mutagènes et génotoxiques par rapport aux cigarettes classiques. Cependant, à ce jour, une réduction des risques pour le consommateur n'est en rien démontrée.

Le tabac chauffé, contrairement aux produits de la vape, est un produit nuisible à la santé, conçu pour favoriser l'inoculation et le maintien de la dépendance tabagique, une maladie chronique mortelle dans 50 % des cas. Le principal danger n'est pas lié au produit, qui n'est pas suspecté d'être plus toxique que la cigarette, mais à sa commercialisation très agressive. Le tabac chauffé est un leurre de l'industrie du tabac pensé et créé pour entretenir la consommation du tabac fumé, en jouant en particulier sur la confusion avec la vape.



B. DAUTZENBERG

Professeur honoraire Sorbonne Université, ancien pneumologue APHP tabacologue (Institut Arthur Vernes et Hôpital Pitié-Salpêtrière), PARIS.

Le tabac chauffé est une invention de la fin du xx^e siècle. Les premiers dispositifs fonctionnaient avec un axe de charbon introduit dans la cigarette, lequel était allumé avec une allumette ou un briquet et chauffait le tabac, comme cela se fait encore avec les chichas. C'est le charbon de bois qui, en brûlant, chauffe le tabac à travers une pellicule d'aluminium. La quinzaine de produits développés a fait l'objet de quelques commercialisations locales, mais ces produits libéraient souvent plus de monoxyde de carbone (CO) et de particules fines que les cigarettes traditionnelles, et surtout ils ne plaisaient pas aux fumeurs. Malgré les milliards investis par les cigarettiers, ils ont donc été abandonnés [1, 2].

Au début du xx^e siècle, avec la détérioration de l'image de la cigarette et la baisse de la consommation de tabac dans de nombreux pays, les cigarettiers ont retravaillé le produit et proposé un chauffage électrique [3]. Le tabac est chauffé selon le même principe que

celui utilisé depuis des années par certains consommateurs de cannabis, afin d'inhaler moins de fumée en remplaçant les joints de cannabis faits avec du tabac par la consommation de cannabis chauffé grâce à des vaporisateurs de type Vulcano. Des dispositifs de chauffe de tabac miniaturisés, ressemblant vaguement à des cigarettes, ont été conçus par les cigarettiers qui recherchaient désespérément des produits moins taxés [4] leur permettant d'augmenter leurs marges commerciales [3], autrement dit des produits leur permettant de contourner les législations mises en place par les États pour lutter contre les dégâts sanitaires et environnementaux de la cigarette.

■ Les produits et les émissions

1. Les produits

Les tabacs chauffés électriquement commercialisés actuellement comprennent tous un dispositif de chauffe ayant un

nom différent de celui des tabacs utilisés dans ces dispositifs. En France, les 3 dispositifs commercialisés [1] sont la Ploom, la Glo et l'Iqos, chacun utilisant une préparation spécifique de tabac (Vapodes, Neostiks et Heets respectivement) (**tableau I**).

>>> **La Ploom du cigarettier Japan Tobacco International** a été commercialisée en 2014, elle chauffe moins que les autres (180 °C), n'a pas de combustion, mais les utilisateurs ne l'aiment pas et c'est un flop commercial.

>>> **La Glo de British American Tobacco (BAT)** a été enregistrée en France en 2018, elle chauffe le tabac à 250 °C et ne fait pas l'objet d'une grande promotion en France.

>>> **L'Iqos, produit phare de Philip Morris International (PMI)**, est très fortement promu en France depuis 2018. C'est le produit qui chauffe le plus (340 °C). Il fait l'objet d'un lobbying et d'une promotion mondiale intenses.

Ces tabacs chauffés ne peuvent être utilisés avec des tabacs naturels ordinaires. En effet, les tabacs utilisés sont fortement travaillés (dans leur forme définitive, ils prennent l'aspect de paillettes ou de poudre).

Des dispositifs permettent d'en modifier le goût et d'améliorer le passage de la nicotine et des arômes à des températures plus basses que les cigarettes classiques. Les produits qui ont une forme de minicigarette ont un filtre spécifique.

Le tabac chauffé est un produit conçu pour créer [5] et maintenir la dépendance à la nicotine [6]. Les cigarettiers savent depuis des années que la nicotine est très addictive lorsqu'elle est délivrée au cerveau en pics brutaux : en effet, il existe lors de ces shoots de nicotine un phénomène d'*upregulation* qui fait que chaque prise de tabac fumé désensibilise les récepteurs nicotiques et en multiplie le nombre, renforçant ainsi le besoin de fumer. À l'inverse, la délivrance régulière de nicotine par patch, substitut nicotinique oral ou cigarette électronique, ne provoque que peu ou pas de pic de nicotine et n'entraîne pas ou peu de phénomène d'*upregulation*.

