

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

3 JUIN 2020

696

CARDIOLOGIE

AU CŒUR DU COVID-19

Myocardite en 2020

Syndrome coronarien chronique:
indication à la revascularisation

Dysfonction sinusale, syndromes
de Brugada et du QT long chez un
même patient

Dissection coronaire spontanée:
primum nihil nocere

Stimulation du faisceau de His

Cardiotoxicité des inhibiteurs de points
de contrôle immunitaire

Réhabilitation: indispensable pour
les survivants d'un COVID-19 sévère

Volume 16, 1129-1180
ISSN 1660-9379

M.H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



LA MISSION CONTINUE.



Montrez vous aussi votre détermination dans la bataille contre l'insuffisance cardiaque systolique.
Votre allié se nomme ENTRESTO®.

1. Seferovic, P.M., et al., Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail, 2019.

Entresto® C: Comprimés pelliculés de 50 mg, 100 mg et 200 mg du complexe sodique sacubitril/valsartan. Entresto est indiqué pour réduire le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque systolique (classe NYHA [New York Heart Association] II-IV, FEVG \leq 40%). Entresto est administré en étant associé, de manière appropriée, avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque (par ex. bêta-bloquants, diurétiques et antagonistes des minéralocorticoïdes) au lieu d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA. **P:** Dose initiale – 100 mg 2x par jour ou 50 mg 2x par jour; chez les patients qui ne sont pas traités ou qui sont traités avec une dose faible d'inhibiteur de l'ECA ou d'ARA, patients avec insuffisance rénale sévère (DFGe $<$ 30 ml/minute/1,73 m²) ou insuffisance hépatique modérée (classification Child-Pugh B). Doubler la dose toutes les 2-4 semaines jusqu'à une dose cible de 200 mg 2x par jour. Traitement au plus tôt 36 heures après arrêt d'un inhibiteur de l'ECA. Ne peut pas être utilisé avec un ARA. En cas de problèmes de tolérance, il est recommandé d'ajuster la posologie des médicaments concomitants, de réduire temporairement la dose d'Entresto ou d'arrêter celui-ci. Utilisation non étudiée en cas de tension artérielle systolique $<$ 100 mmHg, insuffisance hépatique sévère (classification Child-Pugh C), enfants et adolescents. **CI:** Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA. Antécédent connu d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par inhibiteur de l'ECA ou ARA. Angio-œdème héréditaire. Utilisation simultanée de médicaments contenant un aiskirène chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (DFG $<$ 60 ml/min/1,73 m²). Insuffisance rénale sévère avec DFGe $<$ 10 ml/min/1,73 m². Grossesse. **PE:** Double blocage du SRAA. **Hypotension artérielle** – surveiller la tension artérielle lors de l'initiation du traitement ou pendant un ajustement posologique. En cas d'hypotension, il est recommandé de réduire temporairement la dose ou de suspendre temporairement Entresto ainsi que d'adapter la dose du diurétique, de l'hypotenseur et de traiter les autres causes d'hypotension. Corriger une déplétion sodique et/ou volémique avant le traitement. **Insuffisance rénale. Hyperkaliémie** – utiliser avec prudence les médicaments augmentant le taux de potassium. Recommander une surveillance de la kaliémie. **Angio-œdèmes** – En cas d'angio-œdème, arrêter immédiatement Entresto, instaurer un traitement approprié et une surveillance. Un angio-œdème accompagné d'un œdème pharyngé peut entraîner la mort. Si la langue, la glotte ou le pharynx sont impliqués, instaurer immédiatement un traitement adéquat, par exemple par solution d'épinéphrine/adrenaline sous-cutanée et/ou des mesures pour maintenir ouvertes les voies respiratoires. **Patients avec une sténose de l'artère rénale** – recommander une surveillance de la fonction rénale. **Biomarqueurs** – Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients traités par Entresto. **IA:** Inhibiteurs de l'ECA; Aiskirène, ARA; transporteurs OATP1B1 et OATP1B3; Sildénafil. Diurétiques d'épargne potassique, antagonistes de minéralocorticoïde, suppléments de potassium ou substitut potassique du sel; anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2); Lithium; Inhibiteurs de OATP1B1, OATP1B3, et OAT3, OAT1 ou MRP2. **EI:** Très fréquent: hyperkaliémie, hypotension, fonction rénale limitée. **Fréquent:** anémie, hypokaliémie, hypoglycémie, étourdissements, céphalées, vertiges, syncope, hypotension orthostatique, toux, diarrhée, nausées, défaillance rénale (insuffisance rénale, défaillance rénale aiguë), fatigue, asthénie. **Occasionnel:** vertige orthostatique, angio-œdèmes, prurit, éruption cutanée, hypersensibilité (y compris anaphylaxie). **P:** Entresto 50 mg. Emballages de 28 et 56 comprimés pelliculés. Entresto 100 mg et Entresto 200 mg. Emballages de 56 et 168 comprimés pelliculés. Catégorie de vente: B. D'autres informations sont disponibles à l'adresse www.swissmedinfo.ch. Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tél. 041 763 71 11. V4 mai 2018

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

3 juin 2020

696

ÉDITORIAL

1131 Au cœur du Covid-19. *F. Mach et O. Muller*

CARDIOLOGIE

1133 La myocardite en 2020. *V. Valiton, D. Carballo, J. D. Seebach et P. Meyer*

1140 Syndrome coronarien chronique (angor stable): indication à la revascularisation en 2020 et dernières évidences. *M. Pagnoni, D. Meier, S. Fournier et O. Muller*

1148 Dysfonction sinusale, syndrome de Brugada et syndrome du QT long chez un même patient. Quand la génétique y perd son latin. *A. P. Porretta, É. Davoine, A. Superti-Furga, Z. A. Bhuiyan, G. Domenichini, C. Herrera Siklody, P. Pascale, C. Haddad, J. Schläpfer et É. Pruvot*

1153 Dissection coronaire spontanée: *primum nihil nocere*. *A. Carcaterra, J. F. Iglesias, S. Noble, M. Cimci, M. Roffi, F. Mach et S. Degrauwe*

1159 Stimulation du faisceau de His: exploitation de la conduction intrinsèque. *E. Bakelants, A. Zweerink et H. Burri*

1165 Cardiotoxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés dans le traitement des cancers. *D. Arangalage, A. G. Pavon, S. Hugelshofer, B. Desgraz, G. Tzimas, J. Delyon, O. Muller, M. Obeid, C. Ribbi, O. Michielin, B. C. Özdemir et P. Monney*

1132 Résumés des articles

1169 QCM d'autoévaluation

COVID-19

1170 La réhabilitation: indispensable pour les survivants d'un COVID-19 sévère. *S. Grácio et S. Koçer*

COVIDWATCH

1178 La parole, source d'aérosols potentiellement infectieux. *P. Francioli*

1179 Le Covid-19 sur le site revmed.ch

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

1174 COVID-19: quelle place, aujourd'hui, pour les tests sérologiques? *J.-Y. Nau*

POINT DE VUE

1176 COVID-19: le futur vaccin, les méchants et les bons sentiments. *J.-Y. Nau*

EN MARGE

1178 Miscellanées coronavirales internationales, narcissiques et martimes. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

1175 **Carte blanche.** Ton omniprésence. *C. Wenger-Bonny*

1176 **Lu pour vous.** Transmission secondaire de SARS-CoV-2: pendant combien de temps un cas symptomatique peut-il transmettre le virus? *F. Jacquério*

TRIBUNE

1180 Étudier les sciences biomédicales depuis chez soi. *T. M. Giusti*

Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Mousse 46 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | www.revmed.ch

ÉDITION

Médecine et Hygiène,
société coopérative;
www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration:
Pr Jean-François Balavoine
Directeur: Dr Bertrand Kiefer

RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints:
Dr Gabrielle de Torrenté de la Jara,
Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Rédacteurs: Marina Casselgn, Michael Balavoine et Stéphanie Gardier

Michael Balavoine et Stéphanie Gardier
Secrétaires de rédaction:
Chantal Lavanchy (resp.),
Joanna Szymanski et Dominique Baud
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
Publicité: Michaela Kirschner (resp.)
et Jeanine Rampon
Tél. publicité: 022 702 93 41
E-mail: pub@medhyg.ch
Responsable web:
Dr Pierre-Alain Plan
E-mail: webmaster@revmed.ch
Préresse:
Frédéric Michiels (resp.),
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS
(version imprimée + internet + iPad)
Tél.: 022 702 93 11
E-mail: abonnement@revmed.ch
Suisse (CHF):
individuel: 195.-;
médecins assistants: 130.-;
étudiants: 75.-;
institutionnel: 268.- par an
(version imprimée)
Etranger (CHF): individuel: 286.-;
médecins assistants et étudiants:
198.-; institutionnel: 349.- par an
Institutions (accès électronique)
en Suisse et à l'étranger: contacter
pub@medhyg.ch

Organe officiel de la Société médicale
de la Suisse romande (www.smsr.ch)
Revue officielle de la Société suisse
de médecine interne générale
La Revue Médicale Suisse bénéficie
d'un soutien de la FMH (Fédération
des médecins suisses)

Indexée dans:
• MEDLINE/PubMed
• EMBASE/Excerpta Medica
• EMCare
• Scopus

Médecine et Hygiène édite aussi
le site de santé grand public:
www.planetesante.ch



Scientific - **U**nits - **R**ecommendations - **F**ormulas

GUIDELINES MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

Philippe FURGER

Collaborateur étroit:
Thierry FUMEAUX

et le SURF-team



SURF MÉD

GUIDELINES
MÉDECINE INTERNE
GÉNÉRALE

- Un livre de référence en médecine interne depuis 20 ans, en collaboration avec plus de 200 médecins

- Basé sur l'évidence médicale

- Compact, convivial, pratique et précis

- Plus de 3800 références (www.investimed.ch)

Disponible en version électronique sur www.SURFmed.co

Auteurs

Philippe Furger
avec la collaboration de Thierry Fumeaux

2019

ISBN : 9783905699425

1562 pages

Éditions D&F GmbH

En retournant ce coupon à
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

Je commande :

..... **ex. de SURF MÉD**

Au prix préférentiel de 160.- au lieu de 169.-

Offre réservée aux abonnés de la Revue Médicale Suisse
Commande en ligne sur boutique.revmed.ch/livre-surfmed
avec le code Surf2019RMS

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail : livres@planetesante.ch
Internet : boutique.revmed.ch / Tél. : +41 22 702 93 11

Au Cœur du Covid-19

Prs FRANÇOIS MACH et OLIVIER MULLER



Articles publiés
sous la direction de

FRANÇOIS MACH

Chef du service
de cardiologie,
HUG, Genève

OLIVIER MULLER

Chef du service
de cardiologie,
CHUV, Lausanne

La pandémie de la maladie à coronavirus (Covid-19) a eu un impact majeur sur la prise en charge des patients souffrant d'une maladie cardiaque. En effet, l'ordonnance 2 du Conseil fédéral a exigé le report de toute consultation ou procédure diagnostique et thérapeutique non urgente, en particulier des angioplasties coronariennes pour des syndromes coronariens chroniques. Par contre, les filières cliniques menant à une angioplastie urgente ont été conservées. Une conséquence très intrigante de l'arrêté du Conseil fédéral a été une diminution importante du nombre de cas d'infarctus aigus du myocarde, une situation similaire à ce qui a été observé en Europe et aux États-Unis, où des mesures identiques à la Suisse ont été mises en place afin de garantir l'approvisionnement de main-d'œuvre et de matériel clinique pour couvrir la première vague de cas Covid-19. Cela a été rapporté dans un premier temps de façon anecdotique, mais depuis a été confirmé dans deux récentes publications qui ont montré une diminution significative de 40% du nombre d'angioplasties primaires (angioplastie pour un infarctus aigu de type STEMI) en Espagne,¹ et de 38% en moyenne dans 9 centres à haut volume d'angioplasties primaires aux États-Unis² durant la phase aiguë de la pandémie comparé à une période de même durée quelques semaines avant la pandémie. Ces chiffres concordent avec les taux observés en Suisse romande, où une diminution de 33% a été enregistrée au CHUV pour les mois de mars et avril comparés à 2017-18-19, et de 39% aux HUG pour la même période de janvier à avril (années 2016-17-18-19 et 2020).

Or, basé sur les observations rapportées lors d'autres événements provoquant un grand stress émotionnel, tels les tremblements de terre³ ou l'éclatement d'une guerre,⁴ on anticipait une incidence plus grande d'infarctus du myocarde durant la phase initiale et aiguë de cette pandémie. D'autre part, les maladies virales telles que la grippe sont connues pour pouvoir engendrer une augmentation de cas d'infarctus du myocarde⁵ tout comme les myopéricardites associées au Covid-19 qui devraient augmenter le nombre de faux positifs d'infarctus du myocarde et donc de coronarographies d'urgence.

Il y a plusieurs hypothèses à cette diminution d'activation de la filière d'angioplastie primaire. La première est que le contexte du confinement a eu un effet protecteur sur l'apparition d'infarctus du myocarde (diminution du stress par exemple). La deuxième hypothèse, qui nous paraît plus probable, est d'un tout autre ordre

puisqu'elle suggère que le nombre d'infarctus pourrait être le même, voire même plus important, mais que la morbidité et la mortalité de l'infarctus du myocarde n'ont pas encore été observées. La raison principale sur laquelle nous basons notre avis est la suivante: la communication qui a été transmise autour de la maladie Covid-19 a été marquée par un message clair de rester chez soi, surtout en présence de symptômes. Or, si se trouve que parmi les symptômes décrits, certains, comme la douleur thoracique, peuvent ressembler à une douleur cardiaque. La peur de venir à l'hôpital et de côtoyer des patients atteints de la maladie Covid-19 a probablement joué un rôle non négligeable sur le délai à se présenter, tout comme le souci de ne pas surcharger le système sanitaire.

Si nos craintes devaient s'avérer justes, nous devrions voir apparaître un nombre croissant d'infarctus subaigus et d'insuffisances cardiaques d'une part, et de morts subites d'autre part. Une étude récente provenant du nord de l'Italie montre une augmentation très claire de morts subites, avec 362 morts subites durant les 40 premiers jours de la pandémie, comparées à 229 cas durant la même période en 2019.⁶ De plus, dans un contexte de soins aigus accaparés par le Covid-19, les réanimations en dehors de l'hôpital étaient logiquement plus compliquées à organiser. L'étude italienne rapporte 103 cas de morts subites qui ont été attribuées au Covid-19. Cette observation souligne à quel point les effets collatéraux cardiaques du Covid-19 sont nombreux. D'une part, le nombre d'infarctus compliqués est probablement plus important en raison d'une prise en charge moins bonne (moins de réanimation, délai de prise en charge plus long, patients se présentant trop tard) et d'autre part, le Covid-19 pourrait se voir attribuer une association avec la mort subite, que ce soit par infarctus du myocarde ou par trouble du rythme léthal dû à un retard dans la gestion de ces symptômes.

Les effets collatéraux des infections au SARS-Cov-2 sont donc probablement plus importants que l'on peut l'imaginer. En ayant reporté toute prise en charge de patients atteints d'affections cardiaques non urgentes durant deux mois, on peut s'attendre à une augmentation d'événements cardiaques au-dessus de la norme au cours des prochaines semaines. Nous devons donc rester vigilants et à l'écoute de nos patients cardiaques, afin surtout de réduire les séquelles parfois graves d'une prise en charge trop tardive.

Bibliographie

1
Rodríguez-Leor O, et al. on behalf of all the participants of the ACI-SEC Infarction Code Registry. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. (Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España). REC Interv Cardiol 2020 ; 2 ; 82-9. doi.org/10.24875/RECIC.M20000120

2
Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol 2020 ; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011. Epub ahead of print.

3
Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. N Engl J Med 1996;334:413-9.

4
Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. Lancet 1991;338:660-1.

5
Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med 2018;378:345-53.

6
Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al; Lombardia CaRe Researchers. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. N Engl J Med 2020 ; doi: 10.1056/NEJMc2010418. Epub ahead of print.

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1165-8

Cardiotoxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés dans le traitement des cancers

D. Arangalage, A. G. Pavon, S. Hugelshofer, B. Desgraz, G. Tzimas, J. Delyon, O. Muller, M. Obeid, C. Ribbi, O. Michielin, B. C. Özdemir et P. Monney

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), ou *immune checkpoint inhibitors* (ICI), ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers en améliorant significativement la survie des patients et en devenant progressivement la norme de soins. Cette efficacité a néanmoins pour prix un taux élevé d'effets indésirables immunomédiés avec un large spectre d'organes touchés. Les toxicités cardiaques, dominées par la myocardite induite par les ICI, sont particulièrement redoutées du fait des difficultés diagnostiques et du risque d'évolution rapidement défavorable associée à une mortalité élevée, de l'ordre de 50%. Le présent article s'intéresse aux manifestations cardiaques, à la stratégie diagnostique ainsi qu'à la prise en charge des patients présentant une myocardite induite par les ICI utilisés dans le traitement du cancer.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1140-6

Syndrôme coronarien chronique (angor stable): indication à la revascularisation en 2020 et dernières évidences

M. Pagnoni, D. Meier, S. Fournier et O. Muller

L'indication à une revascularisation chez un patient présentant un syndrôme coronarien chronique (angor stable) se base sur la présence d'ischémie myocardique, documentée par un test non invasif ou invasif selon le contexte clinique et le profil de risque. Le profil de risque conditionnera également le bénéfice que chaque patient retirera d'une éventuelle revascularisation. Cet article présente un petit tour d'horizon de l'évidence actuelle dans ce domaine.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1148-52

Dysfonction sinusale, syndrome de Brugada et syndrome du QT long chez un même patient Quand la génétique y perd son latin

A. P. Porretta, É. Davoine, A. Superti-Furga, Z. A. Bhuiyan, G. Domenichini, C. Herrera Siklody, P. Pascale, C. Haddad, J. Schläpfer et É. Pruvot

Le gène *SCN5A* code pour le canal sodique cardiaque qui est responsable de la pente de dépolarisation rapide du potentiel d'action. Plusieurs cardiopathies héréditaires (CH) ont été associées à des variants pathogènes du gène *SCN5A* incluant, entre autres, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT long congénital et la dysfonction sinusale. Récemment, des syndromes de chevauchement ont été également décrits, s'exprimant, chez un même patient, par un phénotype clinique mixte comprenant une combinaison des manifestations rapportées ci-dessus. Dans ce contexte, nous devrions donc reconsidérer cliniquement les CH impliquant le gène *SCN5A* comme des expressions différentes d'un même éventail de phénotypes cliniques avec chevauchements marqués plutôt que comme des entités cliniques distinctes et isolées.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1159-64

Stimulation du faisceau de His: exploitation de la conduction intrinsèque

E. Bakelants, A. Zweerink et H. Burri

Avec la stimulation du faisceau de His, la sonde de stimulation est directement implantée sur le système de conduction natif, permettant une activation ventriculaire physiologique. Ainsi, les effets délétères d'une stimulation ventriculaire droite traditionnelle, comme l'insuffisance cardiaque, peuvent être évités. La technique existe depuis les années 2000, mais elle n'a été adoptée que récemment, notamment grâce à l'introduction de nouveaux outils pour faciliter la procédure d'implantation. La technique est devenue routinière aux Hôpitaux universitaires de Genève et sa pratique se développe dans d'autres centres. Le but de cet article est de passer en revue la stimulation de His et de familiariser le lecteur avec cette nouvelle technique.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1153-8

Dissection coronaire spontanée: *primum nihil nocere*

A. Carcaterra, J. F. Iglesias, S. Noble, M. Cimci, M. Roffi, F. Mach et S. Degrauwe

La dissection coronaire spontanée est une cause importante de syndrome coronarien aigu, d'infarctus du myocarde et de mort subite, chez des patients jeunes, présentant peu ou pas de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Historiquement elle était considérée comme une pathologie rare, survenant essentiellement en association avec la grossesse et le péripartum. Il n'existe à l'heure actuelle pas d'études randomisées concernant la dissection coronaire spontanée. Toutefois, grâce à un effort international visant à établir de larges registres nationaux répertoriant les patients atteints de dissection coronaire spontanée, les connaissances concernant cette pathologie ont largement évolué au cours des dernières années, permettant de mettre en évidence que la dissection coronaire spontanée constitue une entité physiopathologique distincte, et que son traitement et son évolution clinique sont distincts du syndrome coronarien aigu d'origine athérosclérotique.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1133-9

La myocardite en 2020

V. Valiton, D. Carballo, J. D. Seebach et P. Meyer

La myocardite est une inflammation du muscle cardiaque dont les étiologies sont variées, avec une prédominance d'atteinte infectieuse virale et d'une autoimmunité post-infectieuse. Le spectre clinique varie de la douleur thoracique aux complications comme le choc cardiogénique, les arythmies malignes et la cardiomyopathie dilatée. La démarche diagnostique est un défi pour le clinicien et comprend un ECG, un bilan biologique, une échocardiographie, ainsi que l'exclusion d'une maladie coronarienne. La biopsie myocardique reste le gold standard, mais l'imagerie par résonance magnétique est actuellement l'examen de référence pour caractériser avec précision le tissu myocardique inflammatoire. La prise en charge est essentiellement symptomatique et consiste à dépister et traiter précocement les complications comme l'insuffisance cardiaque et les arythmies.

La myocardite en 2020

Drs VALÉRIAN VALITON^a, DAVID CARBALLO^a, Pr JÖRG D. SEEBACH^b et Dr PHILIPPE MEYER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1133-9

La myocardite est une inflammation du muscle cardiaque dont les étiologies sont variées, avec une prédominance d'atteinte infectieuse virale et d'une autoimmunité postinfectieuse. Le spectre clinique varie de la douleur thoracique aux complications comme le choc cardiogénique, les arythmies malignes et la cardiomyopathie dilatée. La démarche diagnostique est un défi pour le clinicien et comprend un ECG, un bilan biologique, une échocardiographie, ainsi que l'exclusion d'une maladie coronarienne. La biopsie myocardique reste le gold standard, mais l'imagerie par résonance magnétique est actuellement l'examen de référence pour caractériser avec précision le tissu myocardique inflammatoire. La prise en charge est essentiellement symptomatique et consiste à dépister et traiter précocement les complications comme l'insuffisance cardiaque et les arythmies.

Myocarditis in 2020

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium caused by various etiologies with a dominance of viral infections and potential post-infectious autoimmunity. The clinical presentation ranges from chest pain to severe complications including cardiogenic shock, ventricular arrhythmias, and progression to dilated cardiomyopathy. The diagnostic approach is challenging and includes several investigations, such as an ECG, an echocardiography, troponin testing and the exclusion of coronary artery disease. Although endomyocardial biopsy remains the gold standard, cardiovascular magnetic resonance is now the most valuable tool to accurately characterize myocardial tissue inflammation. The management is mainly symptomatic and consists in early detection and treatment of complications including heart failure and arrhythmias.

INTRODUCTION

La myocardite est une inflammation du muscle cardiaque dont les mécanismes physiopathologiques sont complexes. En raison de la variabilité des étiologies retrouvées et de l'implication du système immunitaire dans sa pathogenèse, elle est une maladie intéressante à l'intersection de plusieurs spécialités comme l'infectiologie, l'immunologie, la médecine intensive et la cardiologie. Son spectre clinique très large s'étend d'une présentation asymptomatique à des complications potentiellement fatales. Même si les récents progrès en imagerie cardiovasculaire non invasive ont permis d'affiner la démarche diagnostique, le pronostic et l'évolution naturelle de la myocardite sont très variables et restent difficiles à prédire, avec un risque de progression en cardiomyopathie dilatée (CMD) à long terme.¹ Dans cet article, nous proposons

une mise à jour des connaissances physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie aux multiples facettes.

DÉFINITION ET CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE

Le groupe de travail européen sur les pathologies myocardiques définit la myocardite comme une «maladie inflammatoire du muscle cardiaque dont le diagnostic est établi par des critères histologiques, immunologiques et immunohisto-chimiques».² Les critères histologiques de Dallas sur la biopsie myocardique consistent en un infiltrat inflammatoire dans le muscle cardiaque associé à une nécrose et une dégénérescence myocytaire adjacente d'origine non ischémique.³ Les critères immunohistochimiques sont remplis lors de la présence de plus de 14 leucocytes/mm², comprenant au maximum 4 monocytes/mm² et au minimum 7 lymphocytes T CD3+/mm².² Le terme «myocardite fulminante» est utilisé lorsque la présentation clinique est soudaine et sévère, caractérisée par un choc cardiogénique ou par une arythmie maligne rapidement fatale.⁴

Les diverses étiologies de la myocardite sont résumées dans le **tableau 1**. Elles diffèrent selon les caractéristiques démographiques de la population.⁵ Les infections virales sont les étiologies les plus rencontrées, particulièrement dans les pays développés.^{6,7} Concernant la pandémie de Covid-19 (Coronavirus Disease 2019) que nous traversons actuellement, plusieurs cas isolés de myocardites à SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ont été rapportés.⁸ De plus, des données chinoises indiquent que près de 20% des patients hospitalisés pour une pneumonie présentent une atteinte myocardique avec augmentation des troponines ultrasensibles.⁹ Cependant, en l'absence d'imagerie ou de diagnostic histologique dans la plupart des cas, il est impossible de conclure à des myocardites, car une atteinte myocardique secondaire au sepsis, à l'hypoxémie ou encore à une maladie coronarienne sous-jacente reste possible.

Les origines non infectieuses sont plus rares mais doivent être recherchées systématiquement dans certaines situations cliniques. Par exemple, les myocardites sur vasculites et maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé ou la sarcoïdose peuvent bénéficier d'un traitement spécifique. En présence d'éosinophilie, une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg Strauss), une réaction d'hypersensibilité à un médicament (par exemple syndrome *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)) ou à un vaccin doivent être évoqués.

La myocardite à cellules géantes est une forme rare caractérisée par une évolution rapide et sévère qui touche particulièrement l'adulte jeune. La biopsie myocardique est typique avec des

^aService de Cardiologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bService d'immunologie et d'allergologie, HUG, 1211 Genève 14
valerian.valiton@hcuge.ch | david.carballo@hcuge.ch
joerg.seebach@hcuge.ch | philippe.meyer@hcuge.ch

TABLEAU 1

Étiologies les plus fréquentes de myocardites

EBV: Epstein-Barr virus; VHC: virus de l'hépatite C; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VRS: virus respiratoire syncytial, HSV: herpes simplex virus; CMV: cytomegalovirus.

Groupe	Sous-groupe
Infectieux	<ul style="list-style-type: none"> • Virus: parvovirus B19, herpèsvirus humain de type 6, virus Coxsackie B, entérovirus, adénovirus, influenza virus A et B, EBV, VHC, VIH, VRS, HSV, virus de la rubéole, CMV • Protozoaires: <i>Trypanosoma cruzi</i> (maladie de Chagas), <i>Toxoplasma gondii</i> • Bactéries: <i>Staphylococcus</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp, <i>Neisseria</i> spp, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Salmonella</i> spp, <i>Chlamydiae trachomatis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, rickettsioses, spirochètes (<i>B. burgdorferi</i>) • Champignons • Parasites
Maladie systémique auto-immune	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose • Myocardite à cellules géantes • Lupus érythémateux disséminé • Sclérodermie • Polyarthrose rhumatoïde • Vasculites (Kawasaki, Churg-Strauss, Behçet, granulomateuse avec polyangéite) • Rhumatisme articulaire aigu • Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
Toxique	<ul style="list-style-type: none"> • Amphétamine, cocaïne, anthracyclines, cyclophosphamide, éthanol, fluorouracile, lithium, catécholamines, trastuzumab, dozapine • Cuivre, fer, plomb • Piqûres de scorpion, serpent, araignée • Choc électrique
Auto-immunité induite	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires
Réaction d'hypersensibilité	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction médicamenteuse (pénicillines, céphalosporines, lithium, AINS, clozapine, tricycliques) • Vaccin, toxine tétanique • Syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique
Alloantigènes	<ul style="list-style-type: none"> • Rejet après transplantation cardiaque

neutrophiles polynucléaires géants et des lymphocytes sans granulome (figure 1).¹⁰

La péricardite et la myocardite partagent certaines étiologies et peuvent parfois être difficiles à différencier. En cas de tableau de péricardite aiguë typique au premier plan associé à une atteinte myocardique mineure, le terme «myopéricardite» sera retenu. Cette entité se retrouve plus fréquemment depuis l'utilisation des troponines T ou I ultrasensibles. La prise en charge est similaire à celle de la myocardite aiguë, nécessitant une hospitalisation et une éviction d'activité physique plus longues (6 mois) que lors de la péricardite isolée.¹¹ Lorsque le tableau de myocardite prédomine, il convient d'utiliser le terme «périmyocardite».¹¹

En pratique clinique, l'étiologie reste très souvent indéterminée et il est possible que certaines myocardites idiopathiques soient des infections virales subaiguës non identifiées ou asymptomatiques. Il convient de rechercher activement à l'anamnèse et à l'examen clinique des signes orientant vers une étiologie spécifique. Une recherche virale n'est pas recommandée de manière systématique.^{2,12}

ÉPIDÉMIOLOGIE

En raison de la variabilité des présentations cliniques et de l'absence de biopsie myocardique systématique, dont le rendement n'est de toute manière pas optimal, la vraie incidence des myocardites est inconnue et elles sont possiblement sous-diagnostiquées.¹³ Une étude rétrospective finlandaise incluant plus de 3100 patients rapporte que les hommes semblent être plus susceptibles que les femmes et que l'âge médian de présentation est de 33 ans.¹⁴ Dans une série récente comprenant 443 patients avec myocardite confirmée par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par biopsie myocardique, Ammirati et coll. rapportent que plus de 25% des patients présentent des signes de myocardite compliquée à l'admission, définie par l'un des critères suivants: fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 50%, arythmies ventriculaires soutenues ou choc cardiogénique.¹⁵ Dans cette série, la mortalité ou la transplantation intrahospitalière est de 3,2%. Les patients avec une myocardite compliquée à l'admission ont un risque plus élevé de mortalité ou de transplantation cardiaque allant jusqu'à 11% à 1 an, en comparaison avec un taux de 0% à 1 an pour les myocardites non compliquées. Le risque de développer une CMD suite à une myocardite atteindrait 20% selon les séries.¹⁶ Quant à la myocardite fulminante, elle est grevée d'une mortalité intrahospitalière et d'un taux de transplantation cardiaque élevés allant jusqu'à 25%.¹⁷ Chez les athlètes, la myocardite serait responsable de 4 à 7,5% des cas de mort subite alors que ce taux serait de 5% chez les sujets de moins de 20 ans.^{18,19}

PHYSIOPATHOLOGIE

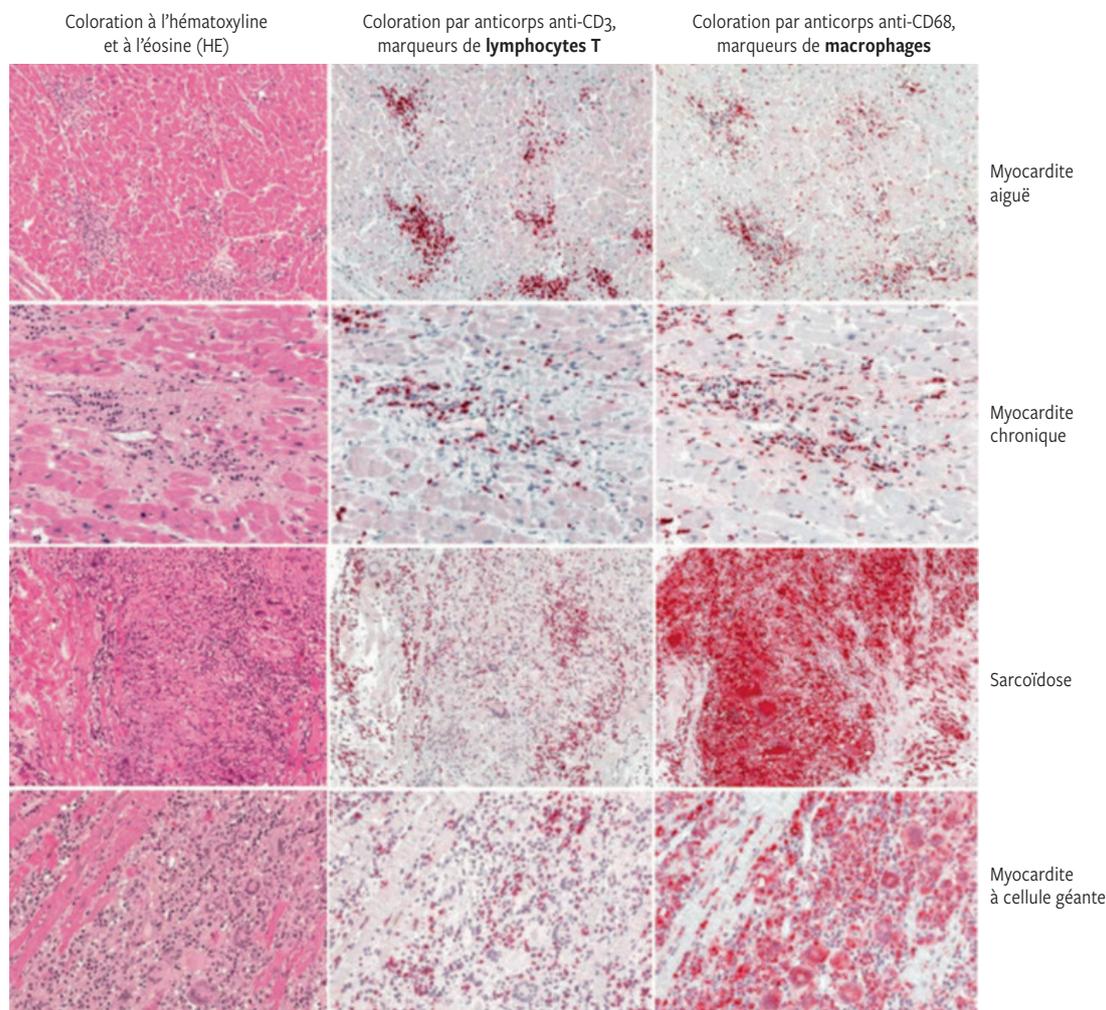
Les mécanismes de l'atteinte myocardique varient selon l'étiologie en cause. La pathogenèse de la myocardite d'origine virale est la plus étudiée, avec de nombreuses études sur des modèles animaux. La pathogenèse des myocardites virales se développe en 3 phases résumées dans la figure 2.⁶ En pratique clinique, ces différentes phases sont rarement identifiées et peuvent se chevaucher.

La physiopathologie de l'agression cardiaque (première phase) du virus coxsackie de type B (CVB) et de l'adénovirus est particulièrement bien étudiée, avec l'identification d'un récepteur coxsackie-adénovirus (CAR) présent sur les cardiomyocytes permettant l'entrée des virus dans la cellule.⁶ De manière intéressante, il a été montré que ces récepteurs sont plus fréquemment retrouvés chez les patients développant une CMD ainsi que chez les jeunes hommes, ce qui pourrait expliquer en partie l'incidence plus élevée de myocardite dans cette population.⁶

La deuxième phase comprend la réponse immunitaire acquise, avec une susceptibilité individuelle différente qui explique la variabilité des présentations cliniques. Cette phase est cruciale car elle permet de limiter la dissémination virale, mais elle peut induire parallèlement une réponse immune exagérée inadéquate, responsable de la progression des dégâts myocardiques. Certains antigènes cardiaques, comme la myosine, peuvent engendrer des réactions croisées avec les antigènes viraux, entraînant par la suite une réponse «auto-immune» pathologique.²⁰ L'importance du système immunitaire est également illustrée par les myocardites survenant lors de

FIG 1 Exemples de biopsies myocardiques dans la myocardite

Histopathologie et immunopathologie d'une myocardite aiguë lymphocytaire (1^{re} ligne), d'une myocardite chronique (2^e ligne), d'une sarcoïdose cardiaque (3^e ligne) et d'une myocardite à cellules géantes (4^e ligne).



(Reproduite, avec la permission d'Oxford University Press, de réf. 2)

traitement oncologique par des inhibiteurs de point de contrôle (*Immune Checkpoint Inhibitors*).

La troisième phase est l'évolution vers la CMD, avec l'inflammation chronique puis l'apparition de fibrose myocardique. Cette phase chronique semble apparaître de manière prédominante chez les patients ne parvenant pas à éliminer l'agent infectieux et/ou ceux ayant développé des autoanticorps dirigés contre des protéines spécifiques des cellules myocardiques.²¹ Kühl et coll. ont montré que chez 245 patients avec CMD bénéficiant d'une biopsie myocardique, un génome viral a été identifié par amplification en chaîne par polymérase (PCR) chez 67% des patients, avec une prédominance de parvovirus B19 (51% des cas).²²

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de myocardite demeure un véritable défi pour le praticien malgré les progrès technologiques. En raison de la

variabilité des présentations cliniques et des similitudes avec le syndrome coronarien aigu, le clinicien devrait toujours garder en tête la myocardite comme diagnostic différentiel en présence de douleurs thoraciques et d'une élévation des enzymes cardiaques. Des critères ont été développés pour définir le diagnostic de myocardite clinique^{2,12} et sont résumés dans le **tableau 2**. La myocardite est dite «probable» en présence du critère de présentation clinique et d'au moins un critère diagnostique (électrocardiogramme, laboratoire, échocardiographie ou IRM) en l'absence de maladie coronarienne.

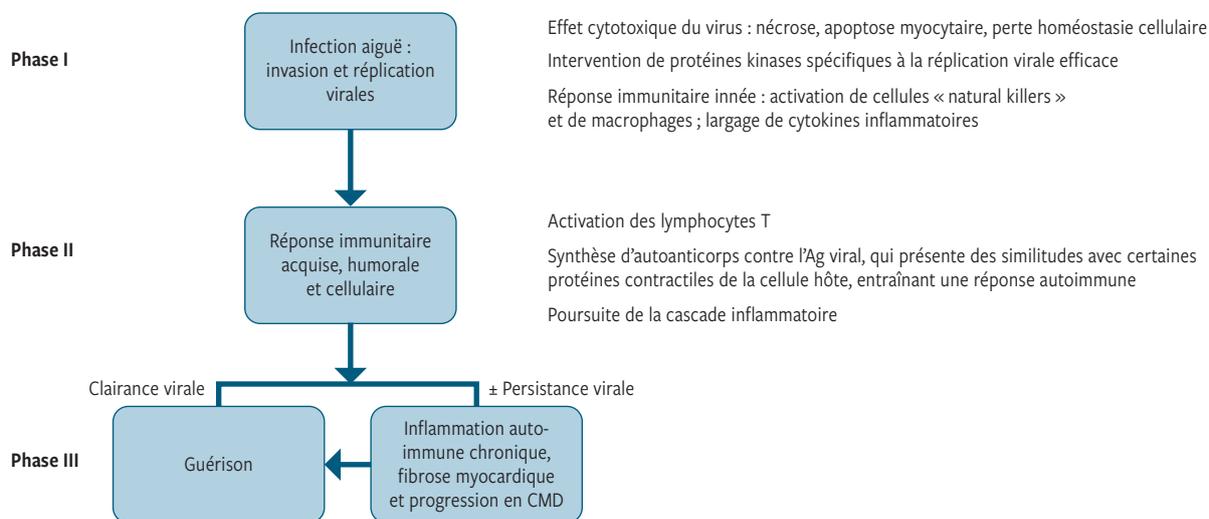
CLINIQUE ET EXAMEN DE LABORATOIRE

Le plus fréquemment, la myocardite se manifeste par des douleurs thoraciques, des arythmies ou une insuffisance cardiaque.¹ Les douleurs thoraciques peuvent être similaires à une origine ischémique (pseudo-angineuses) ou parfois pleurétiques et respiration-dépendantes en cas de péricardite et/ou pleurite d'accompagnement. Les présentations cliniques

FIG 2

Physiopathologie simplifiée de la myocardite virale

CMD: cardiomyopathie dilatée.



plus rares sont le choc cardiogénique ou la mort subite. Ammirati et coll. ont montré dans une récente série de 554 patients que la présentation initiale est la douleur thoracique dans 86,6% des cas, suivie par une dyspnée chez 19,2% des patients.¹⁵ Des prodromes sont présents chez plus de 80% des patients ainsi qu'un état fébrile dans 64% des cas.

Un bilan biologique comprenant au minimum un dosage de troponines ultrasensibles (T ou I) et des paramètres inflammatoires (vitesse de sédimentation, protéine C réactive) est recommandé de routine.^{2,12} Une formule sanguine complète avec répartition (recherche d'éosinophiles) peut être utile si une réaction d'hypersensibilité est suspectée. Les troponines seront élevées en cas de myocardite aiguë, mais elles ne sont pas spécifiques et une troponine normale n'exclut par une myocardite chronique. En cas d'insuffisance cardiaque associée, les peptides natriurétiques doivent être dosés.²³

ÉLECTROCARDIOGRAMME

Les modifications de l'ECG dans la myocardite ne sont ni sensibles ni spécifiques (tableau 2). Une atteinte ischémique ne peut être différenciée d'une myocardite sur la base de l'ECG et ce d'autant plus lorsqu'il existe une péricardite d'accompagnement avec des anomalies du segment ST. Dans une série de 443 myocardites aiguës, Ammirati et coll. ont retrouvé la présence d'une élévation du segment ST chez 57,5% des patients et 14% d'ECG normaux seulement.¹⁵ L'élargissement du QRS ainsi que les sus-décalages du segment ST sont des prédicteurs indépendants de mortalité cardiovasculaire ou de transplantation cardiaque.²⁴

ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE

L'échocardiographie transthoracique doit être réalisée dès la suspicion clinique car elle permet de fournir rapidement des

informations importantes malgré sa faible sensibilité et spécificité. Plusieurs anomalies non spécifiques peuvent être retrouvées à l'échocardiographie (tableau 2). Classiquement,

TABLEAU 2 Critères cliniques et diagnostiques

La myocardite est probable en présence d'un critère de présentation clinique avec un critère diagnostique en absence de maladie coronarienne. ECG: électrocardiogramme; BAV: bloc auriculo-ventriculaire; IRM: imagerie par résonance magnétique; LGE: injection tardive du gadolinium.	
Présentation clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs thoraciques aiguës, péricarditiques ou pseudo-angineuses • Dyspnée nouvelle (< 3 mois) ou en progression, au repos ou à l'effort avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque • Dyspnée de repos ou d'effort chronique de plus de 3 mois avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque • Palpitations, arythmies inexpliquées, syncope, mort subite réanimée
Critères diagnostiques	<p>ECG/Holter/test d'effort</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalies nouvelles suivantes: BAV du 1^{er} au 3^e degrés, bloc de branche, modifications du segment ST et de l'onde T, arrêt sinusal, tachycardie/fibrillation ventriculaire, asystolie, fibrillation atriale, diminution de l'amplitude de l'onde R, élargissement du QRS, ondes Q pathologiques, microvoltage, extrasystolies ventriculaires, tachycardie supraventriculaire <p>Marqueurs myocardiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des troponines <p>Imagerie structurelle et fonctionnelle (échocardiographie, IRM, ventriculographie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalies nouvelles non expliquées de la fonction et de la structure du ventricule gauche ou droit: hypokinésie régionale ou globale, dysfonction diastolique, avec ou sans dilatation des cavités, avec ou sans hypertrophique, avec ou sans épanchement péricardique, avec ou sans thrombus endocavitaire <p>Imagerie tissulaire (IRM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Œdème et rehaussement tardif au gadolinium (LGE) • Critères de Lake Louise

la myocardite fulminante se présente avec une dysfonction ventriculaire gauche sévère sans dilatation des cavités cardiaques et avec une image d’hypertrophie ventriculaire liée à l’œdème tissulaire important.¹⁷

Une récente cohorte italienne a montré que la diminution de la FEVG en dessous de 50% et la présence d’un épanchement péricardique sont retrouvées plus fréquemment dans les myocardites compliquées.¹⁵ Ces patients ne présentaient pas de dilatation du ventricule gauche (VG) à l’admission, mais une dilatation progressive de celui-ci durant le suivi. Cette même série a retrouvé un épanchement péricardique chez 25% des patients.

CORONAROGRAPHIE

La coronarographie reste l’examen de choix pour exclure formellement un syndrome coronarien aigu comme diagnostic différentiel à la myocardite. Sa réalisation doit être systématique lorsqu’une maladie coronarienne ne peut être exclue sur la base des éléments cliniques chez un patient présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

L’IRM s’est imposée comme l’examen de choix pour confirmer la suspicion clinique de myocardite. Elle permet de caractériser précisément le tissu myocardique et de différencier l’œdème, la nécrose et la fibrose ainsi que leurs distributions. L’IRM permet également de guider la biopsie myocardique afin d’en obtenir le meilleur rendement. Les séquences ciné réalisées en écho de gradient permettent une excellente résolution spatiale afin de détecter des troubles cinétiques segmentaires, de calculer la FEVG et de mettre en évidence un épanchement péricardique.

Classiquement, l’IRM permet de montrer une augmentation du contenu tissulaire en eau (œdème) avec un hypersignal sur les séquences en pondération T2, une augmentation du contraste précoce en pondération T1 (hyperémie) ainsi qu’un rehaussement tardif au gadolinium de manière régionale (figure 3).²⁵ La localisation de l’hypersignal T2 ou du rehaussement tardif se fait préférentiellement au niveau sous-épicaudique et médio-mural, contrairement à l’atteinte ischémique de localisation sous-endocardique correspondant à un territoire coronaire.

Le rehaussement tardif est retrouvé le plus fréquemment en inféro-latéral, mais peut également être multifocal ou diffus.²⁶ En cas de probabilité clinique pour une myocardite, les critères consensus de «Lake Louise» révisés en 2018 sont utilisés pour confirmer le diagnostic de myocardite à l’IRM (tableau 3).²⁵

Plus récemment, de nouvelles études se sont intéressées à la stratification du risque et au pronostic grâce à l’IRM. La localisation septale du rehaussement tardif est associée à d’avantage d’événements cardiovasculaires majeurs, de risque de mort subite et d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque.²⁷

FIG 3 Imagerie par résonance magnétique de la myocardite aiguë

Sur la partie de gauche, les flèches blanches indiquent la prise de contraste caractéristique des séquences de rehaussement tardif après injection de gadolinium en deux cavités (en haut) et en court axe (en bas) de distribution inféro-latérale. Le rehaussement tardif, en blanc, détecte la nécrose myocardique qui contraste avec le myocarde sain en noir. Sur la partie de droite, les flèches rouges montrent l’hypersignal en pondération T2 détectant la présence d’un œdème tissulaire en deux cavités (en haut) et en court axe (en bas).
VG: ventricule gauche; VD: ventricule droit; OG: oreillette gauche.

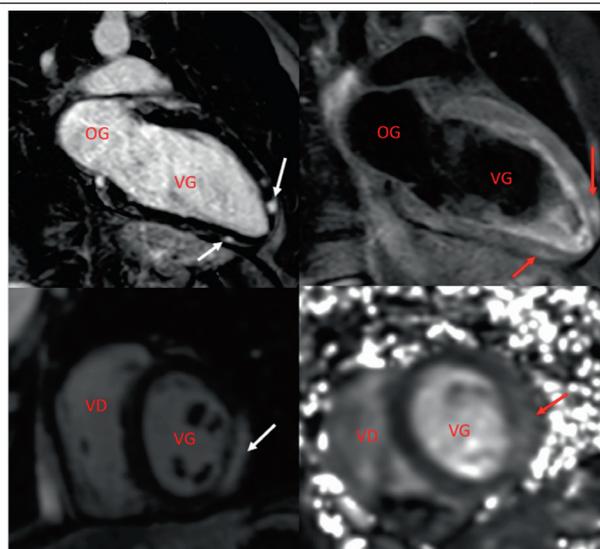


TABLEAU 3 Critères de myocardite à l’IRM cardiaque (Lake Louise)²⁵

Critères majeurs (2/2 critères nécessaires)	Œdème myocardique (T2-mapping ou T2W)	Hyperintensité régionale en séquence «short inversion»
		Hyperintensité globale en séquence «short inversion» avec un ratio supérieur à 2,0 par rapport au muscle squelettique
		Augmentation régionale ou globale du temps de relaxation myocardique T2
	Lésion myocardique non ischémique	Augmentation régionale ou globale du temps de relaxation myocardique en T1 natif ou du volume extra-cellulaire
		Prise de contraste focale sous-épicaudique de distribution non ischémique sur les séquences tardives («inversion recovery» avec injection de gadolinium)
Critères supplémentaires	Épanchement péricardique sur les séquences ciné, hyperintensité du péricarde sur les séquences de rehaussement tardif, T1-mapping ou T2-mapping	
	Hypokinésie régionale ou globale sur les séquences ciné	

BIOPSIE MYOCARDIQUE

La biopsie myocardique par voie transjugulaire reste le *gold standard* pour le diagnostic définitif de la myocardite. Souvent perçue comme un geste dangereux, la biopsie myocardique comporte un risque de complications graves de l’ordre de

0,1% seulement.²⁸ En ce qui concerne les indications à la biopsie, nous proposons de suivre les dernières recommandations américaines, à savoir en présence des complications suivantes: choc cardiogénique, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du 2^e degré Mobitz II, BAV du 3^e degré, tachycardie ventriculaire soutenue ou symptomatique. En effet, dans ces indications, le résultat de la biopsie a un impact potentiel sur la prise en charge clinique, notamment en cas de myocardite à cellules géantes, sarcoïdose ou myocardite à éosinophiles (**figure 1**). L'immunohistochimie permet de distinguer les myocardites aiguë et chronique, et elle est susceptible de modifier la thérapie, notamment l'introduction d'une immunosuppression.^{10,29} L'amplification génique (PCR) permet la détection d'un génome viral dans les biopsies. Classiquement, les étiologies virales font un infiltrat lymphocytaire et neutrophilique alors que les réactions d'hypersensibilité sont à prédominance d'éosinophiles.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

En cas de suspicion diagnostique ou de myocardite confirmée, il est indispensable d'hospitaliser le patient pour une surveillance rythmique initiale.² En pratique clinique, un suivi régulier des enzymes cardiaques permet de juger de l'activité inflammatoire de la myocardite.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique ainsi que des arythmies doit se faire en accord avec les recommandations dédiées.²³ En cas de présentation fulminante avec instabilité hémodynamique, un séjour aux soins intensifs est requis pour un soutien inotrope. Lorsque le choc cardiogénique devient réfractaire, le recours à un dispositif d'assistance circulatoire mécanique de type «oxygénation par membrane extracorporelle» (ECMO) ou d'assistance ventriculaire de type Impella peut s'avérer parfois nécessaire, avec un taux de survie entre 56 et 66% selon les études.³⁰

Une éviction complète de l'activité physique est de rigueur durant la phase aiguë et pour un minimum de 6 mois.^{2,18} À 6 mois, un bilan complet avec test d'effort, Holter de 24 heures et échocardiographie permettra de discuter de la reprise du sport de compétition chez l'athlète.¹⁸ Dans une étude rétrospective analysant la mort subite de 1866 athlètes entre 13 et 25 ans, 6% de ces patients présentaient une myocardite à l'autopsie.¹⁸

D'un point de vue médicamenteux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont pas recommandés en raison d'une augmentation de l'étendue de l'inflammation dans le modèle murin infecté par le virus coxsackie B3 et traité par ibuprofène.³¹ Aucune évidence solide n'existe quant aux bénéfices potentiels de la colchicine, traitement bien établi de la périocardite aiguë.¹⁶ Actuellement, aucune thérapie antivirale n'a montré une véritable efficacité sur la mortalité ou le risque de transplantation dans la myocardite, mais l'interféron bêta-1b (IFN-β-1b) semble efficace pour réduire ou éliminer la charge virale des patients avec cardiomyopathie virale chronique.^{16,32} Actuellement, aucun traitement immunosuppresseur n'est recommandé d'emblée en cas de myocardite aiguë lymphocytaire.^{2,12} Les immunosuppresseurs semblent avoir un effet bénéfique sur la biopsie myocardique lors de

cardiomyopathie inflammatoire sans atteinte virale. Chez ces patients, l'étude TIMIC a montré une amélioration de la FEVG sous immunosuppresseur (prednisone/azathioprine) et Merken et coll. ont montré qu'une thérapie immunosuppressive permet d'augmenter la survie sans transplantation cardiaque, ainsi que d'améliorer la FEVG à 12 mois.^{29,33} Malheureusement, en l'absence d'études randomisées et contrôlées multicentriques à large échelle, les évidences pour l'introduction d'une immunosuppression restent faibles. Lors d'insuffisance cardiaque sévère ou d'arythmies malignes ne répondant pas au traitement conventionnel après 7 à 10 jours, un traitement immunosuppresseur, en premier lieu par des corticostéroïdes, peut se justifier mais à nouveau sans évidence scientifique solide.

De nombreux travaux expérimentaux sont en cours, notamment l'utilisation de nouvelles cibles thérapeutiques immunologiques, des thérapies antivirales et des thérapies d'immunomodulation par les immunoglobulines ou la plasmaphérèse, dont les résultats ne seront pas développés ici, mais qui pourraient offrir une possibilité de traitement ciblé dans le futur.^{16,34} Lors de sarcoïdose, de myocardite à cellules géantes, de myocardite à éosinophiles ainsi que d'autres myocardites d'origine systémique, une thérapie immunosuppressive devra être discutée de manière multidisciplinaire et seulement après avoir exclu une origine virale par une biopsie myocardique.²⁴ La ciclosporine et les corticostéroïdes semblent avoir un effet bénéfique sur la survie dans une petite série de patients atteints de myocardite à cellules géantes.³⁵

Aux États-Unis, entre 2000 et 2015, la myocardite a été la cause de l'insuffisance cardiaque chez 0,7% des patients en liste d'attente pour une greffe, et leur pronostic après transplantation cardiaque est comparable aux autres groupes de patients ayant été transplantés.

CONCLUSION

La myocardite est une maladie inflammatoire du myocarde dont les diverses présentations cliniques et étiologies en font un défi diagnostique pour le clinicien. Bien que le *gold standard* reste la biopsie myocardique, les critères diagnostiques (**tableau 2**) recommandés par les sociétés internationales sont utiles en pratique clinique et devraient être utilisés pour avancer dans la démarche diagnostique. Une maladie coronarienne doit être activement recherchée et exclue chez tous les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire. L'IRM permet une caractérisation tissulaire précise et est actuellement devenue l'examen de choix pour confirmer la suspicion clinique. La prise en charge de la myocardite virale comprend une hospitalisation avec surveillance étroite pour détecter et traiter précocement les complications comme l'insuffisance cardiaque ou les arythmies. Certaines myocardites particulières auto-immunes peuvent bénéficier d'un traitement immunosuppresseur ciblé. L'éviction de l'activité physique pour un minimum 6 mois est recommandée chez tous les patients.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Au Pr Jean-Paul Vallée pour les images d'IRM.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La myocardite est une maladie à multiples facettes probablement sous-diagnostiquée dont l'évolution clinique et le pronostic sont très variables selon les individus
- Les infections virales avec auto-immunité postinfectieuse sont les causes les plus fréquemment incriminées. Les maladies auto-immunes *stricto sensu* sont rares, mais doivent être recherchées activement car un traitement spécifique peut être proposé
- Après avoir exclu une maladie coronarienne, l'imagerie par résonance magnétique est l'examen de choix pour confirmer le diagnostic de myocardite
- La biopsie myocardique reste le *gold standard* mais, en pratique clinique, elle ne sera réalisée qu'en cas de présentation clinique sévère et lorsque le résultat est susceptible d'influencer la prise en charge
- Il n'existe pas de thérapie spécifique dans la myocardite virale. La prise en charge repose sur le traitement des complications comme l'insuffisance cardiaque ou les arythmies. Pour certaines myocardites particulières (sarcoïdose, myocardites à cellules géantes, à éosinophiles), un traitement immunosuppresseur doit être discuté

1 Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013;128:2384-94.

2 **Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48, 2648a-d.

3 Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619-24.

4 Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e69-e92.

5 Cooper LT Jr, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart* 2014;9:121-9.

6 **Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res* 2016;118:496-514.

7 Dennert R, Crijns HJ, Heymans S.

Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008;29:2073-82.

8 Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 ;epub ahead of print.

9 Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 ;epub ahead of print.

10 Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860-6.

11 Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921-64.

12 **Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart

Association. *Circulation* 2016;134:e579-e646.

13 Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, et al. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1256-66.

14 Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart* 2013;99:1681-4.

15 *Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis. *Circulation* 2018;138:1088-99.

16 *Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res* 2019;124:1568-83.

17 Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Survival and Left Ventricular Function Changes in Fulminant Versus Nonfulminant Acute Myocarditis. *Circulation* 2017;136:529-45.

18 Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085-92.

19 Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C. Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2000;83:410-3.

20 Rose NR. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes. *F1000Prime Rep* 2014;6:25.

21 Kühl U, Pauschinger M, Seeburg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965-70.

22 Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with « idiopathic » left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-93.

23 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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;37:2129-200.

24 Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398-405.

25 *Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert

Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-76.

26 Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-87.

27 Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1964-76.

28 Holzmann M, Nicko A, Kühl U, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation* 2008;118:1722-8.

29 Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004228.

30 Pozzi M, Banfi C, Grinberg D, et al. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to myocarditis in adult patients. *J Thorac Dis.* 2016;8:E495-502.

31 Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1078-82.

32 Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2016;105:763-73.

33 Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995-2002.

34 Van Linthout S, Tschöpe C, Schultheiss HP. Lack in treatment options for virus-induced inflammatory cardiomyopathy: can iPSC-derived cardiomyocytes close the gap? *Circ Res* 2014;115:540-1.

35 Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008;102:1535-9.

* à lire
** à lire absolutement

Syndrome coronarien chronique (angor stable) : indication à la revascularisation en 2020 et dernières évidences

Dr^s MATTIA PAGNONI^a, DAVID MEIER^a, STÉPHANE FOURNIER^a et Pr OLIVIER MULLER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1140-6

L'indication à une revascularisation chez un patient présentant un syndrome coronarien chronique (angor stable) se base sur la présence d'ischémie myocardique, documentée par un test non invasif ou invasif selon le contexte clinique et le profil de risque. Le profil de risque conditionnera également le bénéfice que chaque patient retirera d'une éventuelle revascularisation. Cet article présente un petit tour d'horizon de l'évidence actuelle dans ce domaine.

Chronic coronary syndrome (stable coronary artery disease): Indication to revascularization in 2020 and latest evidence

The decision to perform coronary revascularization in the setting of chronic coronary syndrome is based on the detection of myocardial ischemia through non-invasive or invasive tests, according to the cardiovascular risk of each patient. This latter will also determine the benefit to be expected with revascularization. The present article is a brief summary of the latest evidence in this domain.

INTRODUCTION

Si le bénéfice de la revascularisation coronarienne en cas de syndrome coronarien aigu a montré des bénéfices en termes de mortalité et de récurrence d'infarctus, la situation est moins consensuelle dans le contexte de maladie coronarienne stable (récemment renommée syndrome coronarien chronique)¹ pour laquelle le traitement optimal fait encore débat. Le présent article illustre le parcours d'un patient avec suspicion de maladie coronarienne stable, en partant de l'algorithme diagnostique, pour ensuite discuter l'évidence actuelle sur le rôle de la revascularisation dans ce contexte, à la lumière des études phares publiées ces dernières années.

PREMIÈRE ÉTAPE: DÉTERMINER L'ÉVENTUELLE INDICATION À UNE REVASCULARISATION

Les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie soulignent que le traitement médicamenteux

reste fondamental pour réduire les symptômes et la progression de l'athérosclérose, ainsi que prévenir les événements cardiovasculaires futurs. Cependant, la revascularisation joue également un rôle important dans la réduction des symptômes angineux et l'amélioration du pronostic, comme complément au traitement médicamenteux et non en substitution de celui-ci.¹

Le point crucial pour définir l'indication à la revascularisation est l'objectivation d'une ischémie myocardique. De ce fait, tous les patients avec suspicion de maladie coronarienne devraient bénéficier d'un test d'ischémie en fonction du contexte clinique.

Probabilité prétest

Le choix du test d'ischémie dépend de la probabilité prétest (PTP) d'un patient d'avoir une maladie coronarienne. Cette probabilité se calcule selon la symptomatologie (typique, atypique, non angineuse ou dyspnée), de l'âge du patient et de son sexe.^{2,3} Dans les cas les plus sévères (patient avec une PTP élevée avec angor réfractaire au traitement médicamenteux, ergométrie montrant un profil à haut risque, dysfonction ventriculaire à l'échocardiographie), le choix d'adresser le patient directement pour une évaluation invasive par coronarographie peut se justifier.