Ainsi, un usage exclusif du tabac non fumé (substitution nicotinique ou cigarette électronique) est associé à une régression de la dépendance nicotinique chez le fumeur de cigarettes fortement dépendant. Les dispositifs de tabac chauffé ont été spécifiquement conçus pour obliger le consommateur à prendre sa dose de nicotine durant un court laps

de temps (6 minutes maximum pour la Glo et l'Iqos) avant de s'éteindre (**tableau I**). L'obligation, voulue par les concepteurs, de délivrer la nicotine de façon brutale sur une période courte est clairement un choix visant à stimuler l'addiction à la nicotine et à inciter le fumeur à reprendre 45 minutes ou 1 heure plus tard du tabac chauffé ou des cigarettes classiques.

2. Les émissions

De très nombreuses études comparent les émissions des tabacs chauffés aux émissions des cigarettes classiques dans des machines à fumer réglées en fumage ordinaire selon la norme ISO 3308 [7] ou en fumage "intensif" [1, 8]. Toutes ces études montrent que les émissions des tabacs chauffés contiennent moins de substances toxiques que la cigarette classique de référence, comme il avait été montré il y a 50 ans que les émissions des cigarettes blondes à filtre, dans les machines à fumer réglées selon la norme ISO 3801 [9], produisaient beaucoup moins de toxiques que les cigarettes brunes. Le problème clairement dénoncé depuis est que, d'une part, ces tests en machine étaient choisis pour favoriser les cigarettes à filtre perforé et, d'autre part, que le fumeur adapte sa façon de fumer, en particulier à la dose

Nom du dispositif	Ploom	Glo	Iqos
Produit			
Cigarettier le commercialisant	Japan Tobacco (JTI)	British American Tobacco (BAT)	Philip Morris International (PMI)
Nom du tabac associé	Vapodes	Neostiks	Heets
Température de chauffe	180 °C	250 °C	340 °C
Statut juridique pour la taxation du tabac associé en France	Nouveau produit du tabac non fumé	Nouveau produit du tabac non fumé	Nouveau produit du tabac non fumé
Nombre de bouffées	10	8 à 11	8 à 14
Temps max avant extinction	10 min	6 min	6 min

Tableau I : Les trois produits du tabac chauffé commercialisés en France et leurs principales caractéristiques.

Revue générale

de nicotine délivrée, et augmente la prise de fumée quand la dose de nicotine est insuffisante.

Pour les cigarettes blondes à filtre et les cigarettes brunes, il est désormais clairement démontré que les deux types de cigarettes tuent autant. Pour les tabacs chauffés, aucune donnée clinique ne permet à ce jour de conclure à une réduction de risque qui n'est donc qu'une hypothèse. Cette hypothèse pourrait de plus se révéler une nouvelle fois fautive. En outre, la délivrance plus faible de nicotine devrait conduire les utilisateurs à tirer davantage sur les produits chauffés.

L'utilisation mixte de cigarettes classiques et de tabac chauffé, qui est le mode de consommation le plus répandu [10], ne laisse attendre aucun bénéfice pour la santé. Aucune donnée ne permet de suspecter que l'utilisation des tabacs chauffés est plus toxique que le fait de fumer des cigarettes classiques [1]. Si le tabac chauffé peut être choisi par certains fumeurs, jamais il ne sera recommandé par un médecin dans l'optique de réduire les risques. Le tabac chauffé n'est en rien un produit de sortie du tabac, contrairement aux substituts nicotiques et aux cigarettes électroniques, car il est addictif et produit des fumées toxiques.

Pour promouvoir ses produits, l'industrie du tabac verrouille sa communication. Elle utilise certains mots pour semer la confusion chez les utilisateurs et les décideurs afin de protéger son

marché. Ainsi, le terme "goudron" n'est jamais employé et, pendant longtemps, les cigarettiers ont affirmé que le tabac chauffé ne produisait pas de fumée ! En effet, l'industrie du tabac n'appelle pas "goudron" la masse importante de particules solides recueillies sur filtre Cambridge au cours des tests du tabac chauffé en machine à fumer, mais NFDPM ou *Nicotine Free Dry Particule Mater* [1]. Un changement de nom qui ne modifie en rien la teneur en particules solides issues de la fumée du tabac chauffé inhalée par l'utilisateur, mais qui témoigne de la volonté de l'industrie du tabac d'utiliser pour le tabac chauffé des mots qui rassurent les consommateurs et les décideurs, ou dans le cas présent un sigle incompréhensible donc non utilisé. On ne peut que regretter le fait que certaines autorités renoncent à leur faire utiliser les mêmes mots que pour les autres tabacs fumés.