Test non invasif

Dans tous les autres cas, les recommandations suggèrent de commencer par un test non invasif, soit purement anatomique, tel que le scanner coronarien (surtout pour les patients avec une PTP basse-intermédiaire),⁴ soit fonctionnel (PET-scan, scintigraphie, échocardiographie de stress, IRM de stress, voire ergométrie en cas d'absence de disponibilité des examens d'imagerie) pour les patients avec maladie coronarienne anamnestic ou qui présentent une PTP élevée (**tableau 1**).³

Parmi les développements prometteurs en matière de diagnostic, il vaut la peine de mentionner que le CT coronarien standard peut également fournir des informations fonctionnelles, si couplé à une mesure virtuelle de l'ischémie, appelée FFR-CT (*Fractional Flow Reserve - CT*) (**figure 1**). Il a été démontré que cette technique a une bonne corrélation avec la mesure invasive de l'ischémie (FFR) et une bonne précision diagnostique, avec une valeur prédictive positive de 65% et

^aService de cardiologie, Département cœur et vaisseaux, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
mattia.pagnoni@chuv.ch | david.meier@chuv.ch
stephane.fournier@chuv.ch | olivier.muller@chuv.ch

Vyndaqel® – le premier et le seul médicament actuellement autorisé pour le traitement de l'ATTR-CM^{1,2*}

- L'ATTR-CM est potentiellement mortelle et passe souvent inaperçue.³
- Un diagnostic tardif ou erroné aggrave le pronostic du patient.³
- Vyndaqel® – indiqué pour réduire la mortalité globale et les hospitalisations d'origine cardiovasculaire.^{1,4}
- Prise orale 1× par jour¹



Exemple de patient fictif

* Amylose cardiaque à transthyrétine

1. VYNDAQEL® (tafamidis): information professionnelle actuelle sous www.swissmedicinfo.ch

2. Médicaments autorisés sous https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html, état: 06.04.2020

3. Wittles RM et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. JACC Heart Fail. 2019 Aug;7(8):709-716.

4. Maurer MS et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.

Vyndaqel® (capsules molles à 20 mg: tafamidis méglumine / capsules molles à 61 mg: tafamidis). **Indications:** traitement de l'amylose à transthyrétine chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie de type sauvage ou héréditaire (ATTR-CM), afin de réduire la mortalité toutes causes confondues et les hospitalisations d'origine cardiovasculaire. **Posologie:** 1x 61 mg de tafamidis administré par voie orale en prise journalière ou de 80 mg de tafamidis méglumine (administré sous forme de 4 capsules à 20 mg). Peut être réduit à 20 mg de tafamidis méglumine en cas d'intolérance. **Contre-indications:** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Mises en garde/précautions:** l'efficacité et la sécurité après transplantation d'organe ne sont pas connues. Contient 44 mg de sorbitol. Contraception chez les femmes en âge de procréer, ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement. **Interactions:** induction de CYP2B6 et CYP3A4; inhibition possible de l'UGT1A1; faible potentiel d'inhibition de MDR1 (P gp), OCT2, MATE1, MATE2K, OATP1B1, et OATP1B3; inhibition potentielle de la BCRP; inhibition possible des OAT1 et OAT3; réduction possible de la concentration sérique de thyroxine totale sans effet sur la thyroxine libre (T4) ou la TSH. **Effets indésirables:** aucun effet indésirable observé dans les études sur l'ATTR-CM; les effets indésirables suivants ont été observés dans une autre étude: infections des voies urinaires, infections vaginales, diarrhée, douleurs dans la région abdominale supérieure. **Présentations:** capsules molles à 20 mg: 30; capsules molles à 61 mg: 30. Catégorie de vente B. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedicinfo.ch. (V004)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, se référer à l'information professionnelle/l'information destinée aux patients de Vyndaqel disponible sous www.swissmedicinfo.ch.

Vyndaqel®
(tafamidis)

Pfizer Rare Disease

PP-VYN-CHE-0033 April 2020

TABLEAU 1 Probabilité prétest (PTP) de maladie coronarienne

Probabilité en fonction de la symptomatologie angineuse (ou équivalent angineux), du sexe et de l'âge.
Zone verte: patients avec une PTP < 5%, aucun test supplémentaire n'est recommandé; zone jaune: patients entre 5 et 15%, un test non invasif peut être considéré après prise en considération de facteurs supplémentaires (facteurs de risque cardiovasculaire, ergométrie, score calcique coronarien, échocardiographie, ECG de repos); zone rouge: patients avec une probabilité supérieure à 15%, une première approche par test non invasif est indiquée.

Âge	Angor typique		Angor atypique		Douleur non angineuse		Dyspnée	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
≥ 70	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

(Adapté de réf. 1)

une valeur prédictive négative de 93%.⁵ De plus, une stratégie de revascularisation basée sur les résultats du FFR-CT a été démontrée non inférieure par rapport à la coronarographie avec FFR.⁶

Décision de revascularisation

Au moment de la coronarographie, le cardiologue interventionnel peut donc se trouver face à deux cas de figure principaux: un patient avec une ischémie prouvée sur une étude non invasive, ou un patient adressé directement à la coronarographie, en raison d'un profil à très haut risque. Dans tous les cas, il faudra apprécier l'étendue de l'ischémie observée au test invasif ou non invasif, afin de pouvoir prendre la décision de revasculariser. Le **tableau 2** répertorie les indications à une revascularisation.

TABLEAU 2 Indications à la revascularisation

FFR: Fractional Flow Reserve.

Symptômes angineux	Ischémie documentée lors d'un test non invasif	Considérer la revascularisation si:
Oui	Oui	1. Zone d'ischémie étendue au stress (> 10% de la masse du ventricule gauche)
	Non	1. Lésions avec diamètre de sténose > 90% 2. Sténoses < 90% mais caractérisées par des valeurs de FFR < 0,8 (mesure invasive de l'ischémie, seuil = 0,8) 3. Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 35% à cause de la maladie coronarienne
Non	Oui	1. En présence d'une maladie coronarienne intéressant plusieurs vaisseaux, l'identification des lésions hémodynamiquement significatives par FFR est conseillée (FFR < 0,8, mesure invasive de l'ischémie, seuil = 0,8)
	Non	1. Lésions avec diamètre de sténose > 90% 2. Sténoses à < 90% mais caractérisées par des valeurs de FFR < 0,8 (mesure invasive de l'ischémie, seuil = 0,8) 3. Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 35% à cause de la maladie coronarienne

DEUXIÈME ÉTAPE: QUEL EST LE BÉNÉFICE D'UNE REVASCULARISATION POUR LE PATIENT AVEC UN SYNDROME CORONARIEN CHRONIQUE?

Après avoir posé l'indication théorique à une revascularisation, la question du bénéfice pour le patient reste ouverte. Le sujet a fait couler beaucoup d'encre depuis la publication des résultats de l'étude COURAGE en 2007: celle-ci n'a pas montré de bénéfice, en termes de mortalité, de la revascularisation dans le contexte d'un syndrome coronarien chronique.⁷ Le débat n'a fait que s'enflammer depuis la présentation des résultats de l'étude ISCHEMIA fin 2019, lors du congrès de l'AHA (American Heart Association). Afin d'essayer d'y voir plus clair, il semble important de parler des trois études randomisées phares, dont les résultats ont été publiés ces trois dernières années: FAME-2, ORBITA et ISCHEMIA.

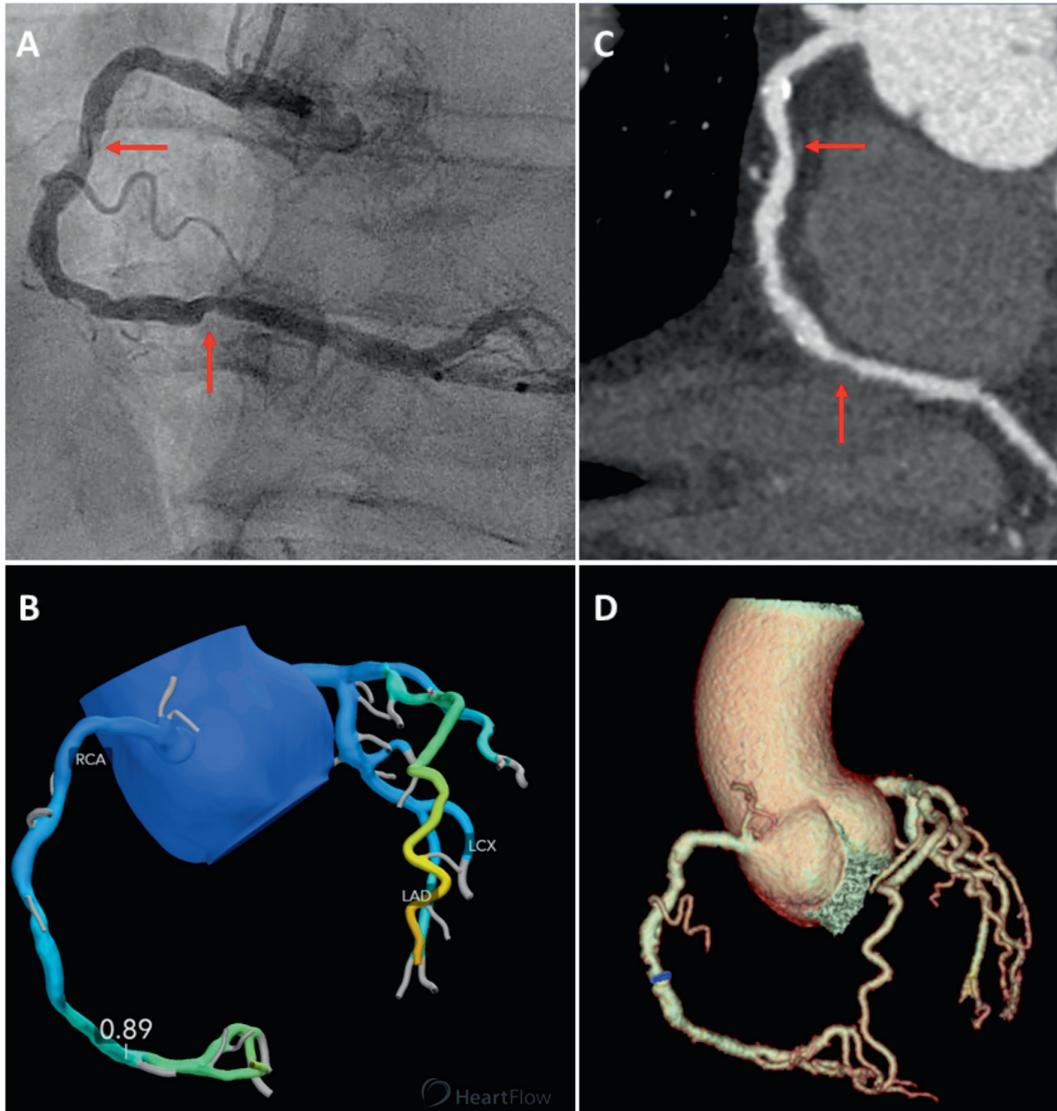
FAME-2

FAME-2 est un essai clinique randomisé multicentrique international conduit en Europe et en Amérique du Nord, ayant inclus 1220 patients souffrant d'une maladie coronarienne multitronculaire. Lorsqu'une ischémie était prouvée par FFR, les patients étaient assignés soit à un traitement optimal médical, soit à une revascularisation.⁸

Les résultats du suivi à 5 ans, publiés en 2018 dans le *New England Journal of Medicine*, montrent une réduction de l'objectif composite incluant la mortalité toutes causes confondues, les infarctus du myocarde et les revascularisations urgentes dans le groupe revascularisé. Le bénéfice est surtout lié à une diminution de revascularisations urgentes, dont le taux est divisé par deux (13 vs 27%) sans différence en termes de mortalité, mais avec une diminution significative du taux d'infarctus spontanés. La réduction des symptômes angineux était aussi plus marquée dans le groupe revascularisation. À noter que les patients de FAME-2 sont des patients à haut risque, comme en témoigne le taux d'infarctus d'environ 10% à 5 ans, et que l'enrôlement a été arrêté prématurément en raison d'un excès significatif de l'objectif primaire dans le groupe assigné au traitement médical. Il est également important de relever que le design de FAME-2 ne prévoyait pas de démontrer une réduction de la mortalité ou du taux d'infarctus,

FIG 1 Analyse d'une sténose de la coronaire droite avec différentes modalités

A: image de coronarographie montrant des lésions sur la coronaire droite moyenne et distale (flèches); B: image de scanner en 2 dimensions montrant les mêmes lésions (flèches); C: reconstruction tridimensionnelle à partir des images de scanner; D: analyse FFR-CT avec valeur de FFR non significative à 0,89; lors de l'évaluation invasive par FFR, la sténose s'est également avérée fonctionnellement non significative.



et que l'étude n'avait donc pas la puissance pour répondre à ces objectifs.

Par ailleurs, une récente méta-analyse incluant 2400 patients de trois études contemporaines sur la revascularisation guidée par la FFR a confirmé les résultats de FAME-2, avec cette fois une réduction significative de 25% des décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde pour cette stratégie.⁹

ORBITA

L'étude ORBITA, publiée en 2018 dans le *Lancet*, a fait également beaucoup parler d'elle, puisque c'est la première étude randomisée comparant une stratégie de revascularisation avec dans le groupe contrôle une procédure simulée, c'est-à-dire une coronarographie mais sans revascularisation. Il s'agit

donc d'une des seules études où le patient ne sait pas si un stent a été implanté ou non. Elle a été conduite sur 230 patients présentant des symptômes angineux et au moins une lésion significative de plus de 70% sur un vaisseau compatible avec une dilatation percutanée.¹⁰

Au suivi de 6 semaines, on ne retrouve pas de différence sur les trois objectifs prédéfinis étudiés, à savoir la capacité d'effort, la fréquence des symptômes angineux et la qualité de vie.

Les résultats d'ORBITA ont initialement été présentés comme le coup de grâce porté à la revascularisation dans le syndrome coronarien chronique. En effet, les auteurs ont émis, à la lumière de leurs résultats, l'hypothèse d'un effet placebo de l'implantation de stent dans l'amélioration des symptômes rapportés dans les autres études. Néanmoins, cette assertion

a été largement tempérée par la suite, et ce pour de multiples raisons.¹¹ Premièrement, l'étude a inclus 230 patients de cinq grands centres recrutés sur près de 4 ans, signalant une population hautement sélectionnée. Il s'agissait par ailleurs en majorité de patients avec une atteinte monotronculaire appartenant à une population à risque inférieur que les patients de FAME-2. Cela d'autant plus que près de 30% des patients inclus avaient en fait une FFR non pathologique, raison pour laquelle un bénéfice n'était de toute façon pas attendu. Ces remarques sont pertinentes, puisqu'une récente sous-étude de FAME-2¹² démontre que les patients bénéficiant le plus de la revascularisation en termes de symptômes et d'événements cardiovasculaires sont ceux avec la plus large augmentation de FFR post-revascularisation. Par ailleurs, une sous-étude d'Orbita¹³ publiée dans le journal *Circulation* en 2019 a démontré que, chez les patients ischémiques sur la base d'une échocardiographie de stress, une revascularisation par angioplastie était associée à une amélioration des symptômes, renforçant de ce fait l'importance de l'ischémie. De plus, il est possible qu'un suivi de 6 semaines soit trop court pour objectiver une différence apparaissant après dissipation de l'effet placebo. Cette hypothèse est corroborée par le fait que 85% des patients de la procédure simulée ont choisi d'être revascularisés à la levée de l'aveuglement. En outre, les patients étaient en moyenne sous une lourde triple thérapie antiangineuse, qui contribue à dissiper l'effet additionnel de la revascularisation.

Au total, si l'étude est novatrice dans son design et rigoureusement conduite, il est néanmoins vraisemblable que son impact sur la pratique soit limité.

ISCHEMIA

L'étude ISCHEMIA, dernière venue et très attendue, dont les résultats ont été publiés en avril 2020 dans le *New England Journal of Medicine*, a comparé une stratégie de revascularisation systématique à un traitement médicamenteux optimal chez les patients avec une maladie coronarienne stable et une ischémie prouvée par test non invasif.¹⁴

Cette étude, conduite rigoureusement sur plus de 5000 patients, démontre que la stratégie invasive ne réduit pas l'objectif primaire comprenant décès pour cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, insuffisance cardiaque et arrêt cardiaque ressuscité.

On retrouve toutefois une nette amélioration symptomatologique, puisque parmi les patients présentant initialement un angor hebdomadaire, on observe 45% de patients asymptomatiques à 3 mois dans le groupe revascularisé et seulement 15% dans le groupe traité médicalement. Par ailleurs, une réduction de plus de 30% des infarctus spontanés a été observée dans le groupe revascularisé.¹⁵

Il faut également souligner qu'il s'agit d'une population hautement sélectionnée, en lien avec les multiples critères d'exclusion, et que tous les patients ont au préalable bénéficié d'un CT coronarien pour exclure une atteinte du tronc commun.

Signalons encore que l'objectif primaire (décès pour cause cardiovasculaire et infarctus du myocarde) a été changé en cours d'inclusion en raison d'un taux d'événements insuffisant.

Revascularisation guidée par la FFR en dehors des études randomisées

Si les essais randomisés sont des piliers de l'évidence, il n'en demeure pas moins qu'ils sont réalisés dans un contexte particulier avec un contrôle rigoureux sur des patients hautement sélectionnés, et leur applicabilité au tout-venant n'est pas forcément garantie. Ainsi, il est intéressant d'analyser les résultats de grands registres ayant inclus un large échantillon de patients.

On relèvera par exemple le registre prospectif japonais J-C CONFIRM, incluant 1263 patients, qui confirme la sécurité d'une décision de décaler dans le temps une revascularisation en cas de FFR négative.¹⁶

D'autres résultats, provenant d'un registre multicentrique de 17989 patients présentant des sténoses angiographiquement intermédiaires (publication en 2020 dans le *Journal of American College of Cardiology*), sont également très intéressants. Les auteurs ont étudié l'évolution temporelle de l'utilisation de la technique de revascularisation guidée par FFR et les implications cliniques en découlant. Ils démontrent que la FFR reste – malgré son rôle bien établi dans les recommandations européennes et américaines – une technique sous-utilisée, mais dont la diffusion semble en progression (de 14,8% en 2009 à 18,5% en 2017). En outre, son utilisation est associée à une réduction de mortalité toutes causes confondues de près de 43% à 1 année.^{17,18}

Revascularisation guidée par les examens non invasifs: le rôle de l'IRM cardiaque et du PET-CT

Même si la FFR reste l'étalon d'or pour l'évaluation de l'ischémie, ce tour d'horizon ne serait pas complet sans mentionner l'apport potentiel des techniques modernes d'imagerie fonctionnelle, telles que l'IRM cardiaque et le PET-CT.

Ainsi, l'étude multicentrique MR-INFORM, publiée en 2019, a inclus 918 patients avec suspicion de syndrome coronarien chronique. Ceux-ci ont été randomisés dans un bras – diagnostique par IRM cardiaque (suivi d'une coronarographie en cas d'ischémie touchant 6% ou plus du myocarde) – ou dans un autre bras – coronarographie avec évaluation de l'ischémie par FFR. Dans les deux groupes, le taux de décès et d'infarctus du myocarde était identique, mais les revascularisations étaient réduites dans le bras IRM, en lien probablement avec une revascularisation de petits vaisseaux causant une ischémie n'engageant pas le pronostic vital dans le groupe FFR.¹⁹ Il faut toutefois relever qu'il s'agit d'une population hautement sélectionnée (918 patients inclus sur 16 620 évalués) et plutôt à bas risque (patients peu symptomatiques avec 90% en classe CCS II et seulement 3,6% d'événements à 12 mois).

En ce qui concerne le PET-CT, une récente étude publiée dans le *Journal of American College of Cardiology* démontre un bénéfice de la revascularisation précoce (< 90 jours) sur la mortalité à long terme chez les patients avec une ischémie démontrée au PET-CT, et ce dès 5% de myocarde ischémique, alors que le seuil de 12,5% est généralement accepté pour la scintigraphie.²⁰

Le **tableau 3** répertorie et résume les principales études susmentionnées.

CONCLUSION

En conclusion, ces récentes publications suggèrent que :

1. La revascularisation guidée par la FFR apporte un bénéfice important en termes de symptomatologie angineuse et
2. Le bénéfice en termes de mortalité est moins certain et dépend probablement du niveau de risque du patient, mais il figure dans un registre international.
3. Une stratégie de revascularisation guidée par IRM de stress est probablement équivalente à une stratégie guidée par FFR, pour une population à bas risque sélectionnée.
4. Une stratégie basée sur un traitement médicamenteux optimal est probablement acceptable en première intention

permet de diminuer le nombre d'infarctus spontanés.

TABLEAU 3 Résumé des principales études mentionnées						
Étude	Patients inclus	Design	Suivi	Objectifs primaires	Résultats principaux	Commentaires
FAME-2	1220	Patients avec FFR < 0,8 randomisés pour traitement optimal médical vs revascularisation guidée par la FFR	5 ans	Objectif composite de mortalité toutes causes, infarctus du myocarde et revascularisation urgente	<ul style="list-style-type: none"> • Bénéfice du groupe revascularisé, surtout lié à une diminution de revascularisations urgentes (13 vs 27%) sans différence en termes de mortalité ni en termes d'infarctus (avec toutefois une tendance favorable juste non significative pour ce dernier point) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients à haut risque: taux d'infarctus d'environ 10% à 5 ans • Enrôlement stoppé prématurément à cause de l'excès d'issue primaire dans le groupe «traitement médical»
ORBITA	230	Patients avec sténoses > 70% randomisés pour revascularisation vs procédure placebo	6 semaines	Différence entre l'augmentation de capacité à l'effort (<i>exercise time</i>) entre les 2 groupes	<ul style="list-style-type: none"> • Au suivi de 6 semaines, pas de différence sur les issues étudiées: capacité d'effort, fréquence des symptômes angineux, qualité de vie 	<ul style="list-style-type: none"> • Population hautement sélectionnée et à risque inférieur que pour les patients de FAME-2 • Suivi de 6 semaines possiblement trop court • Lourde triple thérapie antiangineuse: dissipation de l'effet additionnel de la revascularisation
ISCHEMIA	5179	Patients avec ischémie au moins modérée lors d'un test non invasif randomisés pour une stratégie de revascularisation systématique et un traitement médicamenteux optimal	Médiane 3,3 ans (IQR 2,2 à 4,4)	Objectif composite de décès pour cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, insuffisance cardiaque et arrêt cardiaque ressuscité	<ul style="list-style-type: none"> • La stratégie invasive ne réduit pas l'issue primaire • Nette amélioration symptomatologique: 50% des patients revascularisés sans angor à 12 mois vs 20% dans le groupe traité médicalement • Réduction de plus de 30% des infarctus spontanés observée dans le groupe revascularisé 	<ul style="list-style-type: none"> • Changement de l'issue primaire en cours d'inclusion pour une issue composite • Population hautement sélectionnée, avec critères d'exclusion très rigoureux
Kuramitsu et coll. ¹⁶	1263	Registre prospectif des patients où la décision de la revascularisation a été reportée selon les valeurs de FFR	2 ans	Incidence cumulative à 2 ans de <i>target vessel failure</i> : issue composée de décès pour cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde lié au vaisseau considéré et revascularisation du vaisseau due à une cause clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation de la sécurité d'une décision de rapporter la revascularisation sur la base des valeurs de FFR (taux de <i>target vessel failure</i> à 5,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Population réelle, comparable à la pratique clinique
Parikh et coll. ¹⁷	17989	Patients avec une sténose intermédiaire à la coronarographie, divisés en 2 groupes: revascularisation guidée par FFR vs revascularisation basée sur l'angiographie seule	1 année	Mortalité toutes causes à 1 année	<ul style="list-style-type: none"> • La revascularisation guidée par FFR est associée à une réduction de mortalité toutes causes à 1 année de près de 43% • La FFR reste une technique sous-utilisée mais dont la diffusion semble en progression (de 14,8% en 2009 à 18,5% en 2017) 	<ul style="list-style-type: none"> • Population réelle, comparable à la pratique clinique
MR-IN-FORM	918	Patients avec des symptômes angineux typiques et 2 ou plus facteurs de risque cardiovasculaire ou 1 test d'effort positif, randomisés à une stratégie guidée par IRM ou par FFR	1 année	Objectif composite de décès pour toutes causes, infarctus du myocarde et revascularisation du vaisseau cible	<ul style="list-style-type: none"> • Non-infériorité de la stratégie guidée par IRM sur le taux de décès et d'infarctus du myocarde • Moins de revascularisations dans le bras IRM 	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre d'événements sur 1 année moins nombreux que prévu • Le suivi limité à 1 année pourrait masquer une différence entre les 2 stratégies à plus long terme • Population hautement sélectionnée (<i>screening</i> de 16 000 patients, seulement 918 enrôlés dans l'étude)

chez les patients à risque intermédiaire, en fonction de leurs préférences et après exclusion d'une atteinte du tronc commun.

Il faut mentionner que les résultats de ces études divergent. D'une part, les designs sont différents, d'autre part, les populations étudiées diffèrent également, notamment en termes de risque cardiovasculaire, et le bénéfice de la revascularisation varie précisément en fonction de ce dernier.

Finalement, le rôle de la revascularisation dans le syndrome coronarien chronique prend une place centrale en 2020. Ce

rôle est soutenu par une littérature abondante, précieuse, pour prendre une décision éclairée et partagée avec le patient, en fonction du contexte clinique et des souhaits de ce dernier.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Nous remercions le Dr David Rotzinger du service de radiologie du CHUV pour son aide dans la reconstruction des images de scanner (figure 1).

- 1 **Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
- 2 Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2019;40:180-6. doi:10.1093/ehjci/jez054
- 3 Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: A meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267
- 4 Gueret P, Deux JF, Bonello L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol* 2013;111:471-8. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.029
- 5 Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1145-55. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043
- 6 Collet C, Onuma Y, Andreini D, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689-98. doi:10.1093/eurheartj/ehy581
- 7 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829
- 8 **Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-9. doi:10.1056/NEJMoa1803538
- 9 Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: Meta-Analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019;40:180-6. doi:10.1093/eurheartj/ehy812
- 10 **Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9
- 11 Jackson M, Zaman A. Orbita: What goes around, comes around... or does it? *Interv Cardiol Rev* 2018;13:135-6. doi:10.15420/icr.2018.18.2
- 12 Fournier S, Ciccarelli G, Toth GG, et al. Association of Improvement in Fractional Flow Reserve with Outcomes, Including Symptomatic Relief, after Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Cardiol* 2019;4:370-4. doi:10.1001/jamacardio.2019.0175
- 13 Al-Lamee RK, Shun-Shin MJ, Howard JP, et al. Dobutamine Stress Echocardiography Ischemia as a Predictor of the Placebo-Controlled Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease: The Stress Echocardiography-Stratified Analysis of ORBITA. *Circulation* 2019;140:1971-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042918
- 14 **Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.
- 15 Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408-19.
- 16 *Kuramitsu S, Matsuo H, Shinozaki T, et al. Two-Year Outcomes After Deferral of Revascularization Based on Fractional Flow Reserve: The J-CONFIRM Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008355. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008355
- 17 *Parikh RV, Liu G, Plomondon ME, et al. Utilization and Outcomes of Measuring Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:409-19. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.060
- 18 Adedj J, Guillon B. FFR-Guided Revascularization in Stable "Intermediate" Lesions: Room for Improvement and Good Reasons to Do So. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:420-1. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.008
- 19 *Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med* 2019;380:2418-28. doi:10.1056/NEJMoa1716734
- 20 *Patel KK, Spertus JA, Chan PS, et al. Extent of Myocardial Ischemia on Positron Emission Tomography and Survival Benefit With Early Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1645-54. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.055

* à lire
** à lire absolutement

INDICES POSSIBLES, DITS «RED FLAGS», POUR LA DÉTECTION PRÉCOCE DE LA CARDIOMYOPATHIE AMYLOÏDE À TRANSTHYRÉTINE (ATTR-CM)

Amylose cardiaque

L'amylose est une maladie systémique complexe et progressive, causée par un repliement incorrect de certaines protéines (1, 2). Celles-ci se déposent dans le corps sous forme de fibrilles amyloïdes insolubles et peuvent entraîner des troubles du fonctionnement de nombreux organes, entre autres du cœur (2).

Les deux formes les plus fréquentes d'amylose cardiaque sont l'amylose à chaînes légères (amylose AL) et l'amylose à transthyrétine (amylose ATTR). Elles sont dues, pour l'une, à une surproduction et à un mauvais repliement des chaînes légères d'anticorps, et pour l'autre, à un mauvais repliement de la transthyrétine, une protéine de transport (3). Les deux formes peuvent présenter une atteinte cardiaque élevée qui assombrit le pronostic (1-3). Dans le cas de l'ATTR, on parle d'une amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM) (1). On distingue la forme héréditaire (hATTR) et la forme non mutée dite «sauvage» (wtATTR), plus fréquente (3). Cette dernière s'observe surtout chez les personnes âgées, d'où le nom d'«amylose sénile» qu'on lui donnait autrefois (3). Des études qui examinaient la prévalence de l'ATTR dans d'autres pathologies par des méthodes non invasives ont révélé qu'une ATTR était également présente chez 16% des patients ayant reçu une implantation transcathéter de valve aortique (TAVI), chez 13% des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (ICFEP) et chez 7-8% des patients présentant un syndrome du tunnel carpien (1). L'implication cardiaque dans l'ATTR-CM est responsable des fortes limitations et de la nette diminution de l'espérance de vie des patients - l'espérance de vie médiane se situe en moyenne entre 3 et 5 ans après le diagnostic (1-4). Un diagnostic précis et précoce de l'ATTR-CM est la clé d'une prise en charge adéquate des patients (4)

Diagnostic d'ATTR-CM

Les amyloses cardiaques montrent souvent un échocardiogramme typique caractérisé par un épaississement de la paroi ventriculaire gauche (VG) (3). Un autre trait typique est la discordance entre l'amplitude du QRS sur l'électrocardiogramme (ECG) et l'épaisseur de la paroi VG à l'échocardiographie (3). La première étape diagnostique la plus importante en cas de suspicion d'amylose cardiaque est d'exclure le plus tôt possible une AL par analyse des chaînes légères et immunofixation sérique et urinaire, car cette évolution agressive de la maladie nécessite la mise en place

LES INDICES CLINIQUES SUIVANTS, SURTOUT S'ILS SONT ASSOCIÉS, DOIVENT FAIRE SUSPECTER UNE ATTR-CM NÉCESSITANT DE PLUS AMPLES INVESTIGATIONS.

- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée chez des patients typiquement âgés de plus de 60 ans
- Intolérance aux traitements standards de l'insuffisance cardiaque tels qu'IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et bêta-bloquants
- Discordance entre l'amplitude du QRS sur l'électrocardiogramme (ECG) et l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche (VG) à l'échocardiographie
- Diagnostic de syndrome du canal carpien ou de sténose du canal lombaire
- Détection à l'échocardiographie d'un épaississement de la paroi VG
- Dysfonction du système nerveux autonome avec troubles gastro-intestinaux ou perte de poids inexplicable

Fig. 1. Les «red flags» de l'ATTR-CM^{1,3}



immédiate d'un traitement approprié en cas d'atteinte cardiaque (2, 3). Pour le diagnostic d'ATTR-CM, souvent confirmé autrefois par biopsie, une méthode non invasive, la scintigraphie squelettique, est maintenant disponible (2, 3, 4). Celle-ci est réputée particulièrement fiable et peut suffire pour le diagnostic de l'ATTR-CM après exclusion d'une AL (1). Les avantages de la scintigraphie osseuse, outre sa sensibilité et sa spécificité élevées, résident dans son caractère non invasif, sa grande accessibilité et son coût relativement faible (1). La méthode permet en outre de détecter les fibrilles amyloïdes à un stade encore précoce de la maladie (1). Pourtant, l'ATTR-CM est souvent diagnostiquée tardivement faute d'une sensibilisation suffisante à cette maladie et parce que les symptômes sont généralement non spécifiques et hétérogènes lors de la première présentation (1).

Possibilités de détection précoce de l'ATTR-CM

Une détection précoce de l'ATTR-CM est importante en raison de son mauvais pronostic et suppose que l'on en connaisse quelques symptômes clés, qui ne sont pas tous cardiaques (1). Les indices classiques d'une ATTR-CM, ce qu'on appelle les «red flags», sont résumés à la fig. 1 (1-3). Cette suspicion doit être évoquée en particulier chez des personnes âgées qui sont hospitalisées pour une défaillance cardiaque, présentent des valeurs augmentées de BNP ou de NTproBNP interprétables dans aucun contexte clinique, une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (ICFEP) ou une intolérance aux traitements standards de l'insuffisance cardiaque (1, 3). Une ATTR-CM peut aussi

s'accompagner de particularités neurologiques, p. ex. des antécédents de syndrome (généralement bilatéral) du canal carpien, des polyneuropathies d'étiologie peu claire, une sténose du canal lombaire ou encore des dysfonctions du système nerveux autonome (1, 3).