De même, les émissions du tabac chauffé sont des fumées, car elles contiennent des gaz, des gouttelettes mais aussi des particules solides [11]. Une parfaite définition de la fumée qui explique que les cigarettiers ont renoncé à qualifier leurs produits de "non fumés" et à les enregistrer pour la taxation en France comme "autres produits du tabac fumé". Il est regrettable que certains pays européens ne reconnaissent pas le tabac chauffé comme un produit de tabac fumé et le laissent sans taxation, ou avec une taxation minimale. Cette très grande disparité de la taxation en Europe recoupe la carte de l'influence des lobbies dans chaque pays.

La promotion du produit

Le principal risque sanitaire des tabacs chauffés provient principalement de leur promotion intense [3]. Or, cette promotion du tabac contourne ou viole les réglementations qui ont pour but d'éviter le désastre sanitaire engendré par les produits du tabac.

La confusion organisée entre tabac chauffé et cigarette électronique

Le tabac chauffé n'a rien à voir avec la cigarette électronique (**tableau II**). Les émissions de la cigarette électronique sont des gouttelettes qui ont la même composition que les e-liquides introduits dans la cigarette électronique ; il ne s'agit pas des produits de décomposition thermique du tabac comme avec le tabac chauffé ou les cigarettes classiques. Mais, surtout, les cigarettes électroniques, comme les substituts nicotiques, apportent un taux régulier de nicotine qui soulage le manque mais n'entraîne pas d'addiction, alors que le tabac chauffé produit des pics de nicotine.

Deux études consommateurs [10, 12] confirment que le tabac chauffé est un produit d'entrée et de maintien en tabagisme alors que la cigarette électronique n'est pas utilisée par les non-fumeurs mais plutôt choisie pour sortir du tabac. Ces deux études épidémiologiques ont été conduites dans deux pays où la promotion a été intense : le Japon et l'Italie. Le tabac chauffé apparaît plus souvent comme étant un produit d'entrée en tabagisme : les personnes qui essaient

	Cigarette	Tabac chauffé	Vape	Substituts nicotiques
Produit fumé	Oui	Oui	Non	Non
Production CO	+++++	+	0	Non
Pic de nicotine (addictif)	+++++	+++++	±	± (si oral)
Nitrosamines	+++++	++++	< 0,5 % de cig	< 0,5 % de cig
Goudrons	+++++	++++ (NFDPM)	Non	Non
Risque environnemental	+++++	+++++	+	Non
Délivrance nicotine	+++++	++++	++++	++++

Tableau II : Comparaison cigarette/tabac chauffé/cigarette électronique.

POINTS FORTS

- Le tabac chauffé est un produit du tabac fumé.
- Le tabac chauffé n'a rien à voir avec l'e-cigarette (vapoteuse), si ce n'est la présentation.
- Le tabac chauffé crée et maintient l'addiction et la dépendance tabagique.
- La réduction des émissions est prouvée, mais pas la réduction du risque pour le consommateur.
- Le tabac chauffé est un outil de propagande et de contournement des législations pour maintenir la dépendance tabagique et les profits de l'industrie du tabac.

le tabac chauffé sont souvent, dans ces études, des non-fumeurs (20 % et 41 %). Plus de la moitié utilise à la fois les cigarettes classiques et les tabacs chauffés (67 % et 48 % respectivement). Seuls 11 % et 7 % des utilisateurs ont quitté la cigarette classique avec le tabac chauffé.

La Fondation pour un monde sans fumée (Foundation for a Smoke-Free World), financée à hauteur d'un milliard de dollars par Philip Morris International [13] pour faire la promotion d'un monde sans fumée, a toutes les caractéristiques d'un office de promotion de l'Iqos *via* la promotion de la réduction des risques. Il est choquant d'observer qu'un ancien directeur de la lutte contre le tabac à l'OMS ait accepté de diriger cette fondation. On ne peut donc que conseiller de ne jamais suivre les conseils de ladite fondation. On lira cependant avec amusement, sur leur site internet [13], la manière dont ils accusent la cigarette classique de tous les maux pour la santé des fumeurs...