Conclusion

Une meilleure sensibilisation à cette maladie et les progrès continus dans les moyens de diagnostic non invasifs augmentent la probabilité que la maladie soit diagnostiquée plus systématiquement et passe moins souvent inaperçue à l'avenir (4). Les «red flags» servent à éveiller les suspicions d'ATTR-CM (1-3). La présence de tels «red flags», a fortiori s'ils sont plusieurs, est une indication pour des investigations diagnostiques plus poussées (1).

Bibliographie:

1. Maurer M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Circ Heart Fail. Sept 2019;12:e006075.
2. Brouwers S, et al. Cardiac amyloidosis. Cardiovascular Medicine. 2018;21(11):282-289
3. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. Cleveland Clinic Journal of Medicine. Dec 2017, Volume 84, Supplement 3:12-26
4. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. Heart Failure. 2019, Vol.7, No.8:709-16

Plus amples informations:

Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zurich
Cet article a bénéficié du soutien financier de la société Pfizer AG, Zurich.

Dysfonction sinusale, syndrome de Brugada et syndrome du QT long chez un même patient

Quand la génétique y perd son latin

Drs ALESSANDRA PIA PORRETTA^{a,b}, ÉMELINE DAVOINE^c, Pr ANDREA SUPERTI-FURGA^c, Drs ZAHURUL ALAM BHUIYAN^c, GIULIA DOMENICHINI^a, CLAUDIA HERRERA SIKLODY^a, PATRIZIO PASCALE^a, CHRISTELLE HADDAD^a, JÜRIG SCHLÄPFER^a et Pr ÉTIENNE PRUVOT^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1148-52

Le gène *SCN5A* code pour le canal sodique cardiaque qui est responsable de la pente de dépolarisation rapide du potentiel d'action. Plusieurs cardiopathies héréditaires (CH) ont été associées à des variants pathogènes du gène *SCN5A* incluant, entre autres, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT long congénital et la dysfonction sinusale. Récemment, des syndromes de chevauchement ont été également décrits, s'exprimant, chez un même patient, par un phénotype clinique mixte comprenant une combinaison des manifestations rapportées ci-dessus. Dans ce contexte, nous devrions donc reconsidérer cliniquement les CH impliquant le gène *SCN5A* comme des expressions différentes d'un même éventail de phénotypes cliniques avec chevauchements marqués plutôt que comme des entités cliniques distinctes et isolées.

Sinus node dysfunction, Brugada syndrome and long QT syndrome affecting the same patient: when genetics can't make head or tail of it

The gene SCN5A encodes the cardiac sodium channel which, through the conduction of Na⁺ current into the cell, generates the fast upstroke of the action potential of cardiomyocytes. Pathogenic variants of SCN5A have been causally associated to several hereditary cardiac diseases including, among others, Brugada syndrome, congenital long QT syndrome and sinus node dysfunction. Recently, overlap syndromes have been described that are characterized by the simultaneous expression of mixed clinical phenotypes among two or more hereditary cardiac diseases associated to the gene SCN5A (HCD-SCN5A). For this reason, it is time to rethink about HCD-SCN5A as different expressions of the same complex spectrum encompassing multiple clinical phenotypes with pronounced overlaps instead of as distinct clinical entities.

INTRODUCTION

Depuis 1992, année de son clonage,¹ le gène *SCN5A* est l'objet d'une étude minutieuse concernant son rôle physiologique et

physiopathologique en rapport avec la protéine cardiaque qu'il code. Le gène *SCN5A* code ainsi la sous-unité α nécessaire à la formation du pore du canal sodique, au travers duquel passe l'afflux rapide de cations sodiques à l'intérieur du cardiomyocyte, étape cruciale dans la genèse du potentiel d'action.¹⁻³ Pour cette raison, toute altération structurelle ou fonctionnelle du canal sodique peut entraîner des répercussions considérables sur l'excitabilité et la conduction électrique cardiaque.¹⁻³ De nombreux variants pathogènes du gène *SCN5A* ont été identifiés comme pouvant être à l'origine de plusieurs cardiopathies héréditaires (CH) incluant le syndrome de Brugada (SdB), le syndrome du QT long congénital (SQTL), la dysfonction sinusale (DS), la fibrillation auriculaire familiale (FAF), le trouble familial progressif de la conduction cardiaque (TFPCC), la tachycardie multifocale automatique de Purkinje (TMAP) et la cardiomyopathie dilatée (CMD).¹⁻³ Plusieurs études récentes ont également démontré l'existence de syndromes de chevauchement (SC) liés au gène *SCN5A*, syndromes caractérisés par l'expression d'un phénotype clinique mixte comprenant une combinaison des manifestations rapportées ci-dessus.⁴

Dans cet article, après avoir rappelé le rôle physiologique du gène *SCN5A*, nous allons parcourir brièvement les CH associées, pour préciser la conception actuelle des SC associés au gène *SCN5A*. À la lumière des nouvelles évidences scientifiques, nous devrions en effet reconsidérer les CH associées au gène *SCN5A* (CH-*SCN5A*) comme appartenant à un éventail de phénotypes cliniques très variables avec un chevauchement marqué plutôt que comme des entités cliniques distinctes. En d'autres termes, comme les différentes manifestations cliniques d'une même mutation à l'instar des faces d'un même dé: voilà pourquoi la génétique semble y perdre son latin!

LE CANAL SODIQUE CARDIAQUE

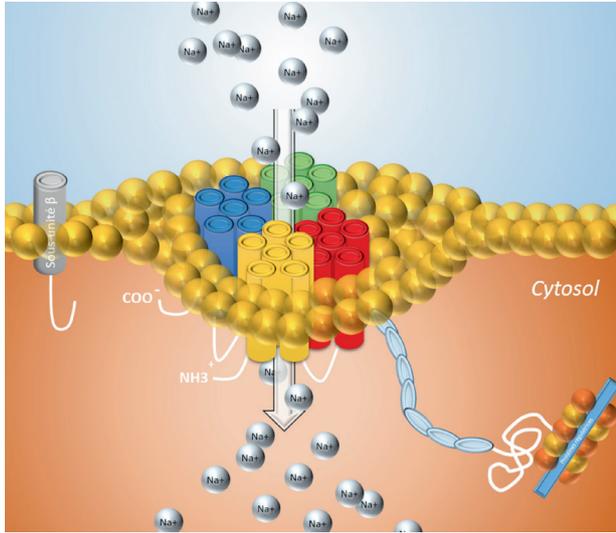
L'isoforme cardiaque du canal sodique^{5,6} fait partie de la famille des canaux sodiques dépendants du potentiel de membrane, que l'on retrouve également exprimés dans les muscles squelettiques et le système nerveux central et périphérique.^{1,7} Le canal sodique cardiaque résulte de l'interaction entre la sous-unité α nécessaire à la formation du pore et plusieurs protéines régulatrices auxiliaires.^{1,2,6} La sous-unité α représente toutefois l'unité centrale, dont l'isoforme le plus fréquemment

^aService de cardiologie, Département cœur-vasseaux, CHUV, 1011 Lausanne,

^bUniversité de Pavie, 27100 Pavie, Italie, ^cService de médecine génétique, Département médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, 1011 Lausanne
alessandra.pia.porretta@chuv.ch | emeline.davoine@chuv.ch
andrea.superti-furga@chuv.ch | z.a.bhuiyan@chuv.ch
giulia.domenichini@chuv.ch | claudia.herrera-siklody@chuv.ch
patrizio.pascale@chuv.ch | christelle.haddad@chuv.ch
jurg.schlaepfer@chuv.ch | etienne.pruvot@chuv.ch

FIG 1 Représentation du canal sodique cardiaque

Ce canal résulte de l'interaction entre la sous-unité α nécessaire à la formation du pore et de plusieurs protéines régulatrices auxiliaires. La sous-unité α comprend quatre domaines homologues (DI-DIV), chacun formé par six segments transmembranaires (S1-S6) mutuellement assemblés afin de former le pore conducteur de Na^+ de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Na^+ : sodium.



exprimée dans le cœur est celle codée par le gène *SCN5A* (*Nav1.5*), localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p21). Elle comprend quatre domaines homologues (DI-DIV), chacun constitué par six segments transmembranaires (S1-S6) mutuellement assemblés afin de former le pore conducteur d'ions (figure 1).^{1,6} La dépolarisation de la membrane plasmatique entraîne l'ouverture du canal sodique, qui véhicule un flux rapide de sodium (Na^+) vers l'intérieur de la cellule.¹ Ce courant sodique entrant, responsable de la dépolarisation rapide du potentiel d'action (phase 0), se réduit ensuite progressivement en raison de la transition du canal sodique vers un état d'inactivation. Une dernière étape aboutit à la récupération de la phase d'inactivation.¹

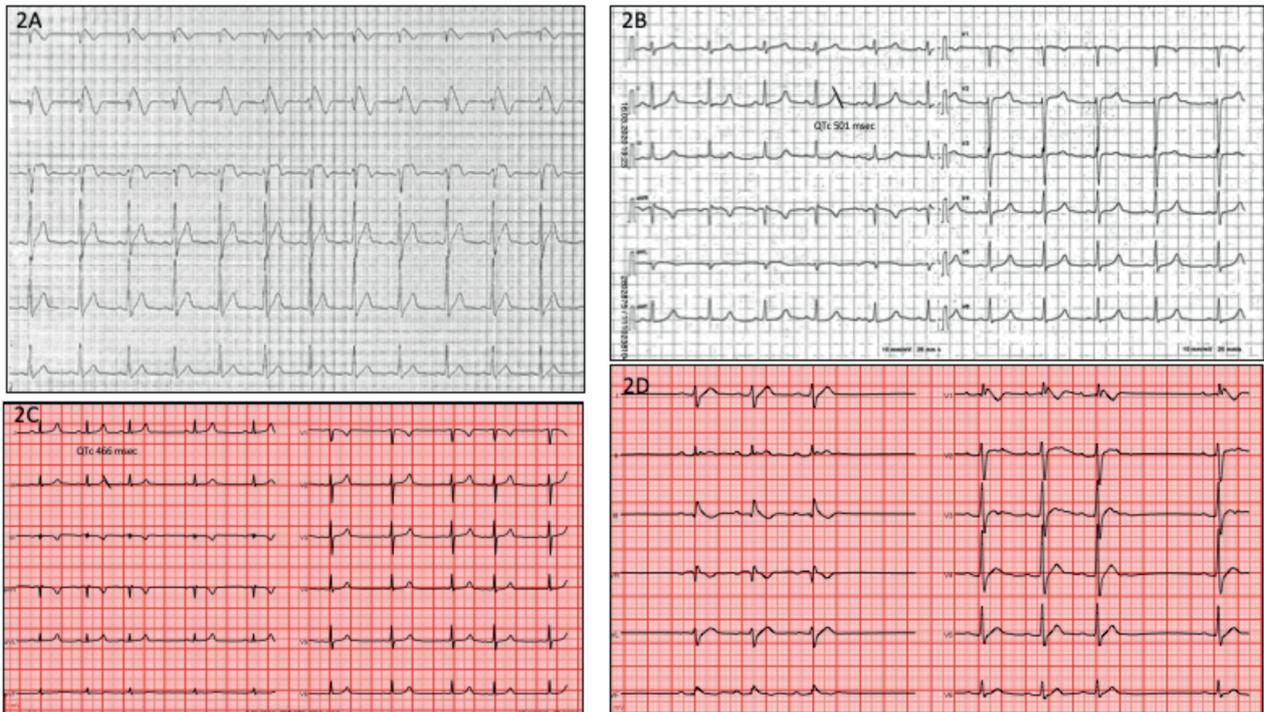
CARDIOPATHIES HÉRÉDITAIRES ASSOCIÉES AU GÈNE *SCN5A*

Syndrome de Brugada (SdB)

Rapporté pour la première fois en 1992,⁸ le SdB est caractérisé à l'ECG par un sus-décalage du segment ST («*coved-type*», en dôme) ≥ 2 mm, dans ≥ 1 dérivation précordiales droites (V_1 - V_2) localisées dans les 2^e, 3^e ou 4^e espaces intercostaux. Ce pattern électrocardiographique (type I) peut être d'apparition spontanée, ou faire suite à un test de provocation par administration intraveineuse d'un antiarythmique de la classe I (ajmaline) (figure 2A).^{9,10} La prévalence du SdB est estimée entre 5 et 20 cas par 10 000 habitants¹⁰⁻¹² et le tableau

FIG 2 *SCN5A* et phénotypes cliniques

A. ECG d'un patient porteur d'un variant pathogène sur *SCN5A* et exprimant un SdB. B. ECG d'un patient porteur d'un variant pathogène sur *SCN5A* et exprimant un SQTL de type 3. C. ECG d'un patient porteur d'un variant pathogène sur *SCN5A* et présentant un SC s'exprimant par un SQTL de type 3 et un SdB. D. ECG d'un patient porteur d'un variant pathogène sur *SCN5A* et présentant un SC s'exprimant par un SdB, une dysfonction sinusale et des troubles de la conduction. SC: syndrome de chevauchement; SdB: syndrome de Brugada; SQTL: syndrome du QT long.



clinique se manifeste le plus fréquemment vers l'âge de 30 à 40 ans¹³ avec une prédisposition significative pour le sexe masculin.^{10,12} La présentation clinique varie en raison du développement possible – entre les individus porteurs d'un même variant pathogène – de phénotypes différents, tant en termes de typologie que de sévérité. C'est pourquoi le tableau clinique va de l'absence de tout symptôme au développement de syncopes, voire jusqu'à la mort subite secondaire à la survenue d'arythmies ventriculaires malignes. Le mode de transmission est autosomique dominant, bien qu'une variation pathogène ne soit actuellement objectivée que dans 20-30 % des cas¹⁴ dans le gène *SCN5A*, qui demeure le seul gène significativement associé au SdB.¹⁵ Jusqu'à présent, plus de 200 mutations associées au SdB ont été décrites dans ce gène, qui se traduisent par une perte de fonction du canal sodique et une réduction du courant sodique dépolarisant.^{2,10,14}

Syndrome du QT long congénital (SQTL) de type 3

Le SQTL est une cardiopathie électrique dont le diagnostic électrocardiographique repose sur la détection d'un intervalle QT corrigé (QTc) ≥ 480 msec sur plusieurs ECG.¹⁶ La mesure du QTc peut toutefois être difficile. Tout en rappelant la nécessité d'une correction pour la fréquence cardiaque (formule de Bazett), la mesure du QT est traditionnellement standardisée et se mesure par la méthode de la tangente dans les dérivations DII et/ou V₅ (figure 3).¹⁷ Par ailleurs, comme l'intervalle QT peut être normal chez les patients atteints de SQTL, son diagnostic est rendu difficile et nécessite l'évaluation soigneuse de plusieurs variables électrocardiographiques, cliniques et anamnestiques (figure 2B).¹⁸ Dans ce contexte, l'outil diagnostique par excellence est le score de Schwartz qui permet de poser le diagnostic de SQTL si sa valeur est supérieure à 3.^{16,18} Sa prévalence est estimée à 1: 2000-2500 individus^{18,19} et, vu son expressivité variable, le tableau clinique peut être silencieux ou caractérisé par le développement de tachyarythmies ventriculaires polymorphes (torsades de pointes) pouvant mener à une syncope et à la mort subite.²

Jusqu'à ce jour, 17 gènes ont été associés au SQTL, parmi lesquels le gène *SCN5A*, dans lequel une variation délétère est identifiée dans 5 à 10 % des cas (SQTL de type 3).¹ À noter que le SQTL de type 3 se distingue des autres formes de SQTL. Les patients atteints du type 3 ont, entre autres, une

fréquence cardiaque plus lente au repos.¹ Par ailleurs, l'intervalle QT est davantage prolongé durant les fréquences cardiaques lentes, mais il s'adapte bien à l'augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui explique la survenue des événements cardiaques en phases bradycardes plutôt que tachycardes, donc typiquement au repos pour la plus grande majorité des cas.^{1,20,21} À signaler que les mutations du gène *SCN5A* associées au SQTL entraînent un gain de fonction du canal sodique, c'est-à-dire une entrée prolongée de Na⁺ dans les cardiomyocytes, responsable d'une prolongation de la phase de repolarisation bien exprimée par la prolongation de l'intervalle QT à l'ECG.^{1,4}

Fibrillation auriculaire familiale (FAF)

C'est en 1997^{2,22} que remonte la première identification d'un locus génétique associé à une forme de FAF à transmission autosomique dominante.^{1,2} En 2008, Ellinor et coll.^{1,2,23} et Darbar et coll.^{1,2,24} ont démontré l'implication dans la FAF de plusieurs variants pathogènes présents sur *SCN5A* pouvant provoquer soit un gain, soit une perte de fonction du canal sodique.² La prévalence accrue de fibrillation auriculaire (FA) chez les patients atteints de SdB, porteurs d'une mutation sur *SCN5A* et présentant des troubles de la conduction intra-auriculaire, semble suggérer que les mutations de type perte de fonction pourraient favoriser le développement d'une FAF par un ralentissement de la conduction intra-auriculaire.^{1,4} D'autre part, les mutations de type gain de fonction entraînent vraisemblablement une excitabilité accrue des cardiomyocytes atriaux par le flux augmenté de Na⁺ et la prolongation du potentiel d'action, ce qui peut favoriser le développement de postdépolarisations précoces et tardives.^{1,4} Le risque accru de FA chez les patients atteints de SQTL de type 3 pourrait donc être motivé par ces mécanismes.^{1,2}

Dysfonction sinusale (DS)

Plusieurs mutations sur *SCN5A*, essentiellement de type perte de fonction, ont été associées au développement d'une DS.^{1,25}

Trouble familial progressif de la conduction cardiaque (TFPCC)

Le TFPCC se caractérise par le développement progressif de troubles de la conduction à l'origine d'une augmentation graduelle de la durée de l'onde P, de l'intervalle PR et de la durée du QRS, jusqu'au développement de blocs de branche et de blocs atrioventriculaires de haut degré.¹ En 1999, l'équipe de Schott identifia la première mutation sur le gène *SCN5A* associée au TFPCC qui, en raison de la perte de fonction du canal sodique et du remaniement fibreux associé, a mené à un bloc atrioventriculaire progressif.^{1,26}

Tachycardie multifocale automatique de Purkinje (TMAP)

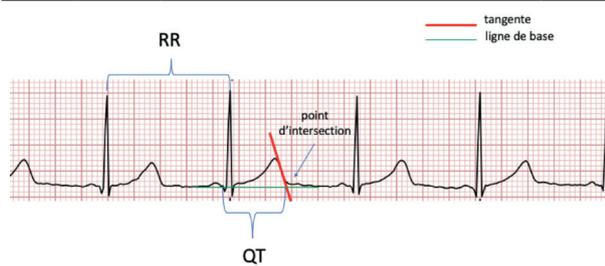
La TMAP est une entité clinique nouvelle caractérisée par une extrasystolie ventriculaire fréquente provenant de foyers ectopiques localisés dans les fibres de Purkinje.^{1,6} Une mutation sur *SCN5A* de type gain de fonction, possiblement responsable de potentiels d'action prématurés pendant la phase de repolarisation des cellules de Purkinje, a été décrite.^{1,27}

FIG 3

Mesure du QT à travers la méthode standardisée de la tangente¹⁷

Une tangente doit être tracée parallèlement à la pente la plus raide de l'onde T. L'intervalle QT est mesuré du début du QRS jusqu'au point d'intersection entre la ligne de base et la tangente. Le QT est ensuite corrigé pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Bazett.

Formule de Bazett: $QTc = QT \text{ (msec)} / \sqrt{RR \text{ (sec)}}$



Cardiomyopathie dilatée (CMD)

Depuis 2004,²⁸ plusieurs mutations du gène *SCN5A* ont été rapportées dans des familles souffrant de CMD. Toutefois, le mécanisme par lequel la dysfonction du canal sodique entraîne une altération morphologique et/ou fonctionnelle du ventricule demeure débattu.¹

Syndromes de chevauchement associés au gène *SCN5A*

Les SC associés au gène *SCN5A* représentent une nouvelle entité clinique définie par l'expression d'un phénotype clinique mixte entre deux ou plusieurs CH-*SCN5A*.^{4,10} C'est en 1999 que Bezzina et coll.^{3,29} ont décrit un phénotype de variabilité extrême caractérisé par l'expression de SdB, SQTl de type 3, DS et troubles de la conduction, associé à une mutation du gène *SCN5A* au sein d'une même famille. La description de plusieurs cas cliniques a enrichi la littérature actuelle jusqu'à la publication par Remme et coll.³ d'une liste détaillée des mutations identifiées sur *SCN5A* associées à des SC. Dans ce contexte, les phénotypes les plus fréquents associent SdB et troubles de la conduction,^{3,30} SdB et DS³¹ ou SQTl de type 3³² (figures 2C et 2D). Ces trouvailles ont donc bouleversé la conception classique des pathologies associées au gène *SCN5A*, considérées jusqu'alors comme entités cliniques séparées avec des manifestations spécifiques dues aux effets biophysiques du canal sodique muté.^{3,10} Dans ce contexte, plusieurs facteurs ont été proposés comme modulateurs potentiels de l'expression phénotypique (âge, sexe, température...).³ Toutefois, plus récemment, plusieurs auteurs ont remis en question le modèle d'héritage monogénique historiquement postulé comme étant à l'origine des CH-*SCN5A*.¹⁰ Les phénomènes de pénétrance incomplète et d'expressivité variable pourraient être en effet le résultat d'une interaction complexe entre prédisposition génétique, facteurs environnementaux et «*modifying risk factors*»,^{3,10} à la lumière d'un modèle d'héritabilité probablement polygénique.

CONCLUSION

Le gène *SCN5A*, qui code le canal sodique cardiaque responsable de l'afflux rapide de Na⁺ dans la cellule, participe à une

étape cruciale du potentiel d'action cardiaque. De nombreux variants pathogènes du gène *SCN5A* ont été associés à plusieurs cardiopathies héréditaires. Ces différents phénotypes peuvent également coexister chez un même patient dans le cadre d'un syndrome de chevauchement associé au gène *SCN5A*. Pour cette raison, nous devrions reconsidérer les cardiopathies héréditaires associées à *SCN5A* comme faisant partie d'un éventail de phénotypes cliniques, caractérisés par une variabilité extrême et un chevauchement marqué qui seraient l'expression d'une interaction complexe entre un modèle d'héritabilité possiblement polygénique, des facteurs modificateurs de risque et le substrat environnemental.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de syndrome de Brugada (SdB), de syndrome du QT long (SQTl) ou de cardiomyopathie dilatée (CMD) familiale chez un patient représente une indication formelle à une consultation de cardiogénétique spécialisée et à un bilan cardiologique chez les apparentés de premier degré
- L'objectivation d'une fibrillation auriculaire (FA) chez les patients âgés de moins de 40 ans, d'une dysfonction sinusale (DS) ou d'un bloc atrioventriculaire de haut degré chez les patients âgés de moins de 60 ans, en l'absence de cardiopathie structurelle ou d'autre *trigger* démontré (fonction thyroïdienne dans la norme, absence de pratique sportive de haute intensité ou d'éléments électrocardiographiques évocateurs d'une voie lente antérograde...), devrait entraîner la recherche d'une canalopathie d'origine génétique
- Les cardiopathies héréditaires associées au gène *SCN5A* (SdB, SQTl, DS, FA familiale, trouble familial progressif de la conduction cardiaque, tachycardie multifocale automatique de Purkinje et CMD) peuvent coexister chez un même patient dans le cadre d'un syndrome de chevauchement s'exprimant par une combinaison de leurs manifestations respectives

1 **Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of SCN5A Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:569-79.

2 *Wilde AA, Brugada R. Phenotypic manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel. *Circ Res* 2011;108:884-97.

3 **Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:78-87.

4 Robyns T, Nuyens D, Van Casteren L, et al. Reduced Penetrance and Variable Expression of SCN5A Mutations and the Importance of Co-inherited Genetic Variants: Case Report and Review of the Literature. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2014;14:133-49. eCollection 2014 May.

5 Cohen SA. Immunocytochemical

localization of rH1 sodium channel in adult rat heart atria and ventricle. Presence in terminal intercalated disks. *Circulation* 1996;94:3083-6.

6 Amarouch MY. Mort subite et complexes moléculaires des canaux ioniques cardiaques. Thèse de doctorat en médecine. Sciences de la vie et de la santé. Physiologie. École doctorale Biologie-Santé Nantes-Angers, en partenariat avec Université de Nantes. Unité de formation et de recherche de médecine et des techniques médicales (autre partenaire) ; 2010.

7 Veerman CC, Wilde AA, Lodder EM. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product NaV1.5: Role in physiology and pathophysiology. *Gene* 2015;573:177-87. doi: 10.1016/j.gene.2015.08.062. Epub 2015 Sep 8.

8 Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment

elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.

9 Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. C. HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHR in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014. Review.

10 Porretta AP. SCN5A Overlap syndromes : une énigme non résolue. Mémoire de diplôme interuniversitaire « Maladies cardiaques Héréditaires ». Université Claude-Bernard-Lyon-1, Université Pierre-et-Marie-Curie-Paris, Université de Nantes.

11 Sieira J, Dendramis G, Brugada P.

Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:744-56.

12 Vohra J, Rajagopalan S; CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. *Heart Lung Circ* 2015;24:1141-8.

13 Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.

14 Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2010;7:33-46.

15 Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud JB, et al. Testing the burden of

- rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2015;24:2757-63. doi: 10.1093/hmg/ddv036.
- 16 Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
- 17 Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, et al. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm* 2008;5:1015-8.
- 18 Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R, Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:868-77.
- 19 Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-7.
- 20 Wilde AAM, Remme CA. Therapeutic approaches for Long QT syndrome type 3: an update. *Europace* 2018;20:222-4.
- 21 Clancy CE, Tateyama M, Kass RS. Insights into the molecular mechanisms of bradycardia-triggered arrhythmias in long QT-3 syndrome. *J Clin Invest* 2002;110:1251-62.
- 22 Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.
- 23 Ellinor PT, Nam EG, Shea MA, et al. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:99-105. Epub 2007 Sep 19.
- 24 Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 2008;117:1927-35.
- 25 Veldkamp MW, Wilders R, Baartscheer A, et al. Contribution of sodium channel mutations to bradycardia and sinus node dysfunction in LQT3 families. *Circ Res* 2003;92:976-83. Epub 2003 Apr 3.
- 26 Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999;23:20-1.
- 27 Laurent G, Saal S, Amarouch MY, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(2):144-56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.052.
- 28 McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004;110:2163-7. Epub 2004 Oct 4.
- 29 Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, et al. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999;85:1206-13.
- 30 Kyndt F, Probst V, Potet F, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001;104:3081-6.
- 31 Hayashi H, Sumiyoshi M, Nakazato Y, et al. Brugada syndrome and sinus node dysfunction. *J Arrhythm* 2018;34:216-21.
- 32 Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-15.

* à lire

** à lire absolument

Dissection coronaire spontanée: *primum nihil nocere*

Drs ANDREA CARCATERRA^a, JUAN F. IGLESIAS^a, Pr STÉPHANE NOBLE^a, Dr MURAT CIMCI^a,
Prs MARCO ROFFI^a, FRANÇOIS MACH^a et Dr SOPHIE DEGRAUWE^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1153-8

La dissection coronaire spontanée est une cause importante de syndrome coronarien aigu, d'infarctus du myocarde et de mort subite, chez des patients jeunes, présentant peu ou pas de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Historiquement elle était considérée comme une pathologie rare, survenant essentiellement en association avec la grossesse et le péripartum. Il n'existe à l'heure actuelle pas d'études randomisées concernant la dissection coronaire spontanée. Toutefois, grâce à un effort international visant à établir de larges registres nationaux répertoriant les patients atteints de dissection coronaire spontanée, les connaissances concernant cette pathologie ont largement évolué au cours des dernières années, permettant de mettre en évidence que la dissection coronaire spontanée constitue une entité physiopathologique distincte, et que son traitement et son évolution clinique sont distincts du syndrome coronarien aigu d'origine athérosclérotique.

Spontaneous coronary artery dissection: *primum nihil nocere*

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is an important cause of acute coronary syndrome, myocardial infarction and sudden cardiac death, among young patient with little/no traditional cardiovascular risk factors. Historically SCAD was considered as a rare pathology, associated primarily with pregnancy and the peripartum period. In recent years, SCAD diagnosis improved thanks to data derived from large registries, thanks to the increased use of diagnostic coronary angiography and the availability of intracoronary imaging. To date there are no randomized trials dedicated to SCAD. However, thanks to global efforts to build national SCAD registries, knowledge of SCAD has tremendously increased during the last years, demonstrating that SCAD is a distinct pathophysiological entity, and presents key differences in management and outcomes compared to ACS of atherosclerotic aetiology.

INTRODUCTION

La dissection coronaire spontanée (DCS) est définie comme la séparation spontanée, non traumatique et non iatrogène des couches constituant la paroi de l'artère coronaire, menant à la création d'une fausse lumière. Cette séparation peut survenir entre l'intima et la media ou entre la media et l'adventice. Elle peut être initiée alternativement par une déchirure ou par la formation d'un hématome spontané de la

paroi de l'artère. La formation d'une fausse lumière conduit à la compression de la vraie lumière et à une limitation du flux coronaire antérograde.¹ Le premier cas de DCS a été décrit sur une autopsie d'une femme de 42 ans, il y a près de 90 ans.² Depuis lors, grâce à ces rapports de cas ainsi qu'à des séries rétrospectives et prospectives, les connaissances concernant la DCS, son diagnostic ainsi que son traitement et son suivi ont largement évolué.

Aujourd'hui, la DCS est diagnostiquée dans 1-4% des syndromes coronariens aigus,^{3,4} elle est à l'origine de plus de 30% des infarctus du myocarde chez les femmes de moins de 50 ans et constitue l'étiologie la plus fréquente des infarctus du myocarde chez les femmes enceintes.⁵

ÉPIDÉMIOLOGIE

Historiquement, la DCS était considérée comme une pathologie rare. À l'heure actuelle, sa prévalence reste difficile à déterminer car elle est sous-diagnostiquée; d'une part en raison de sa méconnaissance au sein du corps médical et, d'autre part, en raison d'une faible suspicion de syndrome coronarien aigu chez des patients jeunes avec peu ou pas de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, même en présence de douleurs angineuses typiques, menant à une sous-utilisation de la coronarographie diagnostique chez ces patients.

Dans de grandes séries contemporaines de syndromes coronariens aigus, conduites entre 2009 et 2016,³ la prévalence de la DCS varie de 0,16 à 4%. La proportion de femmes parmi ces patients varie de 54 à 95% selon les séries.³ Parmi les femmes de moins de 50 ans, jusqu'à 35% des cas de syndrome coronarien aigu sont causés par une DCS. L'âge moyen des femmes atteintes de DCS varie de 45 à 53 ans, toutefois des cas de DCS chez des patients de 20 à 80 ans sont rapportés dans la littérature. Une large cohorte canadienne de patients atteints de DCS rapporte que l'âge moyen des hommes (48,6 ± 9,8 ans) qui présentent une DCS est légèrement plus bas que celui des femmes atteintes de la même pathologie (52,3 ± 9,2 ans).⁶

PATHOGENÈSE ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES

La DCS survient chez une population relativement caractéristique et elle est probablement d'origine multifactorielle. Elle peut être liée à des pathologies vasculaires ou inflammatoires, à des facteurs génétiques, aux changements hormonaux ainsi qu'à certains facteurs précipitants (tableau 1).^{1,3}

^aService de cardiologie, HUG, 1211 Genève 14
sophie.degrauwe@hcuge.ch

TABLEAU 1		Pathologies associées et facteurs précipitants
Facteurs précipitants		Facteurs prédisposants
Exercice intense: isométrique et activité aérobie		Dysplasie fibromusculaire
Stress émotionnel intense		Grossesse: antepartum et post-partum, multigravida, multiparité
Activité type Valsalva intense: vomissements, toux, accouchement, autres activités augmentant la pression intrathoraco-abdominale		Connectivites: syndrome de Marfan, syndrome Loeys-Dietz, déficit en alpha-1-antitrypsine, maladie rénale polykystique
Drogues: cocaïne, amphétamines, méthamphétamines		Maladies inflammatoires systémiques: lupus systémique, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, syndrome Churg-Strauss, maladie de Wegener, maladie cœliaque
Thérapie hormonale: injection de bêta-HCG, injection de corticostéroïdes		Thérapie hormonale: œstrogènes, contraception orale, progestérone, testostérone
		Spasmes des artères coronaires

DYSPLASIE FIBROMUSCULAIRE

La dysplasie fibromusculaire est une pathologie vasculaire non athérosclérotique et non inflammatoire qui peut affecter presque l'ensemble des lits vasculaires. Elle provoque une faiblesse de la paroi du vaisseau causant une dysplasie et une désorganisation des cellules musculaires lisses, se manifestant comme une sténose, un anévrisme, une tortuosité ou des dissections. La forme la plus fréquente (90%) de la pathologie est la forme multifocale, dont l'aspect angiographique typique est celui d'un « empilement en pile d'assiettes ». Une minorité (10%) des cas sont dits concentriques ou tubulaires.⁷

Les premiers cas rapportant le lien entre la dysplasie fibromusculaire et la DCS sont décrits en 2012.⁸ Les séries contemporaines de dissection spontanée des artères coronaires (SCAD) rapportent une prévalence de dysplasie fibromusculaire variant de 50 à 86%,^{3,9} selon les techniques radiologiques utilisées pour explorer les lits vasculaires extracardiaques. La majorité des patients (86%) atteints de DCS et de dysplasie fibromusculaire présente des signes radiologiques de cette dernière dans plus d'un territoire vasculaire non coronaire. Les artères les plus fréquemment atteintes sont par ordre de fréquence les artères rénales, iliaques et cérébrovasculaires.^{9,10}

MALADIES INFLAMMATOIRES

Les maladies systémiques inflammatoires (lupus érythémateux systémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales, sarcoidose) peuvent prédisposer à la survenue d'une DCS, toutefois il s'agit d'une relation relativement peu fréquente. Une maladie systémique inflammatoire a été retrouvée chez moins de 5% des patients inclus dans le plus grand registre de DCS.⁹

Le bilan sanguin à la recherche d'une pathologie inflammatoire possède un faible rendement quand il est conduit parmi les patients atteints de DCS. Toutefois, il peut être effectué chez les patients qui présentent un syndrome coronarien aigu

causé par une DCS, en particulier chez ceux présentant des éléments anamnestiques ou cliniques évoquant une pathologie auto-immune ou rhumatologique.

PERIPARTUM

Jusqu'à 10% des cas de DCS sont liés au peripartum. Les grossesses multiples et les traitements hormonaux de fertilité constituent des facteurs de risque incriminés.¹¹

La DCS liée au peripartum peut survenir en antepartum, durant la grossesse ou durant le post-partum. En médiane, la DCS apparaît 13 jours après l'accouchement, 80% des cas surviennent dans les 3 mois suivant l'accouchement. Les mécanismes à l'origine de la DCS survenant durant le peripartum ne sont pas entièrement connus, toutefois ses caractéristiques sont distinctes de la DCS hors peripartum. La grossesse induit une augmentation du débit cardiaque ainsi qu'une élévation des taux de progestérone et d'œstrogènes. Par l'intermédiaire d'une diminution de la synthèse du collagène et en affectant l'intégrité de la fibrine, l'élévation des taux de progestérone conduit à un affaiblissement de la paroi artérielle. Les œstrogènes favorisent l'hypercoagulabilité et induisent la libération de métalloprotéinases matricielles, provoquant une fragilité des vasa vasorum, augmentant ainsi le risque de rupture de la paroi artérielle. Ces microchangements structurels de la paroi artérielle, combinés au stress physiologique de l'accouchement, constituent des facteurs de risque pour une DCS liée au peripartum, en particulier chez les femmes multipares et celles ayant reçu des traitements hormonaux.^{12,13}

Une DCS survenant durant le peripartum est un facteur de risque indépendant pour une présentation clinique à haut risque.⁹ La revascularisation coronaire est utilisée plus largement dans ce sous-groupe de patientes qui présentent une instabilité hémodynamique plus importante et des localisations de dissection coronaire moins favorables. La dissection coronaire survenant dans le peripartum est associée de façon significative avec la survenue des événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours.⁹

FACTEURS PRÉCIPITANTS ET TRIGGERS

Des facteurs précipitants, sous forme de stress émotionnel ou physique, sont rapportés par plus de 50% des patients présentant une DCS.^{6,9} Le plus fréquent chez les hommes est l'effort isométrique. Chez les femmes, il s'agit du stress émotionnel.⁶ Ces chiffres sont sujets au biais de rappel et doivent être interprétés avec précaution. Toutefois l'identification de ces facteurs précipitants est importante et peut donner lieu à des recommandations de changement de style de vie. Les programmes de réadaptation cardiaque pour patients avec DCS doivent prévoir des recommandations spécifiques pour les efforts isométriques ainsi que proposer des aides psychosociales.⁹

PRÉSENTATION CLINIQUE

Plus de 90% des patients présentent des douleurs thoraciques ainsi qu'une élévation des troponines, toutefois le diagnostic

n'est pas toujours évident. En effet, la DCS affecte surtout des patients jeunes sans facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, chez qui d'autres diagnostics différentiels sont plus fréquents. Selon les séries, 26 à 87% des patients se présentent avec un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, 13 à 69% avec infarctus du myocarde sans élévation du segment ST.^{7,14-18} Chez 3 à 11% des patients, l'arythmie ventriculaire ou l'arrêt cardiorespiratoire sont la présentation clinique initiale (**tableau 2**).^{7,14,15,17,19}

L'ensemble des patients atteints de DCS présentent une élévation des troponines. Le pic sérique de créatine kinase (CK) est plus bas chez les patientes atteintes de DCS en comparaison au pic de CK mesuré chez des patientes similaires présentant un infarctus du myocarde d'origine athérosclérotique, suggérant que la surface de myocarde atteinte en cas d'infarctus lié à une DCS est plus faible qu'en cas d'infarctus d'origine athérosclérotique.^{7,15}

DIAGNOSTIC

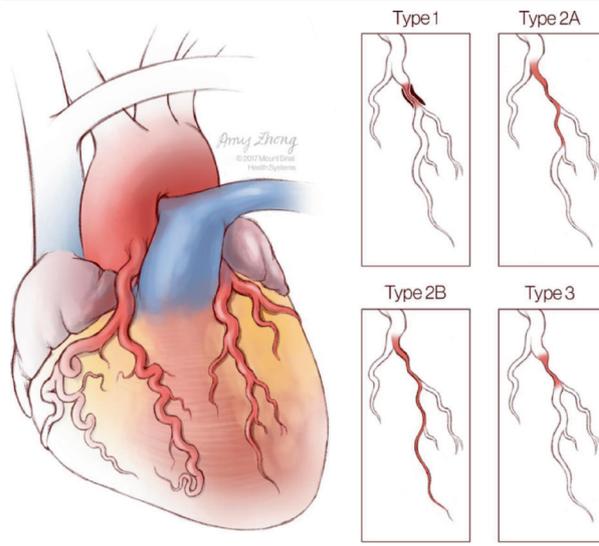
La coronarographie diagnostique représente la pierre angulaire du diagnostic de la DCS. Sur la base de leur aspect angiographique, trois types de dissections coronaires sont décrits. Le type 1 est pathognomonique et se caractérise par l'aspect angiographique de multiples lumières. Le type 2 est le plus fréquemment rencontré (60%) et se présente sous deux formes distinctes. Le type 2A présente un aspect angiographique de sténose diffuse, entourée de segments de vaisseau sains. Le type 2B est une sténose diffuse s'étendant jusque dans la distalité du vaisseau. Le type 3 a un aspect angiographique mimant une lésion athérosclérotique et se présente comme une sténose focale ou tubulaire (**figures 1 et 2**).²⁰

La réalisation d'une imagerie intracoronaire, par échographie intravasculaire (IVUS) ou tomographie en cohérence optique (OCT), peut être nécessaire à la réalisation du diagnostic; en particulier pour les types 2 et 3.²⁰ Toutefois, compte tenu du risque de propager la dissection de façon iatrogène, l'usage de l'imagerie intracoronaire est réservé aux cas où le diagnostic ne peut être déterminé par l'angiographie seule, ainsi que pour guider l'angioplastie chez les patients traités de manière invasive.

La majorité des patients présente une atteinte monotronculaire. L'artère affectée le plus fréquemment est l'interventriculaire antérieure (45-60%), suivie par la circonflexe (15-40%) puis la coronaire droite (15-35%). Les dissections s'observent le plus souvent dans les segments moyens et distaux des vaisseaux.³

FIG 1 Aspect angiographique des différents types de dissection coronaire spontanée

Pour le type 1, l'aspect angiographique montre de multiples lumières. Le type 2 se présente sous deux formes distinctes: le type 2A: aspect angiographique de sténose diffuse, entourée de segments de vaisseau sains; et le type 2B: sténose diffuse s'étendant jusque dans la distalité du vaisseau. Le type 3 présente un aspect angiographique mimant une lésion athérosclérotique, ressemblant à une sténose focale ou tubulaire.



(Reproduite avec les droits de Springer Nature).

PRISE EN CHARGE

En absence de données dérivées d'études randomisées, la prise en charge de la DCS repose largement sur un consensus d'avis d'experts.^{3,11,20,21} La majorité des lésions (75-90%) de DCS guérit spontanément,^{14,15,18,22} justifiant une prise en charge conservatrice en première intention. La résolution de l'hématome intrapariétal débute déjà quelques jours après l'apparition de la dissection et la guérison complète est observée après quelques mois (5,9 ± 4,4).²³

La revascularisation est recommandée uniquement en cas d'instabilité hémodynamique, en absence de flux coronaire antérograde ou en présence d'une ischémie persistante.¹¹ La revascularisation percutanée des lésions de DCS est associée à un risque important de complications telles que la propagation de la fausse lumière ou la présence de segments distaux disséqués. Le succès de l'angioplastie pour les lésions de DCS est de 60% dans de grandes séries¹⁷ et les résultats à long terme sont encore plus inquiétants, avec uniquement 30% de résultats durables.

La réalisation de la coronarographie diagnostique et d'une éventuelle angioplastie coronaire doit être effectuée avec précaution, à défaut de pouvoir être à l'origine de complications iatrogènes sévères. Un engagement profond des cathéters, un positionnement non coaxial de son extrémité ainsi qu'une injection de produit de contraste à haute pression doivent être évités. En présence d'une suspicion de DCS, la voie d'abord fémorale est à privilégier, étant liée à trois fois moins de dissection coronaire iatrogène induite par l'extrémité du cathéter que la voie d'abord radiale.²⁴

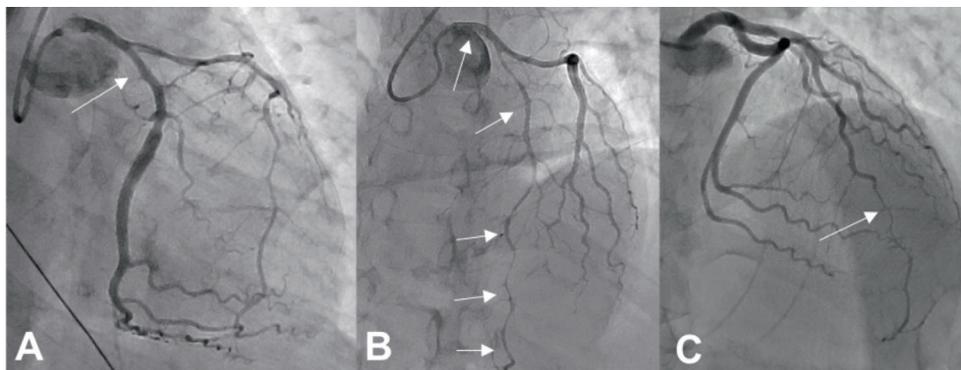
TABLEAU 2

Fréquences des symptômes lors d'une dissection coronarienne spontanée

• Douleur thoracique	96%
• Irradiation dans le bras	51%
• Nausée ou vomissements	24%
• Irradiation dans le cou	22%
• Diaphorèse	21%
• Dyspnée	19,5%
• Vertiges	9%

FIG 2 Images angiographiques de différents types de dissection coronaire spontanée

A: dissection coronaire spontanée (type 2A) de l'artère circonflexe proximale (flèche blanche). B: chez la même patiente, dissection coronaire spontanée (type 2B) s'étendant du tronc commun jusque dans l'artère interventriculaire antérieure distale (flèches blanches). C: dissection coronaire spontanée (type 2A) d'un segment de l'artère interventriculaire antérieure distale (flèche blanche).



L'imagerie intracoronaire par IVUS ou OCT peut être employée pour guider la réalisation d'une angioplastie par pose de stent. Quelques centres décrivent l'utilisation d'une angioplastie au *cutting balloon* – ballon d'angioplastie muni d'une lame – afin de drainer l'hématome depuis la fausse lumière dans la vraie lumière. Toutefois, cette technique peut s'accompagner d'une propagation de la dissection, voire d'une perforation de l'artère coronaire.^{25,26}

La revascularisation par pontages aortocoronariens est réservée comme traitement de dernier recours, soit en cas d'ischémie persistante malgré un traitement percutané, soit si la quantité de myocarde (tronc commun ou atteinte pluritrunculaire) dépendant de segments coronaires disséqués est jugée comme trop importante pour risquer un traitement conservateur ou percutané. Un taux élevé de thromboses de pontage est mis en évidence lors des suivis angiographiques, probablement lié au flux compétitif provenant des artères coronaires natives qui présentent une guérison dans les mois suivant la survenue de la DCS.¹¹

Les modalités ainsi que la durée du traitement antiplaquettaire reposent également sur des avis d'experts, en l'absence de données dérivées d'études randomisées concernant le traitement pour les patients atteints de DCS. L'imagerie intracoronaire par OCT, réalisée chez des patients traités conservativement, met en évidence l'association de sténoses de haut grade avec la présence de thrombus intraluminal, fournissant une justification pour un traitement antiplaquettaire après une DCS.^{27,28} La majorité des experts recommande une double antiagrégation durant 12 mois, par l'aspirine et le clopidogrel. Un traitement par aspirine à vie est sujet à débat.

Une double antiagrégation d'une durée de 12 mois est recommandée en cas d'angioplastie coronaire pour un syndrome coronarien aigu survenant dans le contexte d'une DCS, en accord avec les recommandations actuelles de la Société européenne de cardiologie concernant la revascularisation myocardique.^{11,29}

La prescription des bêtabloquants est proposée. Il est postulé qu'ils contribuent à une diminution du stress de la paroi du

vaisseau. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont réservés aux patients présentant une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Les statines sont indiquées uniquement si une athéromatose a été documentée lors de la coronarographie diagnostique ou en cas d'une dyslipidémie.¹¹

PRONOSTIC ET RISQUE DE RÉCIDIVE

La majorité des patients atteints de DCS présente une faible mortalité (3 à 5% selon les séries). Toutefois, la présence d'une DCS est associée, lors du suivi à 30 jours, à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, y compris la récurrence d'infarctus du myocarde et l'AVC.⁹

Au suivi à moyen terme (2-3 ans), la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs est rapportée chez 10 à 30% des patients. La plus grande partie de ces événements sont la récurrence d'infarctus du myocarde sur récurrence de DCS, observée chez 15 à 22% des patients.^{30,31} À plus long terme (5-7 ans), la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs est rapportée dans 15 à 37% des cas.^{15,31,32} La DCS présente dans le péripartum est associée de façon significative avec la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours.⁹ Ces données soulignent l'importance d'un suivi clinique régulier dans les années suivant une DCS.

Selon les données dérivées de larges registres, le risque de récurrence de DCS est de 11-19% et survient en médiane entre 42 jours et 3,6 ans après l'événement index.^{15,19,33,34}

RÉCIDIVE DE DOULEURS RÉTROSTERNALES APRÈS LA SURVENUE D'UNE DCS

Plus de 50% des patients présentent des récurrences de douleurs rétrosternales, dans les suites d'une DCS. Ces symptômes sont souvent à l'origine de réhospitalisations et de problèmes psychosociaux importants. Les douleurs rétrosternales post-DCS peuvent survenir sous forme de douleurs angineuses et non cardiaques.

Compte tenu d'un risque significatif de récurrence de DCS, une évaluation clinique soignée doit être effectuée chez ces patients. En plus de l'anamnèse et de l'examen clinique, des ECG sériés et un dosage des troponines doit être effectué. Il est proposé de répéter la coronarographie diagnostique uniquement chez les patients avec une preuve d'ischémie, cela pour limiter le risque de dissection coronaire iatrogène.

Le rôle du CT coronaire pour exclure la récurrence de DCS est débattu, notamment en raison de la difficulté à explorer les segments coronaires distaux par cette modalité d'imagerie.¹¹

Après exclusion d'une récurrence de DCS, les douleurs rétro-sternales de certains patients cèdent aux traitements vasodilatateurs.³⁵ Chez les patientes présentant des douleurs rétro-sternales liées au cycle menstruel, les symptômes peuvent répondre à une contraception hormonale de faible dose.³⁵

RÉADAPTATION CARDIOVASCULAIRE

Plusieurs études ont démontré la sécurité ainsi que le bénéfice d'un traitement de réadaptation cardiovasculaire suite à une DCS.^{36,37} La réalisation d'effort isométrique doit être prohibée, tant durant la réadaptation qu'à long terme. Un programme de réadaptation cardiovasculaire d'une durée moyenne de 10 semaines est associé avec un effet bénéfique sur le plan physique et psychique ainsi qu'à une diminution significative des complications au suivi à 4 ans.³⁶

REGISTRE NATIONAL SUISSE DES DCS – SWISSCAD

Sur l'initiative des HUG ainsi que de l'Hôpital cantonal de Saint-Gall, un registre national a été mis en place, visant à collecter de façon rétrospective les cas de DCS diagnostiqués durant les 5 dernières années ainsi qu'à collecter de façon prospective les nouveaux cas de DCS. Huit hôpitaux suisses participent à ce registre visant à élargir les connaissances concernant la DCS, son traitement ainsi que l'évolution clinique des patients à 5 ans.

CONCLUSION

La DCS est une étiologie importante de syndrome coronarien aigu, chez des patients jeunes présentant peu de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. La DCS est probablement d'origine multifactorielle, elle peut être liée à des pathologies vasculaires ou inflammatoires, à des facteurs génétiques, aux changements hormonaux ainsi qu'à certains facteurs précipitants. La dissection coronaire survenant dans le peripartum est associée à une présentation clinique à haut risque ainsi qu'à une morbidité cardiovasculaire plus élevée, par rapport aux DCS d'autre étiologie.

Le diagnostic précoce de la DCS ainsi qu'un suivi clinique spécialisé au long terme sont essentiels pour cette pathologie associée à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et à un risque de récurrence. En l'absence d'évidence randomisée actuelle, la collecte de données à large échelle concernant les patients atteints de DCS paraît essentielle afin de déterminer la meilleure prise en charge thérapeutique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La dissection coronaire spontanée (DCS) est une étiologie de syndrome coronarien aigu et doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patient-e-s jeunes avec pas/peu de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, présentant des douleurs rétro-sternales
- Le diagnostic précoce de la DCS ainsi qu'un suivi clinique spécialisé à long terme sont essentiels pour cette pathologie associée à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et à un risque de récurrence
- La majorité des lésions de DCS présente une guérison spontanée fournissant un rationnel pour une prise en charge conservatrice en première intention

1 Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol* 2013;29:1027-33.

2 Pretty H. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42. *BMJ* 1931;1:667.

3 **Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e523-57.

4 Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:263-70.

5 Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129:1695-702.

6 Fahmy P, Prakash R, Starovoytov A, Boone R, Saw J. Pre-disposing and precipitating factors in men with

spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:866-8.

7 *Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:645-55.

8 Saw J, Poulter R, Fung A, et al. Spontaneous coronary artery dissection in patients with fibromuscular dysplasia: a case series. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:134-7.

9 **Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J* 2019;40:1188-97.

10 Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:44-52.

11 **Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C; Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353-68.

12 Cade JR, Szarf G, de Siqueira ME, et al. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: insights from a case series of 13 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:54-61.

13 *Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2014;130:1915-20.

14 Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, et al. Management and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 2015;116:66-73.

15 Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: a report from the Angina

Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol* 2016;207:341-8.

16 Rashid HN, Wong DT, Wijesekera H, et al. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome: a single-centre Australian experience. *Int J Cardiol* 2016;202:336-8.

17 Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777-86.

18 Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: angiographic follow-up and long-term clinical outcome in a predominantly medically treated population. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:59-68.

19 *Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*

- 2012;126:579-88.
- 20 Yip A, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection – A review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5:37-48.
- 21 Gilhofer TS, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: a review of complications and management strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17:275-91.
- 22 Kamran M, Guptan A, Bogal M. Spontaneous coronary artery dissection: case series and review. *J Invasive Cardiol* 2008;20:553-9.
- 23 Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2005;101:363-9.
- 24 Prakash R, Starovoytov A, Heydari M, et al. TCT-386 Iatrogenic catheter-induced dissection during angiography of patients with spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:B155-6.
- 25 Yumoto K, Sasaki H, Aoki H, Kato K. Successful Treatment of Spontaneous Coronary Artery Dissection With Cutting Balloon Angioplasty as Evaluated With Optical Coherence Tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:817-9.
- 26 Alkhouli M, Cole M, Ling FS. Coronary artery fenestration prior to stenting in spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:E23-7.
- 27 Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1073-9.
- 28 Alfonso F, Canales E, Aleong G. Spontaneous coronary artery dissection: diagnosis by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2009;30:385.
- 29 Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
- 30 Alfonso F, Paulo M, Lennie V, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a “conservative” therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062-70.
- 31 Motreff P, Malcles G, Combaret N, et al. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: novel insights from a single-centre series on prevalence and angiographic appearance. *EuroIntervention* 2017;12:e2236-43.
- 32 Roura G, Ariza-Sole A, Rodriguez-Caballero IF, et al. Noninvasive follow-up of patients with spontaneous coronary artery dissection with CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:896-7.
- 33 Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:656-62.
- 34 Main A, Prakash R, Starovoytov A, et al. Characteristics of extension and de novo recurrent spontaneous coronary artery dissection. *EuroIntervention* 2017;13:e1454-9.
- 35 Al-Hussaini A, Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2017;103:1043-51.
- 36 Chou AY, Prakash R, Rajala J, et al. The first dedicated cardiac rehabilitation program for patients with spontaneous coronary artery dissection: description and initial results. *Can J Cardiol* 2016;32:554-60.
- 37 Krittanawong C, Tweet MS, Hayes SE, et al. Usefulness of cardiac rehabilitation after spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 2016;117:1604-9.

* à lire

** à lire absolument

Stimulation du faisceau de His : exploitation de la conduction intrinsèque

Dr^s ELISE BAKELANTS^a, ALWIN ZWEERINK^a et Pr HARAN BURRI^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 1159-64

Avec la stimulation du faisceau de His, la sonde de stimulation est directement implantée sur le système de conduction natif, permettant une activation ventriculaire physiologique. Ainsi, les effets délétères d'une stimulation ventriculaire droite traditionnelle, comme l'insuffisance cardiaque, peuvent être évités. La technique existe depuis les années 2000, mais elle n'a été adoptée que récemment, notamment grâce à l'introduction de nouveaux outils pour faciliter la procédure d'implantation. La technique est devenue routinière aux Hôpitaux universitaires de Genève et sa pratique se développe dans d'autres centres. Le but de cet article est de passer en revue la stimulation de His et de familiariser le lecteur avec cette nouvelle technique.

His bundle pacing: the pursuit of physiologic ventricular stimulation

Traditional right ventricular pacing has been pursued for decades. As the deleterious effects of long-term right ventricular pacing have become evident, there is growing interest in a more physiological type of pacing like His bundle pacing. As it engages conduction over the His-Purkinje system, His bundle pacing results in normal electrical activation of the ventricles and avoids dyssynchrony (and its negative effects on left ventricular function) in the long term. This pacing technique has become a routine procedure at the University Hospital of Geneva. This article overviews our experience with His bundle pacing and aims to familiarize the reader with this novel pacing technique that will be increasingly used in their patients.

INTRODUCTION

La stimulation ventriculaire existe depuis plus de quatre décennies pour traiter la bradycardie. Cette thérapie induit un asynchronisme de la contraction cardiaque, qui peut avoir des effets délétères à long terme, entraînant une insuffisance cardiaque, des arythmies atriales, et même une augmentation de la mortalité.¹⁻³ Des alternatives à la stimulation de l'apex du ventricule droit, comme la stimulation septale, visant une activation ventriculaire plus homogène, n'ont pas donné de résultats probants. En 2000, Deshmukh et coll.¹ ont publié pour la première fois une série de patients avec l'implantation

de la sonde de stimulation directement sur le faisceau de His, permettant ainsi de maintenir l'activation ventriculaire par le système de conduction natif. Cette thérapie n'a toutefois pas été adoptée à grande échelle, à cause des difficultés techniques et de l'intérêt naissant porté au développement de la stimulation biventriculaire. Toutefois, pour différentes raisons, la stimulation du His a connu un développement important au cours de ces dernières années. D'une part, l'introduction de nouveaux outils facilite l'implantation. D'autre part, il y a la labélisation du matériel comme étant IRM-conditionnel, et l'échange d'informations au sein de la communauté médicale via les réseaux sociaux.² La technique a été adoptée aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) depuis 3 ans. Elle est devenue une procédure de routine dans cette institution et est maintenant pratiquée dans d'autres centres en Suisse. Cet article passe en revue la stimulation du faisceau de His, afin de familiariser les praticiens avec cette nouvelle thérapie qui sera de plus en plus souvent utilisée chez leurs patients.

TECHNIQUE D'IMPLANTATION

Lors des expériences initiales, la stimulation du faisceau de His au moyen de sondes de pacemakers conventionnelles durait plusieurs heures, avec des paramètres électriques (notamment le seuil d'entraînement) défavorables, et elle nécessitait la localisation du faisceau de His au moyen d'un cathéter diagnostique introduit par la veine fémorale. L'avènement d'une gaine préformée à courbe fixe, spécialement conçue pour localiser le faisceau de His (cathéter SelectSite C315HIS, Medtronic, Minneapolis, États-Unis), afin de délivrer une électrode de 4,1F (SelectSecure 3830, Medtronic), a beaucoup facilité la procédure d'implantation. Elle permet en effet de localiser directement le faisceau de His de manière relativement aisée, et d'obtenir des seuils électriques acceptables. L'intervention est pratiquée dans les mêmes conditions que celles de la pose d'un pacemaker conventionnel, au bloc opératoire, avec une fluoroscopie mobile ou dans une salle de cathétérisme, et en anesthésie locale. Une baie d'électrophysiologie ou, à défaut, le programmeur du pacemaker sont utilisés pour visualiser le signal du faisceau de His enregistré par la sonde de stimulation. Un ECG 12 pistes est nécessaire durant l'implantation, pour analyser le QRS électro-entraîné et confirmer la capture hissienne, en décrémentant les amplitudes de stimulation et en observant des transitions de morphologie du QRS. Dans un registre international publié récemment, le taux de succès de l'implantation était de 87% après une courbe d'apprentissage de 40 cas.⁴

^aDépartement de cardiologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bUnité de stimulation cardiaque, Département de cardiologie, HUG, 1211 Genève 14
haran.burri@hcuge.ch

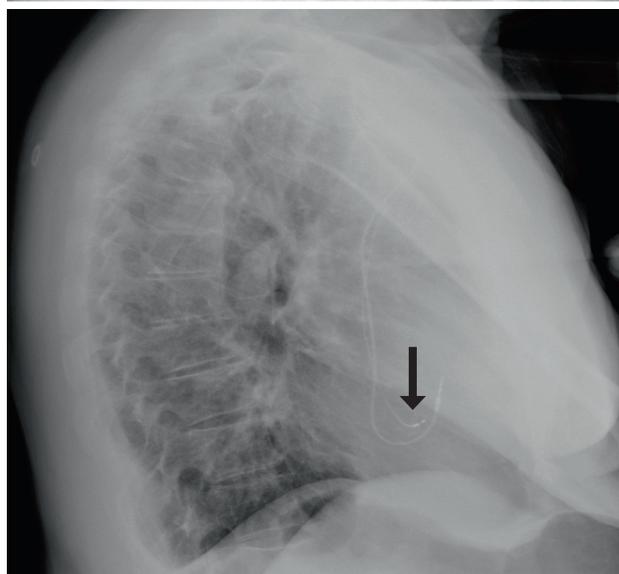
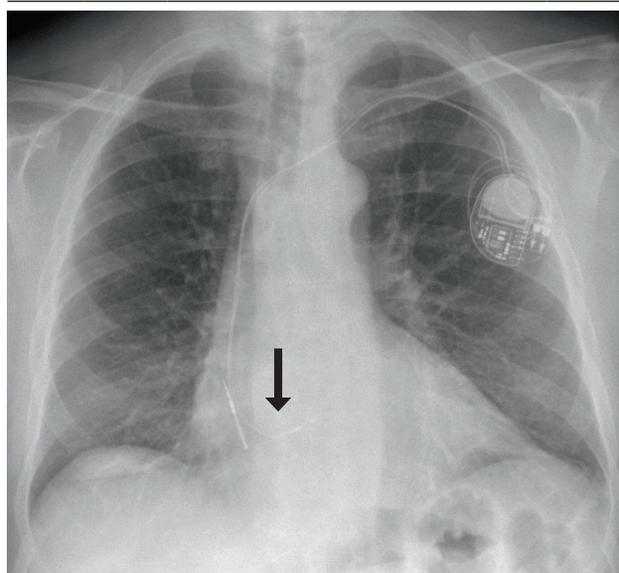
Les défis qui peuvent être rencontrés au cours de la procédure d'implantation incluent la localisation du faisceau de His en raison de variations anatomiques, la fixation de la sonde dans une position stable, la confirmation d'une capture hissienne, et l'obtention d'un seuil acceptable ($< 2 \text{ V/1 ms}$). La **figure 1** montre une radiographie thoracique après implantation d'une sonde hissienne et auriculaire droite.