de fumeurs pas an selon l'OMS et qui va probablement en tuer 1 milliard au XXI^e siècle si rien n'est fait. Ce produit est conçu pour être addictif, obligeant l'utilisateur à prendre sa dose de nicotine sur un court laps de temps. Même si ce nouveau produit émet moins de fumée que la cigarette classique dans les machines à fumer, la réduction du risque n'est pas prouvée à ce jour. Il bénéficie toutefois d'une absence de taxation ou d'une taxation réduite selon les pays, ce qui multiplie par 2 à 5 les bénéfices de l'industrie sur chaque produit vendu. Il est vendu, selon les déclarations même de son dirigeant, afin que le tabagisme et les cigarettiers continuent à prospérer. Tout médecin doit déconseiller les produits du tabac chauffé, comme il déconseille les cigarettes. De même, il doit lutter contre la confusion volontairement entretenue par l'industrie du tabac visant à assimiler ce produit à la cigarette électronique et donc à un produit de réduction des risques.

Conclusion

Le tabac chauffé est un nouveau produit du tabac développé par l'industrie du tabac pour combattre le désamour des populations pour la cigarette, un produit qui tue actuellement 8 millions

know. *Tob Control*, 2018;27(Suppl 1): s7-s8.

3. MAX WB, SUNG HY, LIGHTWOOD J *et al.* Modelling the impact of a new tobacco product: review of Philip Morris International's Population Health Impact Model as applied to the IQOS heated tobacco product. *Tob Control*, 2018;27(Suppl 1):s82-s86.
4. LIBER AC. Heated tobacco products and combusted cigarettes: comparing global prices and taxes. *Tob Control*, 2019;28:689-691.
5. MCKELVEY K, POPOVA L, KIM M *et al.* Heated tobacco products likely appeal to adolescents and young adults. *Tob Control*, 2018;27(Suppl 1):s41-s47.
6. BIALOUS SA, GLANTZ SA. Heated tobacco products: another tobacco industry global strategy to slow progress in tobacco control. *Tob Control*, 2018;27(Suppl 1):s111-s117.
7. AUER R, CONCHA-LOZANO N, JACOT-SADOWSKI I *et al.* Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med*, 2017;177:1050-1052.
8. FARSALINOS KE, YANNOVITS N, SARRI T *et al.* Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette. *Addiction*, 2018; 113: 2099-2106.
9. INC. Test émission des cigarettes. *60 Millions de consommateurs*, 1999; 331:28-37.
10. TABUCHI T, GALLUS S, SHINOZAKI T *et al.* Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tob Control*, 2018;27:e25-e33.
11. GAPONNETTO P, MAGLIA M, PROSPERINI G *et al.* Carbon monoxide levels after inhalation from new generation heated tobacco products. *Respir Res*, 2018;19:164.
12. LIU X, LUGO A, SPIZZICHINO L *et al.* Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control*, 2019;28:113-114.
13. Fondation pour un monde sans fumée: <https://www.smokefreeworld.org>

BIBLIOGRAPHIE

1. DAUTZENBERG B, DAUTZENBERG MD. Analyse systématique de la littérature scientifique sur le tabac chauffé. *Rev Mal Respir*, 2019;36:82-103.
2. STEPANOV I, WOODWARD A. Heated tobacco products: things we do and do not

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

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comprendre le principe de la “courbe ROC” comme outil. Applications pratiques de cette méthode dans les études



T. PEZEL

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

La fameuse “courbe ROC”... Cet outil statistique historique est toujours un grand incontournable des études pronostiques et diagnostiques qui permet d'évaluer la valeur pronostique d'un nouveau marqueur ou la performance diagnostique d'un nouveau test. Cependant, son principe et les détails de son interprétation restent parfois flous pour de nombreux cliniciens. De plus, ses différentes applications en pratique sont souvent plus étendues qu'on ne l'imagine. Pour toutes ces raisons, nous allons revenir dans cet article sur les grands enjeux de cette figure.

■ Principe

L'analyse de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) est un outil statistique permettant d'évaluer la performance d'un marqueur exprimé sous la forme d'une variable continue (D-dimères, troponine, FEVG...) à prédire la survenue d'un événement. En d'autres termes, la courbe ROC est capable de déterminer dans quelle mesure un marqueur est capable de faire la distinction entre les patients qui vont présenter l'événement et les patients qui ne le présenteront pas.