TYPE DE CAPTURE ET INTERPRÉTATION DE L'ECG DE SURFACE

Deux types de capture peuvent être distingués: la capture sélective du His et la hissienne non sélective. Dans le cas de la *capture hissienne sélective*, l'activation ventriculaire passe ex-

FIG 1	Radiographie thoracique d'un patient avec un pacemaker double chambre pour bloc atrioventriculaire
--------------	---

Incidences de face et profil avec une sonde atriale et une sonde fixée sur le faisceau de His (flèche).



clusivement par le système His-Purkinje, avec un intervalle isoélectrique entre l'artéfact de stimulation et le début du QRS, qui correspond à la durée de conduction à travers le faisceau de His et ses branches. Le QRS est identique (ou très proche) du QRS natif. La *capture hissienne non sélective* résulte de la combinaison de la capture du His et du tissu myocardique environnant. Ceci entraîne une onde «pseudo-delta» immédiatement après l'artéfact de stimulus, mimant la présence d'une voie accessoire. Il n'y a pas d'intervalle isoélectrique entre l'artéfact de stimulation et le début du QRS. Les **figures 2** et **3** permettent de comparer le QRS de base avec le rythme électro-entraîné en capture hissienne sélective et non sélective. Les études n'ont pas montré de différences en termes d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque entre les deux formes de capture, même si la capture sélective tend à une mortalité plus faible (vraisemblablement en raison d'une meilleure synchronisation électrique).³ Les avantages de la capture non sélective sont qu'elle permet une capture myocardique de secours en cas de perte de capture du faisceau de His, et que ses paramètres de détection sont en général supérieurs à ceux de la capture sélective.

La stimulation du His peut corriger un bloc de branche chez environ 70-90% des patients,⁵⁻¹⁰ ce qui implique que la majorité des blocs est située proximale au sein du faisceau de His. La correction dépend non seulement du niveau du bloc, mais également de la position de l'électrode, ainsi que de l'amplitude de la stimulation, qui doit être suffisamment élevée pour corriger le bloc.

Pour les praticiens peu familiarisés avec la stimulation du faisceau de His, l'analyse de l'ECG peut prêter à confusion. L'intervalle isoélectrique entre l'artéfact et le QRS peut être confondu avec la perte de capture, et l'onde pseudo-delta dans la capture hissienne non sélective peut être confondu avec la présence d'une voie accessoire. De plus, si la stimulation est en mode bipolaire, l'artéfact de stimulation est parfois si petit qu'il peut être difficile à distinguer d'une conduction intrinsèque (**figure 4**).

INDICATIONS

La stimulation hissienne est mentionnée pour la première fois dans une recommandation d'une société savante en 2018, dans les guidelines américaines sur la stimulation cardiaque.¹¹ La stimulation du faisceau de His s'est vu attribuer une indication de classe IIa (devrait être considérée) au lieu et place de la stimulation ventriculaire droite chez les patients avec une fraction d'éjection entre 36 et 50% et qui nécessitent une stimulation dans plus de 40% du temps. Elle a une indication de classe IIb (pourrait être considérée) chez les patients avec un bloc auriculoventriculaire (AV) au niveau nodal (par opposition au niveau infranodal). La stimulation hissienne a également été introduite en 2019 dans les recommandations européennes, dans une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque (*ablate and pace*) pour traiter la tachycardiomyopathie (par exemple en cas de fibrillation atriale rapide), avec une indication de classe I (doit être considérée).¹²

Les indications à la stimulation hissienne aux HUG sont les suivantes:

1. En lieu et place d'une stimulation ventriculaire droite, lorsque le pourcentage de stimulation est estimé à plus de 20%, par exemple dans le cadre d'un bloc atrioventriculaire, d'une fibrillation atriale lente, ou encore en cas d'ablation du nœud atrioventriculaire, pour contrôler la fréquence d'une tachyarythmie atriale. Une étude observationnelle de 304 patients consécutifs avec une stimulation hissienne, comparés à 433 avec une stimulation ventriculaire droite, a montré significativement moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une tendance vers une mortalité réduite, avec la stimulation hissienne (lorsque le pourcentage de stimulation était supérieur à 20%).¹³
2. En tant qu'alternative à une stimulation biventriculaire, pour une thérapie de resynchronisation cardiaque chez des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection sévèrement réduite et avec un QRS élargi. Des études randomisées ont montré un effet comparable,¹⁴ voire légèrement supérieur,¹⁵ de la stimulation hissienne comparée à la stimulation biventriculaire. Des données observationnelles ont également suggéré une bonne réponse clinique et échographique chez les patients avec un bloc de branche droit¹⁶ (où la stimulation biventriculaire est souvent inefficace), chez les non-répondeurs à la stimulation biventriculaire, et lors d'une dysfonction systolique liée à une stimulation ventriculaire droite.¹⁷ La

FIG 2 ECG de base chez un patient admis pour dyspnée

Le rythme de base est sinusal avec BAV complet. Les tracés des figures 3 et 4 correspondent à ce même patient après l'implantation d'un pacemaker avec stimulation hissienne.
BAV: bloc auriculoventriculaire.

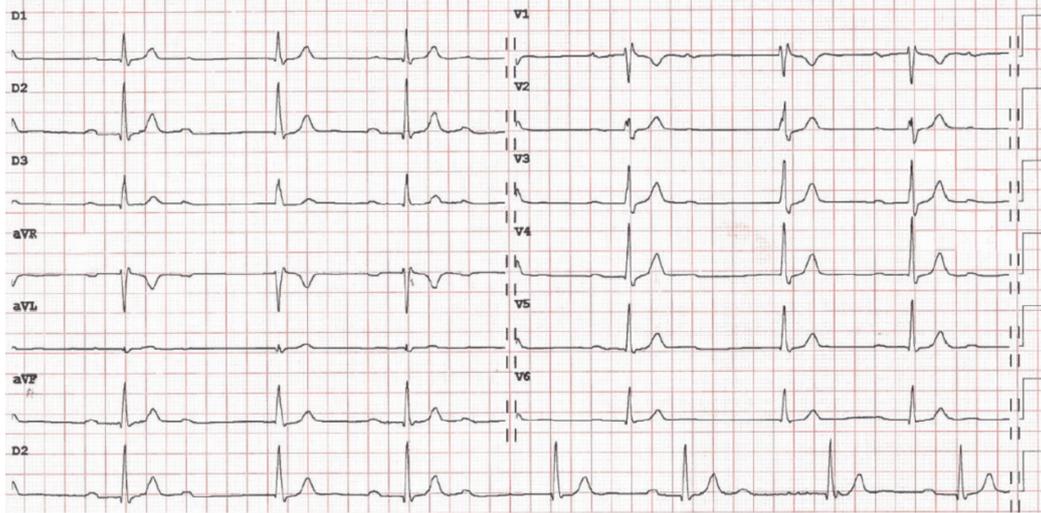


FIG 3 ECG enregistré lors d'un test de seuil de capture avec une décrémentation de l'amplitude de sortie

Notez la transition d'une capture non sélective (3 premiers complexes, cercle bleu) avec onde pseudo-delta, à une capture sélective (2 derniers complexes, cercle rouge) avec intervalle isoélectrique après l'artéfact de stimulation. Stimulation en mode unipolaire avec artéfact de stimulation bien visible.

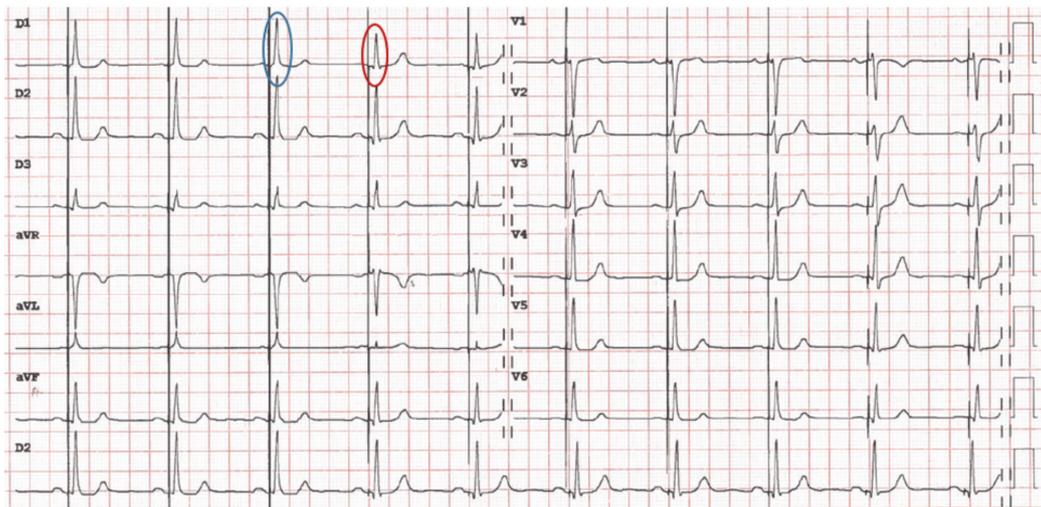
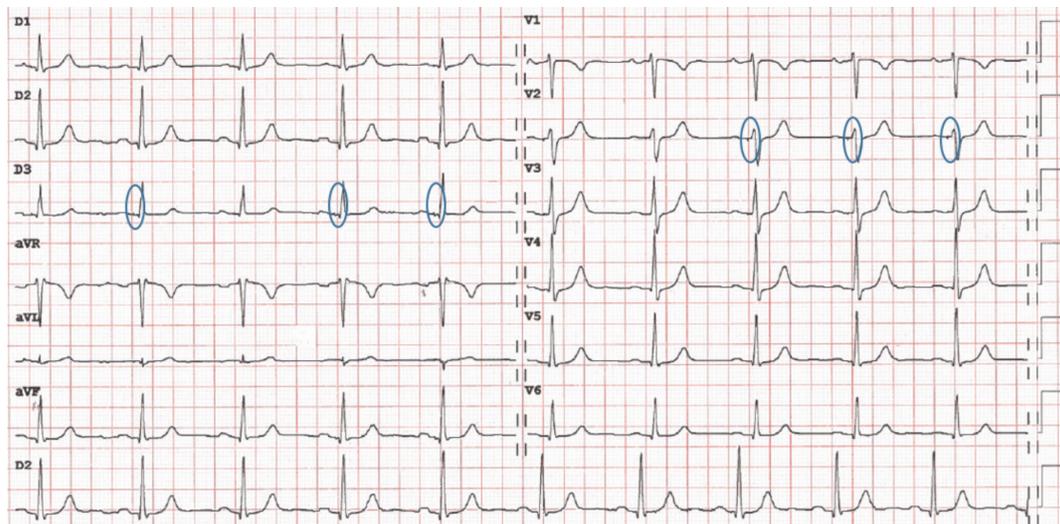


FIG 4 Stimulation hissienne sélective en mode bipolaire

L'artéfact de stimulation (cercle bleu) est très petit et le rythme ventriculaire stimulé peut facilement être confondu avec un rythme ventriculaire spontané (à comparer avec le tracé en [figure 3](#), enregistré chez le même patient en mode de stimulation unipolaire).



stimulation biventriculaire reste pour l'instant le traitement de première intention chez les patients avec un bloc de branche gauche classique, en raison des preuves solides de cette thérapie. La stimulation hissienne est toutefois une alternative intéressante en cas d'échec d'implantation de la sonde dans le sinus coronaire.

- En complément à une stimulation ventriculaire ou biventriculaire pour traiter l'insuffisance cardiaque (His-Optimized Resynchronization Therapy, ou «HOT-CRT»). Cette thérapie permet d'affiner le QRS au-delà des possibilités d'une stimulation biventriculaire classique.¹⁸

LIMITATIONS DE LA STIMULATION HISSIENNE

Comme pour toute thérapie récemment introduite, des données randomisées à grande échelle et un suivi à long terme font pour l'instant défaut. Les augmentations du seuil d'entraînement et la nécessité de révision de la sonde hissienne sont relativement élevées, environ 7%,^{18,19} ce qui est plus élevé que pour une stimulation ventriculaire traditionnelle, qui se situe à environ 3% à 5 ans.¹⁹ De plus, la détection par la sonde hissienne peut être problématique, avec une sous-détection ventriculaire ou une surdétection du potentiel atrial ou hissien, ce qui pourrait conduire à une asystolie chez un patient pacemaker-dépendant.²⁰ Afin d'assurer la sécurité de nos patients, nous implantons une sonde ventriculaire de sécurité (*backup*) chez les patients stimulodépendants, avec un bloc infranodal, en cas d'ablation du nœud atrioventriculaire, ou en cas de paramètres de détection insatisfaisants. L'implantation nécessite une courbe d'apprentissage d'environ 40 cas, ce qui est assez conséquent,¹⁸ mais l'évolution du matériel va sans doute rendre la technique plus accessible. La programmation peut être complexe, car il n'existe pas à ce jour de pacemakers/défibrillateurs internes dédiés à la stimulation hissienne.²⁰ Une adaptation des algorithmes automatiques facilitera la programmation.²¹ Le suivi est également

plus compliqué que pour une stimulation classique, car il nécessite l'analyse de l'ECG 12 pistes pour confirmer la capture hissienne.²²

CONCLUSION

La stimulation du faisceau de His est devenue une procédure de routine, pour offrir une stimulation physiologique à nos patients, comme alternative à une stimulation ventriculaire droite, ou en complément à une stimulation biventriculaire. Des outils facilitant l'implantation seront prochainement disponibles, ce qui permettra sans doute une pratique plus répandue de cette technique. Toutefois, il sera nécessaire de disposer de plus de données randomisées et de suivi à long terme, pour consolider la place de la stimulation hissienne dans la pratique quotidienne.

Conflit d'intérêts: Le Pr Haran Burri a reçu des honoraires pour des événements éducatifs par Biotronik et Medtronic, et des dons de recherche institutionnels par Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic et Microport. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Andreamag[®]

Comprimés effervescents

**Magnésium fortement dosé
300 mg (12,3 mmol)**

- 1 fois par jour
- au goût **framboise** ou **orange**
- admis par les caisses-maladie



Principe actif: magnésium 300 mg (12,3 mmol). **Indications:** Carence en magnésium, pour couvrir un besoin accru pendant la grossesse et la période d'allaitement, lors du sport de compétition, disposition à des crampes des jambes et à des tressaillements musculaires, traitement de l'éclampsie et de la pré-éclampsie, troubles du rythme cardiaque tachycardiques. **Posologie:** adultes et enfants à partir de 12 ans: 1x 1 comprimé effervescent par jour. **Contre-indications:** insuffisance rénale, bloc A.V., exsiccose. **Interactions:** tétracyclines, préparations à base de fer, cholécalciférol. **Effets indésirables:** occasionnellement diarrhées. **Présentation:** 20 et 60 comprimés effervescents. Liste D. **Admis par les caisses maladie.** Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch.

- 1 Deshmukh P, Casavant DA, Romanyszyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000;101:869-77.
- 2 Beer D, Dandamudi G, Mandrola JM, Friedman PA, Vijayaraman P. His-bundle pacing: impact of social media. *Europace* 2019;21:1445-50.
- 3 Beer D, Sharma PS, Subzposh FA, et al. Clinical Outcomes of Selective Versus Nonselective His Bundle Pacing. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:766-74.
- 4 Keene D, Arnold AD, Jastrzebski M, et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: Insights from a large international observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1984-93.
- 5 Lustgarten DL, Calame S, Crespo EM, et al. Electrical resynchronization induced by direct His-bundle pacing. *Heart Rhythm* 2010;7:15-21.
- 6 Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015;12:1548-57.
- 7 Ajjola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm* 2017;14:1353-61.
- 8 Teng AE, Massoud L, Ajjola OA. Physiological mechanisms of QRS narrowing in bundle branch block patients undergoing permanent His bundle pacing. *J Electrocardiol* 2016;49:644-8.
- 9 Barba-Pichardo R, Morfiña-Vázquez P, Fernández-Gómez JM, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Permanent His-bundle pacing: seeking physiological ventricular pacing. *Europace* 2010;12:527-33.
- 10 Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. *Heart Rhythm* 2018;15:413-20.
- 11 Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019;140:e382-482.
- 12 Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:655-720.
- 13 *Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319-30.
- 14 Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015;12:1548-57.
- 15 Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: A secondary analysis of the His-SYNC Pilot Trial. *Heart Rhythm* 2019;16:1797-807.
- 16 Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, et al. Permanent His Bundle Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Right Bundle Branch Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006613.
- 17 Shan P, Su L, Zhou X, et al. Beneficial effects of upgrading to His bundle pacing in chronically paced patients with left ventricular ejection fraction <50. *Heart Rhythm* 2018;15:405-12.
- 18 Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy to Maximize Electrical Resynchronization: A Feasibility. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006934.
- 19 Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm* 2018;15:696-702.
- 20 *Burri H, Keene D, Whinnett Z, Zanon F, Vijayaraman P. Device Programming for His Bundle Pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006816.
- 21 Starr N, Dayal N, Domenichini G, Stettler C, Burri H. Electrical parameters with His-bundle pacing: Considerations for automated programming. *Heart Rhythm* 2019;16:1817-24.
- 22 **Burri H, Jastrzebski M, Vijayaraman P. ECG analysis for His bundle pacing at implantation and follow-up. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; epub ahead of print.

* à lire

** à lire absolument

Cardiotoxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés dans le traitement des cancers

Drs DIMITRI ARANGALAGE^a, ANNA GIULIA PAVON^a, SARAH HUGELSHOFER^a, BENOIT DESGRAZ^a, GEORGIOS TZIMAS^a, JULIE DELYON^b, Pr OLIVIER MULLER^{a,c}, Drs MICHEL OBEID^{c,d}, CAMILLO RIBI^{c,d}, Pr OLIVIER MICHIELIN^{b,c}, Drs BERNA C. ÖZDEMİR^b et PIERRE MONNEY^{a,c}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1165-8

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), ou *immune checkpoint inhibitors* (ICI), ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers en améliorant significativement la survie des patients et en devenant progressivement la norme de soins. Cette efficacité a néanmoins pour prix un taux élevé d'effets indésirables immunomédiés avec un large spectre d'organes touchés. Les toxicités cardiaques, dominées par la myocardite induite par les ICI, sont particulièrement redoutées du fait des difficultés diagnostiques et du risque d'évolution rapidement défavorable associée à une mortalité élevée, de l'ordre de 50%. Le présent article s'intéresse aux manifestations cardiaques, à la stratégie diagnostique ainsi qu'à la prise en charge des patients présentant une myocardite induite par les ICI utilisés dans le traitement du cancer.

Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors used in cancer treatment

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized the field of oncology, by reshaping the prognosis of many cancers and are progressively becoming the standard of care. One of the costs of these advances is the emergence of a new spectrum of immune-related adverse events (irAEs), of which cardiovascular irAEs are particularly feared. ICI-induced myocarditis is often a diagnostic challenge because of the vast heterogeneity of clinical presentations, and it is associated with a high mortality rate of around 50%. The present article summarizes the cardiac manifestations, the diagnostic strategy and the therapeutic management of patients with ICI-induced myocarditis used in the treatment of cancer.

INTRODUCTION

L'introduction récente des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), en anglais *immune checkpoint inhibitors* (ICI), a révolutionné le traitement du cancer. Cette nouvelle classe d'anticancéreux, appartenant à la famille des immunothérapies, occupe désormais une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique des oncologues. Les ICI ont permis une amélioration majeure de la survie des patients et sont

utilisés en routine pour le traitement d'un nombre croissant de cancers tels que le mélanome, les cancers pulmonaire, vésical, rénal, mammaire, cervical, gastro-intestinal, hépatique, oto-rhino-laryngologique (ORL), le lymphome de Hodgkin ainsi que toutes les tumeurs solides avec instabilité microsatellitaire. Cette efficacité a néanmoins pour prix un risque accru d'effets indésirables immunomédiés, pouvant potentiellement atteindre tous les organes selon une fréquence, une cinétique et une gravité variables en fonction des patients et des traitements utilisés. Les effets secondaires cardiaques, dont la très redoutée myocardite induite par les ICI, font actuellement l'objet d'une attention particulière du fait d'une mortalité associée élevée.^{1,2}

MÉCANISMES DE LA TOXICITÉ DES ICI

Le mécanisme d'action des ICI diffère de celui des traitements anticancéreux classiques, tels que les chimiothérapies ou les thérapies ciblées, car ils n'agissent pas directement sur la croissance et la prolifération des cellules néoplasiques, mais sur le système immunitaire du patient, en renforçant sa capacité à détruire la tumeur (**tableau 1**). Les points de contrôle sont des récepteurs situés à la surface des cellules du système immunitaire, particulièrement des lymphocytes T, dont l'activation engendre un épuisement de ces derniers, entraînant un échappement à la surveillance antitumorale.³ En situation physiologique, ce mécanisme est un élément essentiel de l'homéostasie immunologique indispensable pour éviter une réponse excessive du système immunitaire en présence d'un antigène et par conséquent une autoimmunité potentiellement délétère. Malheureusement, ce mécanisme est utilisé par certaines cellules cancéreuses dans le but d'échapper à l'immunosurveillance, ce qui résulte en une progression

TABLEAU 1 ICI actuellement utilisés

Classes thérapeutiques	Dénomination internationale
Anti-CTLA4	• Ipilimumab
Anti-PD1	• Nivolumab • Pembrolizumab • Cémipilimab
Anti-PD-L1	• Atézolizumab • Avélumab • Durvalumab

Anti-CTLA4: anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; anti-PD1: anti-programmed cell death 1; anti-PD-L1: anti-programmed death-ligand 1.

^aService de cardiologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bDépartement d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^cUniversité de Lausanne (UNIL), 1015 Lausanne, ^dService d'immunologie et d'allergie, CHUV, 1011 Lausanne
dimitri.arangalage@chuv.ch | anna-giulia.pavon@chuv.ch
sarah.hugelshofer@chuv.ch | benoit.desgraz@chuv.ch
georgios.tzimas@chuv.ch | julie.delyon@chuv.ch
olivier.muller@chuv.ch | michel.obeid@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch
olivier.michielin@chuv.ch | berna.ozdemir@chuv.ch | pierre.monney@chuv.ch

tumorale. En bloquant les points de contrôle, les ICI vont ainsi restaurer l'épuisement des lymphocytes T, ce qui va déclencher une réponse immunitaire dirigée contre le cancer.⁴ Cette activation immunitaire expose cependant le patient au risque de survenue d'une autoimmunité induite pouvant affecter l'ensemble des organes et tissus, et parfois le cœur.⁵

CARDIOTOXICITÉ DES ICI

Données épidémiologiques

L'incidence des myocardites induites par les ICI est évaluée à 1%^{2,8-8} mais variable en fonction de l'immunothérapie et de la combinaison utilisées. Il s'agit donc d'événements rares, mais dont l'incidence réelle est probablement sous-estimée du fait de l'absence de dépistage systématique de la cardiotoxicité chez les patients traités par ICI, du caractère hétérogène de leurs manifestations cliniques, et de leur évolution parfois rapidement létale avant que le diagnostic n'ait pu être établi. Une grande vigilance est requise de la part des cliniciens, car le nombre de patients traités par ICI est en croissance constante en raison de l'élargissement continu du spectre de leurs indications. La médiane de délai de survenue des myocardites induites par les ICI est de l'ordre d'un mois, soit au décours de la première ou de la seconde perfusion d'ICI.^{5,7-9} Il est cependant nécessaire de souligner que les effets indésirables cardiaques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement.¹⁰ Enfin, le risque de survenue de myocardite est augmenté en cas d'utilisation des ICI en association (ipilimumab et nivolumab).

Effets indésirables cardiologiques

De nombreux types d'effets secondaires cardiaques ont été rapportés dans la littérature tels que des cas de myocardites induites par les ICI, d'élévation isolée du taux de troponine, de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique, de péricardite, de troubles du rythme ventriculaire et/ou de la conduction cardiaque, de coronaropathies, de vasculites, de cardiomyopathie de stress et de valvulopathie.⁵ Le présent article s'intéressera à la myocardite induite par les ICI, entité la plus grave associée à une mortalité estimée à 50%.^{6,9}

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES MYOCARDITES INDUITES PAR LES ICI

La difficulté diagnostique et l'évolution potentiellement rapidement fatale font de la myocardite induite par les ICI un sujet d'intérêt majeur, notamment du fait d'une hétérogénéité marquée en termes de sévérité de l'atteinte cardiaque. Ainsi, il est rapporté dans la littérature des myocardites sans altération de la fonction ventriculaire gauche chez des patients asymptomatiques, mais également des atteintes sévères, dites fulminantes, mettant en jeu le pronostic vital à court terme. L'examen clinique initial peut être trompeur et différer des myocardites virales traditionnelles.^{1,2,8} Une simple asthénie, une dyspnée, ou une élévation isolée du taux de troponine, peuvent être au premier plan, exposant au risque de retard diagnostique. Le tableau clinique inaugural peut également être plus évocateur de myocardite en présence d'une douleur thoracique de type péricarditique, d'une insuffisance cardiaque

congestive, voire d'un choc cardiogénique inaugural.¹¹ Syncope, lipothymie, ou palpitations peuvent témoigner d'arythmies supraventriculaires et/ou ventriculaires, ou de troubles conductifs de haut degré.⁸ La prise en charge des patients sous ICI nécessite de garder à l'esprit que les toxicités d'organes peuvent être multiples et associées. Par exemple, des palpitations peuvent être la manifestation d'une myocardite mais aussi d'une hyperthyroïdie en rapport avec une toxicité thyroïdienne, et une élévation de troponine témoigner d'une myosite induite par les ICI. Par ailleurs, il n'est pas rare que la myocardite induite par les ICI s'associe à d'autres atteintes d'organes, notamment à la myosite ou à la myasthénie.¹² Il est donc essentiel de considérer le patient dans sa globalité, sans se focaliser exclusivement sur le cœur.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE FACE À UNE SUSPICION DE MYOCARDITE

Le diagnostic de myocardite induite par les ICI repose sur un ensemble d'arguments clinico-biologiques et d'imagerie, et en cas de doute diagnostique, sur les résultats de la biopsie cardiaque.

Dès la suspicion de myocardite, un ECG, un dosage du taux de troponine et une échographie cardiaque transthoracique sont indiqués en première intention. Les anomalies observées à l'ECG ne sont pas spécifiques et peuvent révéler inconstamment des anomalies de la conduction ou du rythme cardiaques, ou des troubles de la repolarisation.^{1,2,8} Dans la majorité des cas, le taux de troponine est augmenté. Face à une telle élévation de troponine, il est cependant nécessaire d'éliminer le diagnostic de coronaropathie. Selon la stratification du risque cardiovasculaire du patient, une évaluation du statut coronaire par coronarographie ou par imagerie non invasive peut être réalisée. Le dosage du taux de créatine kinase (CK) est également important pour chercher une myosite induite par les ICI, présente de manière concomitante à la myocardite chez près d'un quart des patients et pouvant témoigner d'une atteinte plus sévère.^{6,9} Une élévation du taux de troponine T, également exprimée par le muscle squelettique, peut être observée en cas de myosite, et il conviendra alors de réaliser un dosage de troponine I, plus spécifique du myocarde, dont l'élévation serait en faveur d'une myocardite associée.¹³ L'échographie cardiaque peut mettre en évidence des troubles de la cinétique segmentaire du ventricule gauche, une altération des fonctions ventriculaires gauche et/ou droite, ainsi qu'une dilatation ventriculaire.⁸ Il est primordial de retenir que la normalité de l'ECG et/ou du dosage de troponine ne permet pas d'éliminer le diagnostic de myocardite, et que l'absence d'anomalie échocardiographique n'exclut pas le risque d'évolution vers une myocardite fulminante.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est également le plus souvent indiquée et peut révéler un rehaussement tardif sous-épicardique et/ou un œdème myocardique, spécifique du diagnostic de myocardite,^{1,14} mais ces anomalies ne pourraient être observées que chez un patient sur deux souffrant de myocardite.¹⁵ En cas de contre-indication à l'IRM, une inflammation myocardique peut être cherchée au cours d'un *positron emission tomography-computed tomography* (PET-CT) au 18F-FDG.^{8,16,17}

En cas de doute diagnostique, la réalisation d'une biopsie cardiaque se justifie, malgré une rentabilité aléatoire et un faible risque de perforation cardiaque, afin d'objectiver une infiltration myocardique de cellules inflammatoires, à prédominance de lymphocytes T, en faveur du diagnostic de myocardite induite par les ICI.^{2,5,18} Si la décision de réaliser une biopsie myocardique est retenue, il conviendra de la réaliser le plus précocement possible, idéalement avant l'introduction de traitements immunosuppresseurs qui pourraient négativer les résultats de l'examen anatomopathologique.

La myocardite est ainsi confirmée ou infirmée sur la base d'une probabilité diagnostique établie sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.¹⁹

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

L'hospitalisation du patient avec surveillance continue du tracé ECG est requise, étant donné le fort taux de létalité des patients atteints de myocardite, et au regard du risque de troubles du rythme ventriculaire et de la conduction cardiaque.²⁰ Après suspension des ICI, la stratégie thérapeutique repose sur l'administration d'immunosuppresseurs et sur la prise en charge symptomatique de la défaillance cardiaque éventuelle.

Le traitement immunosuppresseur de première ligne est la corticothérapie intraveineuse à forte dose dont l'administration immédiate, dès que le diagnostic de myocardite est retenu, est indispensable. Nous conseillons d'administrer de la méthylprednisolone à une dose minimale de 2 mg/kg/jour, avec des doses totales quotidiennes pouvant aller jusqu'à 1000 mg

dans les formes de myocardites sévères. Après 3 jours d'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse, une diminution de posologie à 1 mg/kg/jour de prednisone avec un relais par voie orale à doses progressivement décroissantes sur 4 à 6 semaines pourra être effectuée.^{20,21} En l'absence d'évolution favorable à 72 heures de l'initiation de la corticothérapie, différents traitements de seconde ligne sont rapportés dans la littérature tels que l'inflximab, le mycophénolate mofétil, les immunoglobulines intraveineuses, le tacrolimus,¹ l'abatacept (agoniste du *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4)),²² l'alemtuzumab (anti-*cluster of differentiation 52* (CD52)),²³ la plasmaphérèse ou encore le sérum antilymphocytaire.¹ L'évidence actuelle est limitée à l'étude rétrospective de cas isolés ou de petites séries de cas.