Cet outil peut être utilisé dans deux types d'études bien différents :

– soit dans une **étude diagnostique** : pour évaluer la **performance diagnostique** d'un nouveau test par rapport à un test de référence pour le diagnostic d'une maladie. L'exemple serait celui d'une étude

évaluant la performance diagnostique des D-dimères, comparée à celle de l'angiographe, dans le diagnostic d'embolie pulmonaire ;

– soit dans une **étude pronostique** : afin d'évaluer la **valeur pronostique** d'un marqueur pour prédire la survenue d'une complication. L'exemple serait celui d'une étude évaluant la valeur pronostique de la FEVG pour prédire la mortalité chez des patients au décours d'une infection à COVID-19.

■ Courbe ROC pour évaluer la performance globale d'un marqueur

La première fonction de la courbe ROC est d'évaluer la **capacité discriminante globale du marqueur étudié** dans la prédiction de l'événement étudié. Pour ce faire, on calcule l'**aire sous la courbe**

ROC (*Area Under the Curve*, AUC), mesure directe de la performance globale du marqueur.

Pour interpréter la valeur de l'AUC, il est important de savoir qu'une valeur d'AUC à 0,50 sera la pire performance possible. En effet, une courbe superposable à la diagonale (donc avec une AUC de 0,50) ne fait pas mieux que le hasard ! À l'inverse, plus l'AUC tend vers 1, plus le marqueur étudié est performant.

Nous pouvons retenir ensemble qu'une valeur d'AUC > 0,70 traduira une performance globale du marqueur satisfaisante. Cependant, il est fréquent de réaliser plusieurs courbes ROC afin de comparer la performance de différents marqueurs entre eux.

Courbe ROC pour identifier le "seuil optimal" à utiliser en pratique pour un marqueur

Nous venons de voir que la courbe ROC permettait d'évaluer la performance globale d'un marqueur exprimé sous la

forme d'une variable continue. Ainsi, en reprenant l'exemple des D-dimères pour le diagnostic d'embolie pulmonaire, nous avons vu comment montrer que "plus la valeur des D-dimères est élevée, plus le diagnostic d'embolie pulmonaire est probable".

Cependant, nous devons aller plus loin en proposant un seuil diagnostique sur les D-dimères. En effet, puisque la médecine est binaire ("On pose ou non le diagnostic d'une maladie, on traite ou l'on ne traite pas un patient" ...), il est capital de proposer un "seuil optimal de décision" (*best cut-off*) pour ce type de variable. Ainsi, en reprenant l'exemple des D-dimères pour le diagnostic d'embolie pulmonaire, ce que l'on attend, c'est l'identification d'un seuil diagnostique de D-dimères au-dessus duquel le diagnostic d'embolie pulmonaire sera retenu.

Là encore, la courbe ROC joue un rôle clé en utilisant le principe de l'indice de Youden, lequel permet d'identifier le seuil optimal de décision comme le point d'inflexion de la courbe. Autrement dit, le point le plus près de l'angle supérieur

gauche, et donc le plus éloigné de la diagonale (allant du point $Se = 1$ au point $1 - Sp = 1$) (fig. 1).

Limites de courbe ROC : rapport au temps de suivi

Le modèle mathématique classique de l'analyse de la courbe ROC considère le statut de survenue de l'événement étudié (maladie/complication) à un instant t fixé pour tous les patients. Par exemple, lorsqu'on réalise une courbe ROC classique à 5 ans, on compare les patients ayant réalisé l'événement aux patients n'ayant pas réalisé l'événement au bout de 5 ans. Ainsi, on ne tient absolument pas compte du moment auquel intervient réellement l'événement étudié ! En effet, les patients qui ne présentaient aucun événement auparavant peuvent développer l'événement plus tard (après 5 ans dans l'exemple) en raison d'un suivi plus long de l'étude. De plus, la courbe ROC considère la valeur du marqueur étudié uniquement au début de l'étude (valeur de base) pour tous les patients. Or, la valeur de ce mar-

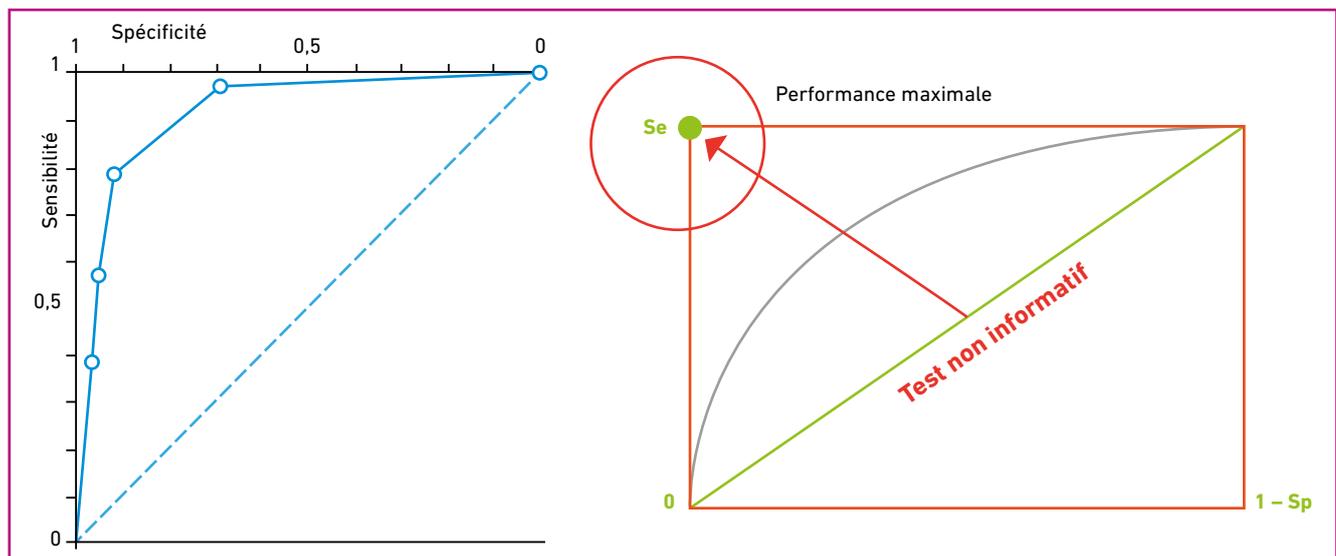


Fig. 1 : Principe d'identification du seuil optimal de décision d'un marqueur à l'aide de la courbe ROC (d'après Pezel, éditions Estem-Vuibert, 2020). **Figure de gauche :** exemple de courbe ROC avec différentes valeurs de sensibilité et spécificité en fonction de différentes valeurs de seuil choisies pour le marqueur étudié (ronds bleus). On note, en regardant les valeurs des axes, que plus le seuil choisi est haut sur la courbe, plus sa sensibilité sera bonne. De façon analogue, plus le seuil choisi est à gauche sur la courbe, plus sa spécificité sera bonne. **Figure de droite :** modélisation du point d'inflexion de la courbe correspondant au seuil (rond vert) situé le plus en haut et le plus à gauche car il présentera le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité.

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

queur peut également évoluer par rapport à la valeur de base pendant le suivi.

Nous venons d'évoquer la **principale limite de la courbe ROC classique, car elle ne permet pas une analyse temps-dépendante** qui accepte d'intégrer le temps dans le résultat de l'étude, comme nous avons l'habitude de le faire dans les analyses de survie par exemple. Pour une étude diagnostique comparant un nouveau test (*D-dimères*) à un test de référence (*angioscanner thoracique*) pour le diagnostic d'une maladie (*embolie pulmonaire*), cette limite est acceptable car, très souvent, nouveau test et test de référence sont réalisés à très peu de temps d'intervalle (le même jour). À l'opposé, lorsque la courbe ROC est utilisée dans les études pronostiques pour prédire la survenue d'un événement après plusieurs années, cette limite est majeure.

Ainsi, il est capital pour nous de retenir cette limite alors même que la grande majorité des études encore publiées aujourd'hui utilisent toujours cette approche classique de la courbe ROC en ignorant la dépendance temporelle du statut de l'événement ou du marqueur étudié.

Plus récemment, d'autres approches ont été développées comme, par exemple, la "**courbe ROC en fonction du temps**" (*time-dependant ROC curve*) permettant de prendre en compte le temps de suivi dans l'analyse pour des mesures répétées du même marqueur. Ainsi, le principe sera de représenter plusieurs courbes ROC en fonction du moment de mesure par rapport à l'événement étudié (**fig. 2**).