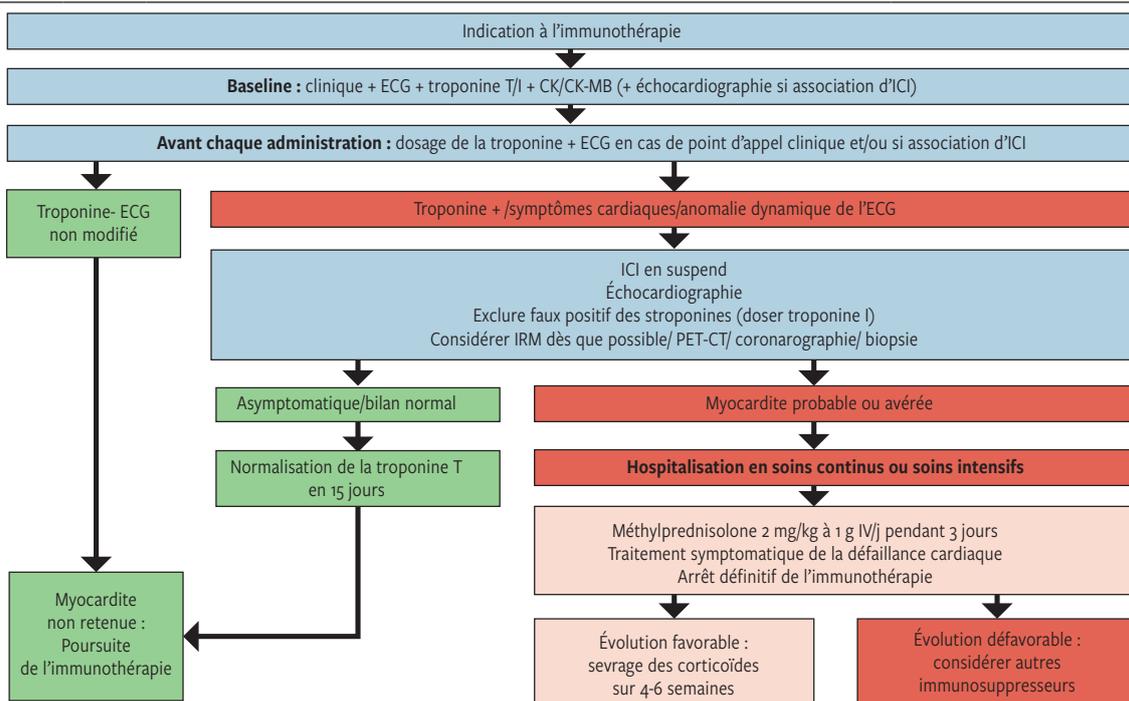
De manière concomitante, l'identification et la prise en charge symptomatique d'une défaillance cardiaque sont essentielles. Si le statut clinique et le pronostic oncologique le permettent, un support hémodynamique par catécholamines, voire une assistance circulatoire de type oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) pourront être transitoirement mis en place, dans l'attente d'une amélioration de la fonction cardiaque.¹ La survenue d'une authentique myocardite induite par les ICI contre-indique définitivement toute réintroduction du traitement par ICI par la suite.

ÉVALUATION CARDIOLOGIQUE DES PATIENTS AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR ICI

Il n'existe pas d'algorithme consensuel de prise en charge et de dépistage de la cardiotoxicité sous ICI. Chaque centre se

FIG 1 Stratégie de prise en charge des patients traités par ICI proposée au CHUV

CK: créatine kinase; CK-MB: *creatine kinase-myocardial band*; ICI: *immune checkpoint inhibitors*; IRM: imagerie par résonance magnétique; PET-CT: *positron emission tomography-computed tomography*.



doit d'élaborer une stratégie propre dépendant du nombre de patients traités par ICI et du plateau technique disponible. Le schéma de prise en charge cardio-oncologique que nous proposons au CHUV est présenté à la **figure 1**.

Avant l'initiation des ICI, une évaluation clinique, un ECG, un dosage du taux de troponine (T et/ou I selon les centres), de CK, de *creatine kinase-myocardial band* (CK-MB), ainsi qu'une échographie cardiaque en cas de traitement combiné sont réalisés afin d'avoir des explorations de référence en cas de survenue d'une cardiotoxicité. Cette démarche permet de faciliter la détermination de l'imputabilité des ICI lorsqu'une toxicité survient.

Pendant le suivi du patient, un interrogatoire portant sur les symptômes potentiels de myocardite est réalisé avant chaque administration avec une vigilance accrue durant les 2 premiers mois (médiane de survenue des toxicités cardiaques de 30 jours) et/ou en cas de traitement combiné dans le but de diagnostiquer précocement un effet secondaire cardiologique.^{5,9} En présence de signes d'appel cliniques, un ECG et un dosage de troponine seront réalisés.

CONCLUSION

La myocardite induite par les ICI est un effet indésirable immunomédié rare, associé à un taux de mortalité élevé, qui nécessite une grande vigilance de la part des cliniciens. Une

évaluation prompte, systématique et pluridisciplinaire aboutissant à l'établissement rapide du diagnostic et à l'introduction d'un traitement adéquat constitue une attitude optimale dans la gestion des patients traités par ICI suspects de toxicité cardiaque.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le spectre de présentations cliniques des toxicités cardiaques induites par les *immune checkpoint inhibitors* (ICI) est vaste et nécessite une démarche diagnostique systématique
- Le diagnostic de myocardite induite par les ICI repose sur un ensemble d'arguments clinico-biologiques et d'imagerie et, en cas de doute, sur les résultats de la biopsie cardiaque
- Une présentation clinique initiale rassurante ne présage pas du risque d'évolution rapidement défavorable vers un tableau de myocardite fulminante
- La gestion des patients repose sur la prise en charge symptomatique en cas de défaillance cardiaque et sur l'administration d'un traitement immunosuppresseur associées à la suspension des ICI

1 *Arangalage D, Delyon J, Lermuzeaux M, et al. Survival After Fulminant Myocarditis Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors. *Ann Intern Med* 2017;167:683-4.
 2 *Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55.
 3 **Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1714-27.
 4 Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359:1350-5.
 5 *Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854-68.
 6 *Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet Lond Engl* 2018;391:933.
 7 Baroudjian B, Arangalage D, Cuzzubbo S, et al. Management of immune-related adverse events resulting from immune

checkpoint blockade. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19:209-22.
 8 **Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-64.
 9 *Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579-89.
 10 *Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation* 2017;136:2085-7.
 11 Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:21.
 12 *Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013757.
 13 Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL,

Chinoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis* 2015;74:795-8.
 14 Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-87.
 15 Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients with Myocarditis from Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(9 Suppl.1):675.
 16 Arponen O, Skyttä T. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis not visible with cardiac magnetic resonance imaging but detected with PET-CT: a case report. *Acta Oncol* 2020;0:1-3.
 17 Abgral R, Dweck MR, Trivieri MG, et al. Clinical Utility of Combined FDG-PET/MR to Assess Myocardial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:594-7.
 18 Matson DR, Accola MA, Rehrauer WM, Corliss RF. Fatal Myocarditis Following Treatment with the PD-1 Inhibitor

Nivolumab. *J Forensic Sci* 2018;63:954-7.
 19 **Bonaca MP, Olenchok BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation* 2019;140:80-91.
 20 *Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447-58.
 21 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36:1714-68.
 22 Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor – Associated Myocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:2377-9.
 23 Esfahani K, Buhlaiga N, Thébaud P, et al. Alectuzumab for Immune-Related Myocarditis Due to PD-1 Therapy. *N Engl J Med* 2019;380:2375-6.

* à lire

** à lire absolument

Testez vos connaissances...

Syndrome coronarien chronique (angor stable): indication à la revascularisation en 2020 et dernières évidences

(voir article p. 1140)

1. Laquelle (lesquelles) des affirmations suivantes sur la revascularisation du myocarde dans le syndrome coronarien chronique est (sont) correcte(s)?

- A. La revascularisation est indiquée en cas de symptomatologie angineuse et en présence d'une ischémie prouvée par test non invasif
- B. La revascularisation améliore la symptomatologie et la qualité de vie
- C. Une diminution de mortalité a été bien démontrée dans de grands essais randomisés
- D. La FFR, qui est le gold standard pour l'évaluation de l'ischémie, reste une technique sous-utilisée

Stimulation du faisceau de His: l'exploitation de la conduction intrinsèque

(voir article p. 1159)

4. Parmi les affirmations suivantes concernant la stimulation du His, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. La technique est de plus en plus souvent adoptée
- B. La stimulation hissienne évite de désynchroniser l'activation ventriculaire
- C. La capture non sélective intéresse le tissu de conduction ainsi que le myocarde local
- D. La stimulation hissienne ne permet pas de corriger un bloc de branche

Cardiotoxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés dans le traitement des cancers

(voir article p. 1165)

2. Parmi les affirmations suivantes concernant la myocardite induite par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. Elle est rare, mais probablement sous-estimée
- B. Son taux de mortalité peut aller jusqu'à 50%
- C. Une IRM cardiaque normale permet de l'exclure
- D. La biopsie cardiaque est un prérequis à l'initiation du traitement immunosuppresseur
- E. La corticothérapie à forte dose par voie intraveineuse est le traitement immunosuppresseur de première ligne

Dissection coronaire spontanée: *primum nihil nocere*

(voir article p. 1153)

5. Au sujet de la dissection coronarienne spontanée, parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. La réhabilitation cardiaque est fortement conseillée sans limitations d'intensité d'effort
- B. La dissection de type 3 nécessite une imagerie endovasculaire afin d'établir le diagnostic
- C. La dysplasie fibromusculaire est le facteur prédisposant le plus fréquent
- D. La clinique est rarement typique pour un syndrome coronarien aigu

La myocardite en 2020

(voir article p. 1133)

3. Parmi les affirmations suivantes sur la myocardite, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. Sa présentation clinique peut être confondue avec celle du syndrome coronarien aigu
- B. Les étiologies bactériennes sont fréquemment incriminées
- C. L'IRM est actuellement l'examen de référence pour la caractérisation morphologique et structurelle de l'inflammation du myocarde
- D. Contrairement à la péricardite, une éviction d'activité sportive n'est pas recommandée

Dysfonction sinusale, syndrome de Brugada et syndrome du QT long chez un même patient

Quand la génétique y perd son latin

(voir article p. 1148)

6. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Les cardiopathies héréditaires associées au gène SCN5A incluent entre autres:

- A. La fibrillation ventriculaire idiopathique
- B. La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique
- C. La dysplasie arythmogène du ventricule droit
- D. Le syndrome de Brugada, le syndrome du QT long congénital de type 3 et un possible syndrome de chevauchement entre les deux

Réponses correctes:
1ABD, 2ABE, 3AC, 4ABC, 5BC, 6D

La réhabilitation : indispensable pour les survivants d'un COVID-19 sévère

Drs SIMONE GRÁCIO^a et SERDAR KOÇER

Rev Med Suisse 2020; 16: 1170

Les survivants d'une forme sévère de COVID-19 peuvent présenter des complications graves de cette infection virale, notamment sur les plans respiratoire et cardiovasculaire, avec asthénie et fatigue importantes. Plusieurs études ont déjà démontré le bénéfice d'une réhabilitation précoce après la phase aiguë, surtout chez les patients qui ont séjourné aux soins intensifs. Les auteurs présentent un programme de réhabilitation incluant une prise en charge interdisciplinaire avec des critères cliniques simples et reproductibles.

Rehabilitation is crucial for severe COVID-19 survivors

COVID-19 survivors can have serious complications from this viral infection, particularly respiratory and cardiovascular with severe asthenia and fatigue. Several studies have already demonstrated the benefit of early rehabilitation after the acute phase, especially in patients who have been in intensive care. The authors present a rehabilitation program including interdisciplinary care with simple and reproducible clinical criteria.

INTRODUCTION

L'humanité traverse une crise sanitaire due à l'infection virale par SARS-CoV-2, très contagieuse et associée à une importante mortalité, notamment chez le sujet âgé. Nos connaissances sont encore très limitées par rapport à son évolution.¹

Dans 80% des cas, les personnes infectées par le virus SARS-CoV-2 sont paucisymptomatiques ou asymptomatiques, alors que 20% présentent des symptômes graves motivant une hospitalisation. Hormis l'âge, le sexe masculin, l'obésité, les antécédents d'hypertension artérielle, de diabète ou d'autres maladies cardiovasculaires semblent être des facteurs de risque pour des formes sévères.²⁻⁴

Dans les cas de COVID-19 sévère (15%), à côté des troubles respiratoires majeurs qui nécessitent parfois une assistance respiratoire (5%),² on retrouve aussi une atteinte multisystémique avec des troubles cardiovasculaires, une insuffisance rénale et des troubles trophiques.⁵⁻⁸ Certaines complications sont aussi en lien avec des soins intensifs de longue durée.⁸

Dans les suites de la maladie, les survivants présentent une asthénie importante, un déconditionnement à l'effort, des troubles respiratoires persistants, une diminution, voire une

perte d'autonomie, qui nécessitent une prise en charge interdisciplinaire en réhabilitation pour améliorer les chances de récupération et raccourcir le délai pour le retour à la vie normale.⁸⁻¹⁰

Lors du séjour en unité de soins intensifs, les risques de complications sont élevés, liés à l'immobilisation et à la ventilation mécanique. Ils peuvent avoir comme conséquence l'apparition d'escarres, de rétractions musculotendineuses, d'une neuromyopathie de réanimation, d'une fibrose pulmonaire, etc. Différentes études ont démontré l'intérêt d'une prise en charge de rééducation précoce.^{8,10-14}

CONCEPTION DU PROGRAMME DE RÉHABILITATION

Nous avons conçu le programme de réhabilitation en tenant compte de l'aspect multisystémique de la maladie et son évolution peu connue à ce jour. Les critères d'évaluation et de suivi permettront d'améliorer notre prise en charge et aussi de mieux connaître l'évolution de ces patients. Les critères cliniques utilisés sont simples et reproductibles. Les objectifs à atteindre ont été choisis de manière à disposer de paramètres mesurables afin de pouvoir comparer les différents types de prise en charge.

Notre structure prend en charge des patients après COVID-19 avec des symptômes graves, qui présentent le plus souvent un déficit de plusieurs fonctions et qui, par conséquent, nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

Les **tableaux 1** et **2** résument notre programme de réhabilitation après COVID-19. Le **tableau 1** est structuré en fonction de l'atteinte d'organe.

Le bilan initial réalisé entre J1 et J3 comporte la collecte des informations concernant le début et l'évolution de la maladie, la gravité des symptômes, les traitements réalisés lors des soins aigus, les besoins d'oxygénothérapie ou d'assistance respiratoire.

Les facteurs de risque, notamment l'hypertension artérielle, le surpoids, une cardiopathie, des pathologies respiratoires, etc., doivent être pris en compte.^{4,5} La présence de signes radiologiques pulmonaires peuvent être des éléments importants de diagnostic, de suivi et éventuellement d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.⁶

L'examen clinique initial doit inclure la saturation périphérique d'oxygène au repos et à l'effort, le test de marche de 6 minutes, l'échelle de Borg (perception de l'effort), l'échelle de

^aHôpital du Jura, Centre de rééducation, 2900 Porrentruy
simone.gracio@h-ju.ch | serdar.kocer@h-ju.ch

TABLEAU 1 Programme de réhabilitation des patients après COVID-19 sévère

AVQ: activités de la vie quotidienne; BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; CRP: protéine C réactive; Diét: diététicien; ECG: électrocardiogramme; EN: échelle numérique (douleur); Ergo: ergothérapeute; FR: fréquence respiratoire; G1: Gastro-intestinale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HbA1c: hémoglobine glyquée; HTA: hypertension artérielle; IC: insuffisance cardiaque; Inf: infirmier-ère; IPS: index cheville-bras; IRC: insuffisance rénale chronique; Jamar: dynamomètre JAMAR (mesure de la force de préhension); Logo: logopédiste; MDRD: formule pour estimer la clairance de la créatinine; MIF: mesure de l'indépendance fonctionnelle; MMS: Mini-Mental State; MTEV: maladie thrombo-embolique veineuse; Neuropsych: neuropsychologue; Physio: physiothérapeute; Psy: psychologue; ROM: range of motion (articulaire); RPM: résidu post-mictionnel; SpO₂: saturation périphérique en oxygène; SV: sonde vésicale; TA: tension artérielle; TSH: thyroïd-stimulating hormone; tt: traitement; TUG: Timed Up and Go; TVP: Thrombose veineuse profonde

ATTEINTE FONCTIONNELLE

Respiratoire	Cardiovasculaire	Rénale	Digestive	Endocrinienne	Neurologique	Psychiatrique	Musculo-squelettique	Cutanée	Infectieuse
--------------	------------------	--------	-----------	---------------	--------------	---------------	----------------------	---------	-------------

INTERVENANTS

Physio, Inf	Physio, Inf	Inf	Diét, Logo, Inf	Inf, Inf en diabéto, Diét	Physio, Ergo, Inf, Neuropsych	Psy, Inf	Physio, Ergo, Inf	Inf, Ergo, Inf des plaies, Diététicien	Inf
-------------	-------------	-----	-----------------	---------------------------	-------------------------------	----------	-------------------	--	-----

ANTÉCÉDENTS

Tabagisme, BPCO, MTEV	HTA, cardiopathie ischémique ou valvulaire, IC, artériopathie	IRC, tt néphrotoxique	Pathologie GI, hépatopathie	Diabète, dysthyroïdie	Maladie cérébrovasculaire, état cognitif antérieur	Pathologie psychiatrique	Pathologie ostéoarticulaire		
-----------------------	---	-----------------------	-----------------------------	-----------------------	--	--------------------------	-----------------------------	--	--

PARAMÈTRES DE SUIVI

SpO ₂ , FR, utilisation des muscles accessoires, échelle de Borg, test de marche 6 (ou 2) minutes	TA 2 x/j, diurèse, poids journalier, ECG, échelle MFI-20, 30-second chair stand, IPS	Bilan hydrique, RPM Fonction rénale et électrolytes	Poids, transit intestinal, score NRS, risque de fausse route	Glycémie capillaire et HbA1c si diabète, TSH	Bilan neurologique et neuropsychologique (MMS), fonctions exécutives	Questionnaire HADS, anamnèse personnelle et de l'entourage	ROM, Testing, périmètre de marche, Jamar, AVQ, MIF, douleurs	Risque d'escarre	Température CRP
--	--	--	--	--	--	--	--	------------------	-----------------

TRAITEMENT

Oxygène	Prévention des TVP, adaptation du tt habituel	Hydratation, éviter les tt néphrotoxiques	Renforcement des apports caloriques	Suivi du tt antidiabétique et hormonal	Adaptation du tt avec diminution des psychotropes/sédatifs	Adaptation du tt, suivi psychologique pour le patient et les proches	Antalgie	Prévention et soins escarres	Indication à une antibiothérapie
---------	---	---	-------------------------------------	--	--	--	----------	------------------------------	----------------------------------

RÉHABILITATION

Positionnement drainage postural, technique de ventilation selon Postiaux, spirométrie incitative	Réadaptation à l'effort		Suivi et adaptation de la diète, rééducation des troubles de déglutition et de la voix	Enseignement de la gestion du diabète	Mobilisation, stimulation électrique, renforcement musculaire, travail de l'équilibre et de la marche, aide technique		Mobilisation, renforcement musculaire, lutte contre la douleur, travail des AVQ	Changement postural, renforcement musculaire, installation lit/fauteuil adaptée	
---	-------------------------	--	--	---------------------------------------	---	--	---	---	--

OBJECTIFS

SpO ₂ > 92% à l'air ambiant et stable après effort, toux efficace	Normovolémie, tolérance à l'effort modéré (marche en terrain plat sur une distance de 500 m)	Ablation de la SV, diurèse ≥ 1500 cc/24h, MDRD ≥ 60 ml/min/1,73m ²	Alimentation normale sans fausse route et besoins caloriques	Poids stable, glycémies contrôlées	TUG ≤ 14 sec	HADS < 11	MIF ≥ 100, douleur EN ≤ 3/10	Intégrité cutanée	Apyrexie, arrêt des antibiotiques
--	--	---	--	------------------------------------	--------------	-----------	------------------------------	-------------------	-----------------------------------

TABLEAU 2

Remarques concernant le programme et le type de prise en charge

Prise en charge

- Durée moyenne du séjour : 3-6 semaines, avec relais en ambulatoire à la sortie si nécessaire
- Bilan à l'entrée, entre J1 et J3, pour organisation des soins et de la rééducation
- Bilan (7 jours avant) pour préparation de la sortie, visite à domicile (VAD) si nécessaire

Programme type

- Surveillance des paramètres, soins corporels, traitement, 2-3x/j par l'équipe soignante
- Physiothérapie individuelle 2x/j et réentraînement à l'effort 1x/j
- Ergothérapie 2-5x/semaine
- Logopédie jusqu'à 5 séances par semaine
- Prise en charge neuropsychologique si troubles cognitifs
- Prise en charge par psychologue 1x/semaine
- Suivi diététique
- Suivi par l'équipe de diabétologie et de soins de plaies

Précautions

- Une fréquence respiratoire > 22/min est une contre-indication à l'exercice actif
- Si SpO₂ < 90%, il faut revoir l'indication à l'oxygénothérapie. La baisse de la SpO₂ > 4 points, par rapport à la SpO₂ de repos, peut nécessiter une adaptation de l'intensité de l'exercice et l'administration d'oxygène
- En cas d'apparition de symptômes comme douleur thoracique, dyspnée, palpitations, vision trouble, confusion, etc., arrêter l'exercice et avertir le médecin

fatigue MFI-20, le score NRS (estimation du risque nutritionnel), un questionnaire HADS (dépistage d'un syndrome anxiodépressif), le score MIF (mesure de l'indépendance fonctionnelle), le score MMS (Mini Mental State), le périmètre de marche et le TUG (*Timed Up and Go*).

Ce programme dure en moyenne 3 à 6 semaines, avec un relais en ambulatoire à la sortie lorsque l'état du patient le nécessite. Il inclut en moyenne 2 séances de soins d'hygiène corporelle par l'équipe soignante de rééducation, 2 séances de physiothérapie individuelle ainsi qu'une séance de réentraînement à l'effort par jour. Une prise en charge quasi quotidienne en ergothérapie en cas de perte d'autonomie et une prise en charge quasi quotidienne en logopédie en cas de dysphonie ou dysphagie sont associées. Le suivi diététique, l'accompagnement psychologique et la prise en charge neuropsychologique font aussi partie du programme type.

DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DES CRITÈRES CLINIQUES

Les troubles respiratoires sont au premier plan de la maladie COVID-19 sévère et peuvent aller jusqu'à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). La fibrose pulmonaire est une des complications précoces de ce syndrome, pouvant être aggravée par la ventilation mécanique. Il y a une évidence concernant les changements fibrotiques précoces dans SDRA, 47% des patients ont des signes radiologiques de fibrose pulmonaire dès le premier jour.¹⁵

Nous avons observé que même suite à une courte période de ventilation, les patients présentent des troubles de la saturation périphérique en oxygène (SpO₂) et une imagerie thoracique pathologique durant plusieurs semaines après l'infection. D'après certains auteurs ces anomalies peuvent persister plusieurs années après la phase aiguë.¹⁶

Les scores cliniques qui ont été choisis, fréquence respiratoire, SpO₂, échelle de Borg et test de marche de 6 minutes, ont l'avantage d'être reproductibles, faciles à réaliser et reflètent bien l'endurance à l'effort.

La physiothérapie respiratoire doit surtout insister sur les techniques de ventilation et sur le drainage postural en cas d'encombrement bronchique, sur la réadaptation progressive à l'effort.^{8,10} L'objectif est d'atteindre une SpO₂ équivalente ou supérieure à 92% à l'air ambiant et stable après effort.⁹

Les patients qui ont été intubés et ventilés nécessitent des séances de logopédie pour travailler la voix et aussi pour remédier à d'éventuels troubles de déglutition. Le patient doit pouvoir couvrir ses besoins alimentaires, mais nous n'attendons pas qu'il retrouve son poids habituel durant la période de réhabilitation. Le patient doit pouvoir s'alimenter sans fausse route s'il a été intubé. Le NRS est un outil largement utilisé pour dépister le risque de dénutrition.

La fatigue étant un symptôme majeur avec différentes origines, notamment cardiovasculaire, des programmes de réentraînement et de renforcement musculaire global doivent être instaurés. L'échelle de fatigue MFI-20, le *30-second chair stand* (évaluation fonctionnelle de la force musculaire des membres inférieurs) et le périmètre de marche ont été choisis pour le suivi des patients. Une tolérance à l'effort modéré, que nous avons définie comme la possibilité de marcher en terrain plat sur une distance de 500 mètres, est fixée comme objectif de retour à domicile.

La faiblesse généralisée, l'amyotrophie musculaire, dans certains cas la survenue de rétractions musculotendineuses et, dans les cas graves, le développement d'une neuromyopathie de réanimation peuvent limiter la capacité de déplacement, la mobilité et la préhension du patient. Des séances de mobilisation, d'étirement et de posture, associées à un renforcement musculaire global, à un travail de l'équilibre et à la rééducation de la marche sont proposées.⁹⁻¹¹

Les scores comme le TUG, le périmètre de marche, le test de Jamar (mesure instrumentale de la force de préhension), le *30-second chair stand* et le MIF reflètent l'évolution sur le plan locomoteur. Un TUG ≤ 14 secondes indique de bonnes capacités de transfert et de déplacement sur des courtes distances.

Les patients qui ont perdu leur autonomie doivent bénéficier d'une prise en charge en ergothérapie et par l'équipe de soins pour la retrouver dans les activités de la vie quotidienne. Le score MIF étant utilisé dans la majorité des centres de rééducation, il a été choisi comme indicateur d'autonomie. Un score MIF ≥ 100 montre un patient relativement autonome, qui nécessite juste une supervision.

En cas de dysfonctionnement cognitif, une évaluation et une prise en charge par un-e neuropsychologue est recommandée.

Une maladie d'une telle gravité, dont l'évolution est mal connue, laisse des traumatismes psychologiques chez les patients, d'autant plus que parfois leurs proches ont aussi été atteints. Un accompagnement psychologique par un-e psychologue, mais aussi par toute l'équipe, doit être mis rapidement

en œuvre. Le score HADS est proposé en raison de sa simplicité pour dépister un syndrome anxiodépressif. Un score HADS < 11 permet d'éliminer un syndrome dépressif associé majeur.

Le bilan doit aussi rechercher une éventuelle atteinte rénale, cardiovasculaire et endocrinologique pour adapter le traitement. La fonction rénale doit se normaliser ou retourner à ses valeurs habituelles en cas d'atteinte chronique.

Les soins de longue durée dans les services aigus peuvent entraîner des complications cutanées qui doivent bénéficier des soins spécialisés. La cicatrisation doit être obtenue avant le retour à domicile.

CONCLUSION

Après des soins aigus, les patients atteints de formes sévères de COVID-19 ont besoin d'une réhabilitation pluridisciplinaire. Cette rééducation doit être structurée en tenant compte des organes atteints et des déficits fonctionnels qui en découlent. L'utilisation d'échelles validées et reproductibles permettront de mieux comprendre l'évolution de ces patients et d'améliorer la prise en charge. Nous proposons ici notre programme, susceptible de servir de base aux équipes de réhabilitation.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Malgré une grande incertitude relative à l'évolution de l'infection par le SARS-CoV-2, certaines complications peuvent être graves et réduire l'autonomie de ces patients.
- Les troubles respiratoires constituent la complication la plus sévère, en lien avec une fibrose pulmonaire, qui peut s'installer aux stades initiaux de l'infection.
- La rééducation précoce des patients hospitalisés après la phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV-2 est fondamentale pour améliorer les chances de récupération et raccourcir le délai pour le retour à la vie normale.
- Notre programme de réhabilitation, que nous souhaitons partager avec d'autres professionnels, est construit en fonction des déficits fonctionnels et fixe les objectifs de la prise en charge thérapeutique avec des critères simples, faciles à évaluer et reproductibles.

1 Neher Richard A, Dyrdak Robert, Druelle Valentin, Hodcroft Emma B, Albert Jan. Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20224. doi: 10.4414/ smw.2020.20224.

2 World Health organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 46. 06 March 2020. Accessible à : www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_4

3 Centers for Control Disease and Prevention, People Who Are At Higher Risk. Accessible à : www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html

4 European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eighth update. 8 April 2020. Accessible à : www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf

5 W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease

2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

6 Zheng Ye, Yun Zhang, Yi Wang, Zixiang Huang, Bin Song. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology.* 2020. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0

7 Rohollah Valizadeh, Azar Baradaran, Azin Mirzazadeh, Lakkakula VKS Bhaskar. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Renal Inj Prev.* 2020; 9(2): e18. doi: 10.34172/jrip.2020.18.

8 **Ann Parker, Thiti Sricharoenchai, Dale M. Needham. Early Rehabilitation in the Intensive Care Unit: Preventing Physical and Mental Health Impairments. *Curr Phys Med Rehabil Reports.* 2013 December; 1(4): 307-14. doi: 10.1007/s40141-013-0027-9.

9 *Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Prise en charge des patients post-COVID-19 en Médecine Physique et de Réadaptation (MPR), en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), et retour

à domicile. Haute Autorité de santé, France. Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation. 16 avril 2020.

10 **Geetha Kayambu, Robert Boots, Jennifer Paratz. Physical Therapy for the Critically Ill in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2013 Jun;41(6):1543-54. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827ca637.

11 J. Roeseler, T. Sottiaux, V. Lemiale, M. Lesny, et al. Prise en charge de la mobilisation précoce en réanimation, chez l'adulte et l'enfant (électrostimulation incluse). *Recommandations formalisées d'experts.* sRLF et Springer-Verlag France. 2013. doi : 10.1007/s13546-013-0658-y.

12 **J. Roeseler, J.-B. Michotteb, M. Devroeyc, L. Vignauxd, G. Reyhler. Kinésithérapie respiratoire aux soins intensifs. *Réanimation* 16 (2007) 33-41. doi:10.1016/j.reaug.2006.12.006.

13 *Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8:e019998. doi:10.1136/bmjopen-2017-019998.

14 Colbenson GA, Johnson A, Wilson ME. Post-intensive care syndrome: impact, prevention, and management. *Breathe* 2019; 15: 98-101. doi: 10.1183/20734735.0013-2019.

15 Nuria E. Cabrera-Benitez, John G. Laffey, Matteo Parotto, et al. Mechanical Ventilation-associated Lung Fibrosis in Acute Respiratory Distress Syndrome A Significant Contributor to Poor Outcome. *Anesthesiology.* 2014 July;121(1):189-98. doi:10.1097/ALN.0000000000000264.

16 Peixun Zhang, Jia Li, Huixin Liu, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Research* (2020) 8:8. doi: 10.1038/s41413-020-0084-5.

* à lire

** à lire absolument

COVID-19: QUELLE PLACE, AUJOURD'HUI, POUR LES TESTS SÉROLOGIQUES?

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Cinq mois après son émergence officielle que sait-on précisément des tests sérologiques de dépistage de l'infection par le SARS-CoV-2 et de la Covid-19? Ce sujet est depuis plusieurs semaines au cœur, en France, d'innombrables interrogations et controverses. C'est une situation d'autant plus paradoxale qu'une approche rationnelle a été mise en œuvre par la Haute Autorité de Santé (HAS). Après avoir défini les critères de performance exigibles pour les tests sérologiques COVID-19 et la stratégie d'utilisation des tests automatisables de type ELISA, elle vient de publier¹ son analyse quant à la stratégie d'utilisation des tests unitaires – «qui élargissent les lieux et circonstances de test et donnent des résultats en quelques minutes». Où l'on voit comment, selon elle, les tests diagnostiques rapides (TDR) et les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) peuvent trouver leur place dans la surveillance épidémiologique et la stratégie diagnostique. Dans l'attente des «autotests».

On sait que tous les tests sérologiques utilisés pour le diagnostic du COVID-19 reposent sur le même principe – la recherche dans le sang d'anticorps dirigés contre le virus. Pour autant, tous n'ont pas les mêmes caractéristiques ni a fortiori les mêmes usages. On distingue deux grandes catégories: les tests automatisables (de type ELISA), réalisés à partir d'une prise de sang et qui nécessitent un plateau technique adapté pour analyser les échantillons; et les tests unitaires dits «rapides», réalisés à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt et dont le résultat est rendu directement, en quelques minutes.