Chaque courbe ROC traduit la performance d'un même marqueur pour prédire la mortalité mais à différents moments de mesure de ce marqueur. Ainsi, les courbes rouge, bleue, verte

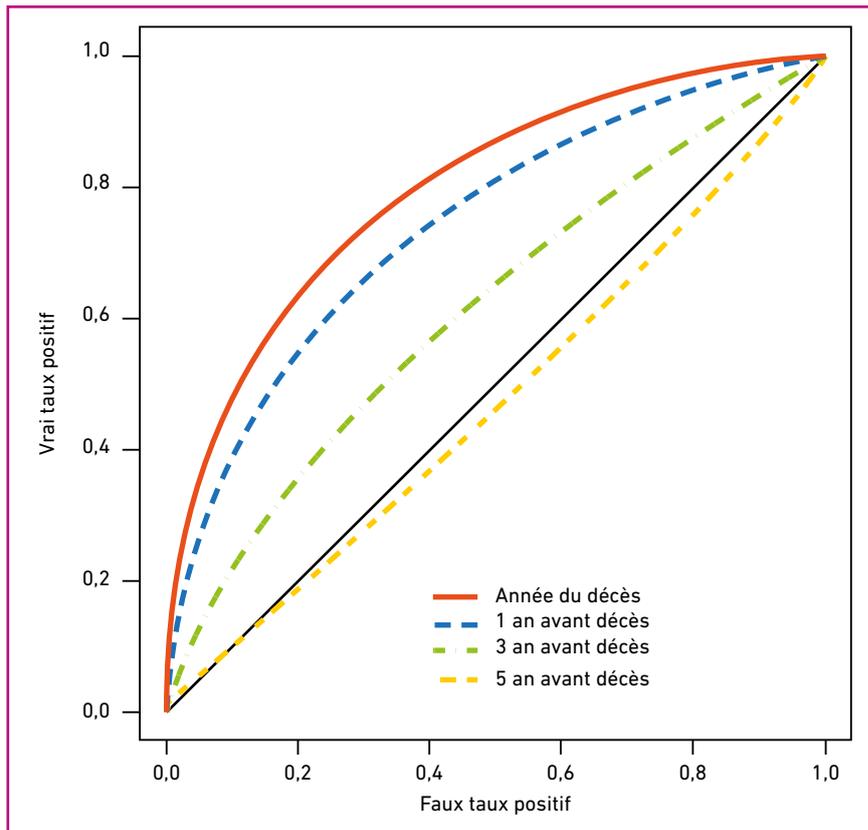


Fig. 2 : Exemple de courbes ROC temps-dépendantes pour évaluer des mesures répétées du même marqueur en fonction du temps (d'après Kamarudin et al. *BMC Medical Research Methodology*, 2017).

et jaune correspondent respectivement à la performance du marqueur mesuré dans l'année, à 1 an, à 3 ans et à 5 ans avant la mort du patient. On note ici que plus la valeur du marqueur est mesurée à proximité de la mort du patient, plus son aire sous la courbe (AUC) est importante, traduisant une meilleure performance diagnostique.

Conclusion

Comme nous venons de le voir ensemble, la courbe ROC est un outil très puissant pour évaluer la performance d'un marqueur/test diagnostique exprimé sous la forme d'une variable continue. De plus, en vue de son utilisation en routine cli-

nique, la courbe ROC sera également utile pour déterminer le meilleur seuil à utiliser en pratique clinique.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine. *Phys Med Biol*, 2018;63:107TR01.
- KAMARUDIN AN, COX T, KOLAMUNNAGE-DONAR. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications. *BMC Med Res Methodol*, 2017;17:53.
- PEZEL T. *Réussite à la lecture critique d'article scientifique*. Paris, ed. Estem-Vuibert, Septembre 2020 ; 5^e édition.

réalités CARDIOLOGIQUES



ABONNEZ-VOUS

et recevez la revue
chez vous

FEUILLETER LA REVUE >

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

Éditorial L'insuffisance cardiaque demain

Par M. Gallnier

DOSSIER : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DEMAIN

NUMÉRO THÉMATIQUE - COVID-19

De la contagiosité à la valeur prédictive positive. Quelques rappels et leurs implications pratiques

Le parcours d'un cas de myocardite cardiaque : le point de vue du cardiologue libéral

Les nouvelles réalités cardiaques : une réalité en France

BILLET DU MOIS



14 OCTOBRE 2020

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

Au terme du congrès de la Société européenne de cardiologie et après les présentations des résultats des études EMPEROR-Reduced et DAPA-CKD, il ne fait plus de doute que des traitements initialement développés pour diminuer la glycémie chez des diabétiques de type 2, sont des traitements majeurs en thérapeutique y compris chez les non-diabétiques. Ainsi, ces deux études ont démontré que deux gliflozines différentes améliorent respectivement, pour l'une, l'empagliflozine, le pronostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, et, pour



23 JUIN 2020

Tout est prêt pour un déconfinement le 11 mai. Il ne reste plus qu'à fixer la date.



11 MAI 2020

Sur l'hydroxychloroquine dans les maladies dues au coronavirus



16 AVRIL 2020

30 ans de cardiologie, 30 ans de Réalités Cardiologiques (épisode 3: le LDL reprend ses droits et les complotistes font ce qu'ils savent faire le mieux...)



10 MARS 2020

30 ans de cardiologie, 30 ans de Réalités Cardiologiques (épisode 2, la saga des statines)

LES COURS de Réalités Cardiologiques

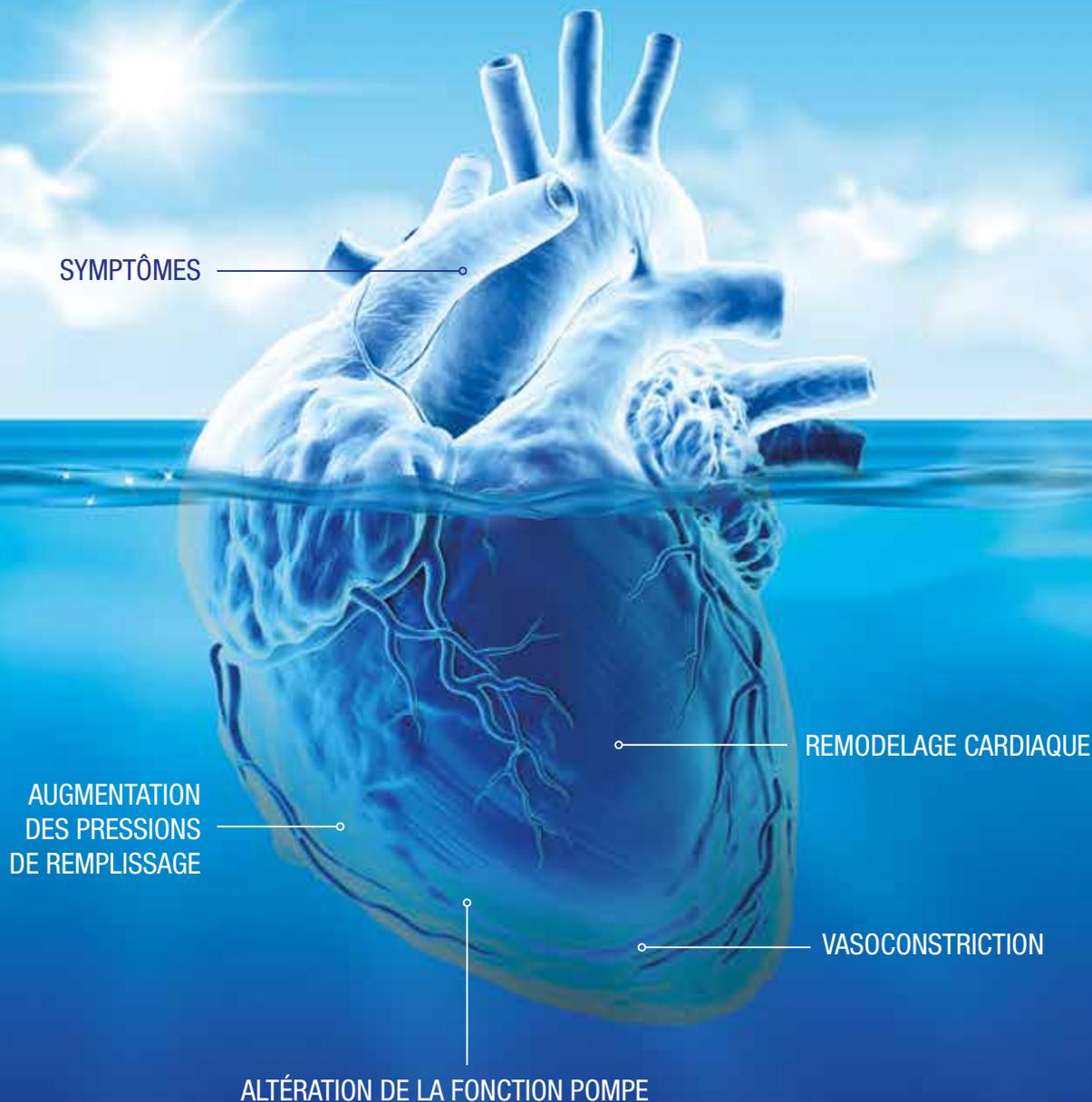
ARCHIVES NUMÉROS >



LES ÉDITIONS SPÉCIALES >

+ riche + interactif + proche de vous

Insuffisance Cardiaque, aller au-delà des apparences



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

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