«Quel que soit le test sérologique, il

subsiste pour l'instant une incertitude: la présence d'anticorps garantit-elle une protection, une immunité, contre le virus (et si c'est le cas, sous quelles conditions et pour combien de temps) s'interroge la HAS. Le recul ne permet pas à ce jour de l'affirmer avec certitude. C'est pourquoi, dans l'état actuel des connaissances, ces tests n'ont pas encore de place dans l'identification des personnes protégées contre le virus.»

Il n'en est pas moins vrai qu'en permettant d'identifier les personnes qui sont ou ont été contaminées par le virus, les tests sérologiques ont leur place, d'une part dans la surveillance épidémiologique de la maladie, et d'autre part, dans la stratégie diagnostique, en complément du test virologique (par RT-PCR) qui reste pour l'heure le test de première intention pour le diagnostic de la phase aiguë du COVID-19.

L'éventail est immense des populations pour lesquelles un diagnostic par test sérologique automatisable serait pertinent: les personnes qui ont eu des symptômes mais qui n'ont pas réalisé de test virologique; les personnes pour lesquelles le résultat du test par virologique négatif est contradictoire avec le tableau clinique; les personnels des lieux d'hébergement collectifs, comme les établissements d'hébergement des personnes âgées dépendantes, les prisons, les résidences universitaires, etc.

Qu'en est-il des indications des tests unitaires, TDR et TROD? «En plus de constituer des outils précieux pour réaliser les études épidémiologiques, ils pourraient compléter l'offre diagnostique par tests sérologiques automatisables, dans les mêmes indications et sur prescription médicale, observe la HAS. En effet, grâce à leur plus grande rapidité d'utilisation et le peu de matériel requis pour les réaliser, ils seraient accessibles sur tout le territoire, y compris au sein des villes disposant uniquement d'un laboratoire de biologie médicale de proximité, sans plateau technique lourds.»

Les TDR sont des examens de biologie médicale, réalisés

en laboratoire. La HAS préconise d'y recourir auprès des mêmes populations que les tests automatisables: en diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques, en cas de test virologique négatif mais de symptômes évocateurs de COVID-19, et auprès des personnels soignants ou d'établissements d'hébergement collectif qui ont été en contact avec le virus et pour les enquêtes épidémiologiques.

Les TROD sont réalisables dans davantage de lieux et par tout professionnel de santé (médecins, sages-femmes,

infirmier(e)s, pharmaciens...) voire les membres formés de certaines associations qui pourraient les faire en cabinet médical, en officine, à domicile... La HAS recommande leur utilisation dans un champ plus restreint que les TDR et tests automatisables: pour les personnels soignants et d'hébergement collectif et pour les patients symptomatiques sans

signes de gravité s'ils présentent des difficultés d'accès à un laboratoire de biologie médicale, mais pas à l'hôpital.

«Les TROD sont des tests d'orientation diagnostique, et non des tests permettant de poser formellement le diagnostic de COVID-19, souligne encore la HAS. De ce fait, ils ne peuvent se substituer aux examens de biologie médicale réalisés en laboratoire. Il est nécessaire après un TROD positif de confirmer le résultat par un test sérologique ELISA ou TDR – tests de référence.»

Dans un avenir plus ou moins proche, le recours aux autotests pourrait également être envisagé en complément de l'offre de diagnostic déjà existante. Mais la HAS a identifié ici deux freins majeurs. D'une part, il n'existe à ce jour que très peu de données scientifiques sur les performances des autotests pour le diagnostic du COVID-19 «en vie réelle». A cette incertitude s'ajoute une difficulté d'utilisation: si la réalisation du prélèvement est simple (le patient le réalise seul, à domicile, en se piquant le bout du doigt), il n'en est pas de même pour la lecture et l'interprétation du résultat. Sans accompagnement, le patient prend le risque de tirer des conclusions erronées de ce test. C'est ainsi que la HAS considère qu'il est aujourd'hui prématuré de recommander, en

**ON DISTINGUE
DEUX GRANDES
CATÉGORIES:
LES TESTS
AUTOMATISABLES
(DE TYPE ELISA)
ET LES TESTS
UNITAIRES DITS
«RAPIDES»**



France, l'utilisation des autotests sérologiques pour le diagnostic du COVID-19.

«Plus généralement la qualité de ces tests pose problème partout dans le monde, observe *Le Monde*.² Après avoir suspendu toute obligation réglementaire au début de la pandémie, les Etats-Unis se sont retrouvés avec 160 tests de qualité inégale sur marché. L'Agence fédérale américaine de l'alimentation et du médicament (FDA) a depuis fait le ménage: seuls douze tests ont survécu à l'examen des données.»

Les questions soulevées par ces nouvelles techniques dépassent les critères de fiabilité et les stratégies épidémiologiques des autorités sanitaires. En France, les Académies nationales de médecine et de pharmacie viennent ainsi de recommander

que seuls les tests qui seront recommandés par les Centres nationaux de référence et validés par le ministère des Solidarités et de la Santé soient utilisés – qu'il s'agisse de tests unitaires ou de tests ELISA et que «chaque personne recrutée soit informée personnellement et confidentiellement de son statut sérologique». Ces deux académies demandent d'autre part que les tests sérologiques Covid-19 «ne soient effectués ni sur simple demande individuelle, ni sur l'injonction d'employeurs».

Elles recommandent aussi que ces tests sérologiques «soient effectués uniquement sur prescription médicale, le médecin généraliste devant juger de leur nécessité après consultation ou téléconsultation» et que les médecins prescripteurs aient

accès à des algorithmes d'interprétation les aidant à commenter les résultats de leurs patients. Et enfin que le rendu d'un résultat positif ne donne pas lieu à l'établissement d'un «certificat de séropositivité» ou d'un «passport immunologique» – le secret médical devant en toute hypothèse, épidémie ou pas, être «scrupuleusement préservé».

1 Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID19. Rapport d'évaluation, Haute autorité française de santé, 14 mai 2020

2 Foucart S, Horel S, Coronavirus: le grand flou des tests sérologiques *Le Monde* du 20 mai 2020

3 Qu'attendre de la sérologie Covid-19 en période de déconfinement? Communiqué de l'Académie nationale française de médecine et de l'Académie nationale française de pharmacie, 20 mai 2020

CARTE BLANCHE



Dr Coralie Wenger-Bonny

Chemin des Bleuets 16
1053 Cugy
coralie.wenger@gmail.com

TON OMNIPRÉSENCE

Le soleil a déjà commencé à briller, les oiseaux chantent. C'est un jour de printemps qui semble comme les autres. J'ouvre les yeux, je tends l'oreille; peu de bruits de voitures, aucun avion ne traverse le ciel.

Ça y est, cela me revient. Non, ce n'est pas un printemps comme les autres.

Je vais partir au travail et sur mon vélo, quelques voitures me dépasseront seulement. Pour le reste du trajet, je serai presque seule sur la route.

J'arriverai au travail, je parquerai mon vélo et je ferai quelque chose que je n'ai jamais fait de toute ma vie professionnelle. Je sortirai de ma poche un masque que j'aurai pensé à mettre la veille dans mon sac. J'arriverai vers l'entrée, un sécuritas ne me laissera passer que si je présente mon badge.

Je me désinfecterai les mains bien plus qu'habituellement. À chaque

fois, je sentirai les petites plaies se réveiller autour de mes ongles. Durant la journée, j'appellerai quelques patients à défaut de les voir.

Quel comble! J'ai choisi de faire cette profession car j'aime voir les patients, les examiner, discuter avec eux. Aujourd'hui, cela sera par téléphone.

Monsieur Goudon me dira qu'il m'entend mal au téléphone, «vous savez Docteur, toujours ces oreilles bouchées». Quand j'essaierai de lui demander comment va son moral, il me répondra: «oh non, je n'ai plus fait de cheval depuis bien longtemps!»

Madame Saugiette ne voudra pas parler d'elle. Elle sera toute préoccupée pour moi: «Docteur, vous faites attention à vous hein! Et dites, moi, tous les soirs à 21 heures, je pense à vous et je crie votre nom à mon balcon».

Madame Badoul voudra une ordonnance pour de la vitamine C pour rester en forme. Et m'avouera qu'elle ne veut surtout pas venir me voir, elle a trop peur de sortir de chez elle.

Monsieur Hatash voudra s'assurer que ma famille va bien: «vos enfants, ils ont la santé?» Et il me dira que si mes enfants vont bien, il s'en sent rassuré.

Et je sortirai du travail, heureuse de retirer ce masque suffoquant, et finalement, avoir l'impression pendant plusieurs longues minutes qu'il me manque quelque chose sur le visage. Ce masque semblait nous protéger. Sommes-nous de



© istockphoto/photo-llme

nouveau vincibles sans celui-ci? Tiens, quelle belle fin d'après-midi! Et si j'allais... Non, n'y pense pas, je sais où je dois aller. À la maison.

Je regarderai mon téléphone: 57 messages non lus. Des vidéos, des gags, comme si l'on était un 1^{er} avril! Sur mon chemin du retour, je regarderai les champs de colza. Décidément, on a l'impression que c'est un printemps comme les autres. Mais je rentrerai avec plein de pensées. Parfois négatives en voyant les parcs remplis de gens regroupés et parfois positives en pensant que c'est une période particulière, comme si le temps aussi s'était arrêté.

Donc non, c'est un printemps différent. En étant avec mes enfants, j'aurai les pensées ailleurs et mon fils me demandera: «tu penses à quoi Maman?».

Je lui répondrai: «Toujours à la même chose, à cette petite bête qui embête».

Donc oui, c'est un printemps

différent. Car à 21h00, dans mon village, alors que c'est habituellement tranquille, des tonnerres d'applaudissement retentiront, la trompette, le tambour, les cloches, etc. Et je repenserai à Mme Saugiette.

Et finalement, jour après jour, ces jours de ce printemps particulier deviennent routine.

La vie a beau l'air d'avoir ralenti, tout m'amène à y penser et repenser, y réfléchir et y repenser et lire, regarder des chiffres qui montent, des articles de drame, des publications sur le sujet. Une sorte de paradoxe: un calme de l'extérieur, mais des informations et un inconnu que nous amènent une agitation intérieure. En cette période, il n'y a pas un jour, ni une demi-journée, voire même une heure où on n'y pense pas.

Même dans cette carte blanche, mes pensées vont pour lui.

Quand pourra-t-on mettre pause?

LU POUR VOUS Transmission secondaire de SARS-CoV-2: pendant combien de temps un cas symptomatique peut-il transmettre le virus?

La transmission de SARS-CoV-2 peut survenir avant ou juste au moment de l'apparition des symptômes. D'autre part, l'observation d'une excrétion virale prolongée pose la question de la contagiosité des patients et du maintien de l'isolement. Dans ce contexte, les auteurs de cette étude à Taïwan se sont intéressés à déterminer quand et pendant combien de temps une

personne symptomatique peut transmettre le SARS-CoV-2, en suivant 100 cas index et 2761 contacts proches. Le contact proche était défini comme un professionnel de santé, exposé à un cas à moins de 2 mètres sans équipement de protection, ou comme une personne ayant eu 15 minutes de contact face à face avec un cas, vivant ou non sous le

même toit. Parmi les contacts proches, 0,8% ont été infectés. Le taux de transmission secondaire était de 4,6% pour les personnes vivant sous le même toit, 5,3% pour les membres de la famille ne vivant pas sous le même toit, 0,9% pour les professionnels de santé et 0,1% pour les autres contacts. Aucune transmission secondaire n'a été observée chez les contacts exposés 6 jours ou plus après l'apparition des symptômes chez le cas index, par rapport à un taux de transmission de 1,1% pour les contacts exposés au cas index durant les 5 premiers jours. Parmi les 299 contacts exposés aux cas index uniquement en période présymptomatique, le taux de transmission était de 0,7%.

Commentaire: Le taux de transmission secondaire est dans l'ensemble très faible et diminue à

mesure que la maladie progresse. Il serait nécessaire de reproduire cette étude dans des contextes socioculturels différents. Ces résultats rappellent que les mesures ne visant que les patients symptomatiques ne sont pas suffisantes pour limiter la transmission du SARS-CoV-2.

Dr Frédérique Jacquéroiz

Service de médecine de premier recours, HUG, Genève

Coordination: Dr Jean Perdrix,
Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

Cheng HY, et al. Contact tracing assessment of covid-19 transmission dynamics in taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med* 2020;e202020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020;published online ahead of print.



© istockphoto/Drazen Zigic

POINT DE VUE

COVID-19: LE FUTUR VACCIN, LES MÉCHANTS ET LES BONS SENTIMENTS

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

La situation pandémique d'aujourd'hui a d'innombrables conséquences. A commencer par celle de faire espérer en un monde meilleur. Avec, déjà, une formule rituelle: «demain ne sera jamais plus comme hier». Elle est, en France, exprimée de mille et une manières sur les ondes et dans la fournaise des «réseaux sociaux». Elle peut aussi s'incarner de diverses manières, prendre différents visages. Hier versus demain.

C'est dans ce cadre que l'on peut inscrire, à la mi-temps de ce mois de mai, un cas d'école, une affaire édifiante qui permet de mesurer sinon le chemin parcouru, du moins celui qui reste à accomplir. Résumons l'affaire. Marco Cavaleri, directeur de la stratégie de l'Agence européenne du médicament vient d'annoncer qu'un vaccin contre la Covid-19 pourrait

être prêt d'ici un an – du moins dans un scénario que lui-même qualifie d'«optimiste». Au même instant Paul Hudson, directeur général de Sanofi, géant pharmaceutique (pour partie) français annonçait (publiquement) que dans l'hypothèse où il parviendrait à élaborer un vaccin préventif contre la Covid-19, Sanofi servirait «en premier» les Etats-Unis.

Pourquoi une telle préférence? Tout simplement, comme avant: parce que ce pays «partage le risque» des recherches – et ce dans le cadre d'un partenariat avec l'Autorité pour la recherche et le développement avancés dans le domaine biomédical (Barda). Le gouvernement américain «a le droit aux plus grosses précommandes», car les Etats-Unis «ont investi pour essayer de protéger leur population» explique, sans s'émouvoir, M Hudson dans un entretien à l'agence de presse Bloomberg. Viendraient ensuite l'Europe, la France et le reste du monde.

Aussitôt, cris d'orfraie politiques en

France où l'affaire a ému jusque sous les ors du palais de l'Élysée. On entendit ainsi, d'emblée, la secrétaire d'Etat à l'économie: «Pour nous, ce serait inacceptable qu'il y ait un accès privilégié de tel ou tel pays sous un prétexte qui serait un prétexte pécuniaire» (sic). Devant l'ampleur de la polémique rapidement montante, le responsable français du géant pharmaceutique précisa que Sanofi ne distribuerait pas prioritairement aux Etats-Unis un éventuel vaccin contre le Covid-19 – du moins si l'Union européenne se montrait aussi compréhensive pour financer son développement: «Les Américains sont efficaces en cette période. Il faut que l'UE soit aussi efficace en nous aidant à mettre à disposition très vite ce vaccin.» Où l'on pressentait, sans en posséder toutes les clefs, que nous étions bien ici les spectateurs des surenchères habituelles dans le champ des affaires pharmaceutiques internationales et des économies de marché.

Mais rien n'y fit. Il fallait se servir de

cette affaire, et du contexte pandémique, pour en découdre. « Cette décision est scandaleuse ! Le gouvernement doit agir avec la plus grande fermeté pour empêcher cette décision, réagit le Parti socialiste français. L'engagement des Français pour développer un champion dans la filière de la santé ne peut pas aboutir à le voir préférer d'autres marchés pour lancer ses vaccins. Parce que la santé est un bien commun à soustraire aux jeux du marché, aucune entreprise française ne doit pouvoir jouer contre notre propre souveraineté sanitaire sans s'exposer à une nationalisation. »

Plus à gauche, le parti de La France Insoumise dénonçait « un PDG surpayé, des licenciements nuisant à l'activité, des dividendes records, et maintenant une absence de patriotisme... » Selon lui, Sanofi « symbolise ce que le capitalisme fait de pire » et « un vaccin doit profiter à toutes et tous, sans négociation ».

À droite, Xavier Bertrand, ancien ministre français de la Santé devenu président de la Région Hauts-de-France, interpella directement le président de la République, jugeant « impensable qu'une entreprise qui a son siège en France et qui bénéficie de crédits d'impôts recherche délivre un vaccin aux États-Unis avant nous ». Nettement plus à droite Marine Le Pen (Rassemblement national) estima que « Sanofi n'est plus une entreprise française ». « Les États-Unis font du patriotisme économique et passent des clauses de priorité d'approvisionnement. La question est de savoir si on pleure sur le patriotisme des autres, ou si on en fait nous aussi un peu » ajoutait-elle.

La présidence de la République française ne pouvait plus rester muette. « Tout doit être fait pour que le vaccin soit accessible le plus rapidement possible et distribué de manière juste et équitable, c'est-à-dire disponible partout, pour tous, et au même moment », fit savoir le Palais de l'Élysée. « La présidence s'est émue de cette déclaration qui ne correspond pas, par ailleurs, à la réalité de la relation entre le groupe Sanofi et le gouvernement français dans la recherche pour le vaccin, ajouta-t-on dans l'entourage du président Macron. Les efforts déployés ces dernières semaines et ces derniers mois montrent qu'il est nécessaire que le vaccin soit un bien public et mondial, c'est-à-dire extrait des lois du marché. »

Extraire le futur vaccin anti-pandémique des lois du marché ? Est-ce déjà là le parfum du monde de demain ? Le même

jour on pouvait, dans les colonnes *du Monde*, lire une tribune¹ signée par plus 130 « personnalités internationales » réclamant de garantir un accès universel et gratuit au prochain vaccin contre la Covid-19.

« Nous demandons aux ministres de la santé réunis à l'Assemblée mondiale de la santé de se rallier d'urgence à la cause d'un vaccin pour tous contre cette maladie, écrivaient les signataires. Les gouvernements et les partenaires inter-

nationaux doivent s'engager : lorsqu'un vaccin sûr et efficace sera développé, il devra être produit rapidement à grande échelle et mis gratuitement à la disposition de tous, dans tous les pays. Il en va de même pour tous les traitements, diagnostics et autres technologies contre le Covid-19. »

Ces signataires ne sont nullement déconnectés du réel. Ils reconnaissent que de nombreux pays et organisations internationales progressent vers cet objectif, notamment en coopérant multilatéralement en matière de recherche et de développement, de financement et d'accès. Selon eux, grâce aux efforts inlassables des secteurs publics et privés, et à des milliards de dollars de recherche financée par les pouvoirs publics, la découverte d'un vaccin potentiel contre la pandémie progresse à une vitesse sans précédent et plusieurs essais cliniques ont déjà commencé.

« Notre monde ne sera plus sûr que lorsque tout le monde pourra bénéficier

de la science et avoir accès à un vaccin – ce qui est un défi politique, écrivent-ils encore. L'Assemblée mondiale de la santé doit parvenir à un accord mondial qui garantisse un accès universel rapide à des vaccins et à des traitements de qualité, les besoins étant prioritaires sur la capacité de payer. Il est temps que les ministres de la santé renouvellent les engagements pris lors de la création de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), où tous les États sont convenus d'assurer « le meilleur état de santé possible en tant que droit fondamental de tout être humain ».

Et de nous mettre en garde. « Ce n'est pas le moment de favoriser les intérêts des entreprises et des gouvernements les plus riches au détriment de la nécessité universelle de sauver des vies, ou de laisser cette tâche importante et morale aux forces du marché, lit-on encore dans cette tribune. L'accès aux vaccins et aux traitements en tant que biens publics mondiaux est dans l'intérêt de toute l'humanité. Nous ne pouvons pas laisser des monopoles, une concurrence grossière et un nationalisme myope faire obstacle à cet accès à la santé. » Et de souligner que « ceux qui ne se souviennent pas du passé sont condamnés à le répéter ».

1 « S'unir pour un vaccin contre le Covid-19 accessible à tous ». Parmi les signataires : Gordon Brown, premier ministre du Royaume-Uni (2007-2010), Ellen Johnson Sirleaf, présidente du Liberia (2006-2018) ; Imran Khan, premier ministre de la République islamique du Pakistan ; Thomas Piketty, économiste ; Cyril Ramaphosa, président de l'Afrique du Sud ; Joseph Stiglitz, économiste américain. La liste complète se trouve sur [Oxfam.org](https://www.oxfam.org)

NOUS SOMMES LES SPECTATEURS DES SURENCHÈRES HABITUELLES DANS LE CHAMP DES AFFAIRES PHARMACEUTIQUES INTERNATIONALES



© iscep/photo/NordicaMoonlight

MISCELLANÉES CORONAVIRALES INTERNATIONALES, NARCISSIQUES ET MARITIMES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

La Commission européenne vient de pointer «des lacunes» dans la préparation de plusieurs pays de l'UE à la pandémie de Covid-19. Outre la France, l'Italie, l'Espagne, la Belgique ainsi que le Royaume-Uni sont visés par Bruxelles qui les invite également à le «renforcer leurs systèmes de santé». Concernant la France, l'exécutif européen souligne «des difficultés à garantir la disponibilité immédiate de professionnels de la santé, de produits indispensables et d'équipements de protection individuelle» au début de la pandémie.

C'est ici la question de la pénurie de masques qui, en France, fait le plus polémique. Un sujet sur lequel s'est exprimé Emmanuel Macron, président de la République. «Il y a eu une doctrine restrictive, pour ne jamais être en rupture, que le gouvernement a prise et qui était la bonne, s'est-il défendu. Il y a eu ensuite un

approvisionnement et une production renforcés et nous n'avons jamais été en rupture. Ce qui est vrai, c'est qu'il y a eu des manques, qu'il y a eu des tensions, c'est ça qu'il faudra regarder pour le corriger et pour le prévenir... Ayons collectivement l'honnêteté de dire qu'au début du mois de mars, personne ne parlait des masques, parce que nous n'aurions jamais pensé être obligés de restreindre la distribution de ceux-ci, pour les donner aux soignants.»

Pour la Commission européenne, Paris a certes «mobilisé sa réserve de personnel et de matériel médicaux et paramédicaux», mais «la coordination de l'action entre tous les segments du système de santé» est resté «difficile», observe Bruxelles. Et la Commission de mettre également en avant «des problèmes structurels latents» dans le système de santé français- des problèmes qui «résultent d'un manque d'investissements dans les infrastructures physiques et les

ressources humaines, d'une adaptation limitée de l'organisation des services et de la nécessité d'une meilleure coordination entre acteurs privés et publics».

En conclusion Bruxelles demande à la France de «renforcer la résilience du système de santé en garantissant un approvisionnement adéquat en produits médicaux indispensables et une répartition équilibrée des

professionnels de la santé, et en investissant dans la santé en ligne».

Les suites de la série sur l'hydroxychloroquine.

Sur fond de pandémie, de politique et de polémiques médicales et scientifiques l'affaire de l'hydroxychloroquine contre la Covid-19 connaît des rebondissements en série. Donald Trump, président des Etats-Unis continue de défendre le recours à ce médicament. Lundi 18 mai, il a d'ailleurs assuré en prendre tous les jours



© istockphoto/fmavlasova

COVIDWATCH La parole, source d'aérosols potentiellement infectieux!

Cette étude examine la possibilité que le virus SARS-CoV-2 puisse être transmis par des aérosols produits lorsqu'on parle.

Cette étude établit que des gouttelettes de relativement gros calibres sont émises lors de la parole, et bien sûr lors de la toux ou de l'éternuement. Dans la plupart des infections respiratoires, la quantité de virus associée à ces gouttelettes est d'autant plus grande que la taille de celles-ci est importante, mais vu leur poids, ces gouttelettes sédimentent après avoir été émises, et ainsi l'infectiosité diminue rapidement en fonction de la distance à partir de la source. Ce sont ces obser-

vations qui sont à la base des recommandations de la distance physique à respecter pour prévenir la transmission. Vu que leur dispersion suit un continuum plus ou moins exponentiel, la limite est arbitraire, allant de 1 à 2 mètres selon le degré de sécurité qu'on souhaite assurer.

Toutefois, certaines de ces gouttelettes se déshydratent dès leur émission pour devenir des aérosols, particules de très petite taille pouvant rester en suspension et se disséminer au grès des mouvements d'air.

Commentaire: Les auteurs de cette étude ont investigué dans quelle mesure de tels aérosols se

formaient lors de la parole dans des conditions expérimentales précises. Ils ont utilisé une technique de diffraction de rayons laser (high sensitive laser light scattering). Ils ont observé que, dans un environnement fermé, des aérosols pouvaient se former lors de la parole et rester en suspension jusqu'à 20 à 30 minutes. Bien que la quantité de virus véhiculée par des aérosols soit certainement bien inférieure à celle des gouttelettes, il existe donc un potentiel de transmission prolongé dans le temps et plus distant de la source. Ces observations suggèrent donc un risque accru de transmission du SARS-CoV-2 en milieu fermé, même si là aussi le respect d'une

distance physique minimale reste certainement la mesure la plus importante (à côté du port de masque si 2 m ne peuvent être respectés, du lavage des mains et de la désinfection de l'environnement immédiat). Elles sont une base scientifique pour l'aération régulière des locaux non ventilés.

Pr Patrick Francioli

Professeur honoraire UNIL-CHUV
Route de Lavaux 476 - 1095 Lutry
patrick.francioli@gmail.com

Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. Proc Natl Acad Sci USA first published May 13, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>.

un cachet – et ce « depuis une semaine et demie », avec l'accord de son médecin. « J'ai commencé à en prendre parce que je pense que c'est bon, j'ai entendu beaucoup de bonnes histoires » à ce propos, a-t-il ajouté, précisant qu'il n'était pas, lui, infecté par le nouveau coronavirus. « Vous seriez surpris de découvrir combien de personnes en prennent, en particulier celles qui sont en première ligne » a-t-il ajouté vantant désormais les mérites imaginaires d'une action non plus curative mais préventive.

On sait que Donald Trump s'est entiché très tôt de ce médicament. Il en a notamment vanté les vertus supposées en mars et en avril, alors que ses

experts, à commencer par le Pr Anthony Fauci, directeur de l'Institut national américain des maladies infectieuses, plaident la prudence et insistent sur la nécessité d'une évaluation conduite de manière scientifique. Grand promoteur de ce médicament dans cette indication, le Pr Didier Raoult (IHU Méditerranée Infection) a aussitôt expliqué ne pas être à l'origine des déclarations du président des Etats-Unis. « Je ne suis pas au courant, je ne suis pas son médecin traitant » a-t-il tenu à préciser. « Je voudrais qu'on remette les choses en perspective et voir à quel point il y a eu une hallucination collective des médias et de certains dirigeants sur l'hydroxychloroquine, qui est l'un des médicaments les plus prescrits au monde, a-t-il déclaré sur Radio Classique. Tous les médecins en ont déjà prescrit (...). Il y a eu une dramatisation d'un médicament banal, classique, on a inventé de tout, des arrêts cardiaques, etc... ça doit être préventif de la folie, car ceux qui ne veulent pas en prendre deviennent fous. Il y aura un examen à faire de comment les médias se sont emballés. »

Pour sa part Bruno Lemaître, généticien (Ecole polytechnique

fédérale de Lausanne) s'est exprimé sur le cas du Pr Raoult dans un entretien accordé au *Monde*¹ qui précise que parallèlement à son métier de chercheur, « Bruno Lemaître s'est lancé avec passion dans l'étude de la psychologie des personnalités. « Il explore en particulier le narcissisme, et son influence dans les sciences et la société. Après un premier essai sur ce thème en 2016 (*An Essay on Science and Narcissism, auto-édition*, non traduit), il a publié *Les Dimensions de l'ego* (éditions Quanto, 2019) » précise le quotidien français.

Interrogé sur le fait de savoir si des crises comme la pandémie de Covid-19 contribuent à propulser sur le devant de la

scène des narcissiques, M. Lemaître répond que « de manière générale, les personnalités narcissiques peuvent aimer les situations de crise, parce que leur forte confiance en eux-mêmes leur procure une forte résistance au stress qui leur permet de prendre des décisions rapides ». « Ce sont donc des moments d'émergence de nouveaux leaders, en politique notamment, explique-t-il. Dans des crises scientifiques qui deviennent des enjeux publics, comme l'épidémie de sida, le réchauffement climatique ou aujourd'hui le Covid-19, des chercheurs à gros ego, que l'on connaît déjà dans la communauté, se révèlent au grand jour. »

Concernant le Pr Didier Raoult, la pandémie et l'efficacité de l'hydroxychloroquine, il observe que le microbiologiste « exerce une fascination sur certains publics ». « C'est finalement délétaire pour la recherche, car les gens sont très en demande de ce traitement alors qu'on ne sait pas s'il est efficace, et on ne peut plus faire d'essais cliniques dans des conditions apaisées, ce qui retarde le processus, ajoute-t-il. Didier Raoult est un chercheur reconnu, mais c'est aussi un homme de

La Revue Médicale Suisse et le Covid-19

Pour répondre aux besoins croissants d'information au sujet du Covid-19, et dans le but de rassembler tous les textes de la *Revue Médicale Suisse* sur le sujet, nous avons créé un onglet dédié sur notre site:

revmed.ch/covid-19

- Vous y retrouverez: plus de 100 textes consacrés au Covid-19 (état à ce jour)
- Des articles cliniques, y compris en pré-publication (online first)
- En particulier, les articles des numéros spéciaux Covid-19 sous la direction des Drs Sabine Blum et Mathilde Gavillet
- Un suivi des articles de la littérature mondiale concernant le Covid-19 – y compris les sujets disputés – commenté par les Prs Pascal Meylan, Michel Glauser, Patrick Francioli et Jean-François Balavoine
- L'ensemble des textes publiés par la RMS au sujet du Covid: des articles, de courtes mises au point, des tribunes politiques et juridiques, des réflexions plus générales

Cette rubrique « Covid-19 » est libre d'accès et fait l'objet d'une newsletter dédiée et gratuite: inscription sur la page revmed.ch/covid-19

Pour nous soumettre un texte sur le sujet: redaction@revmed.ch

pouvoir. Il est difficile de lutter contre des personnes qui affichent une telle confiance, tout en prenant aussi, parfois, la position de victime de la communauté scientifique. Résultat, on est dans une situation très confuse. »

Absence du SARS-CoV-2 dans les eaux de mer et coquillages français

Aucune trace du SARS-CoV-2 n'a été détectée dans des échantillons d'eau de mer ou les coquillages prélevés sur les différentes façades du littoral français, vient de faire savoir² l'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (Ifremer). Les sites de prélèvement de coquillages avaient été sélectionnés selon leur exposition aux sources de contamination fécale d'origine humaine: trois sites sur la côte normande, huit sur les côtes bretonnes, huit sur la façade atlantique et trois sur la façade méditerranéenne. Deux échantillons de moules et dix-neuf échantillons d'huîtres creuses ont ainsi été prélevés

entre le 22 et le 27 avril 2020. Parmi ces échantillons, six ont présenté des traces de norovirus signant une contamination par des rejets humains mais aucun échantillon de coquillages n'a présenté de trace de SARS-CoV-2. En outre, quatre échantillons d'eau marine potentiellement soumise à des rejets humains ont été prélevés et aucun n'a présenté de traces de SARS-CoV-2. « Prouver l'absence réelle du virus est un art difficile, précise-t-on auprès de l'Ifremer. Nous avons donc décidé de poursuivre nos prélèvements et nos analyses sur les mêmes sites tous les 15 jours pendant encore plusieurs mois, afin de suivre les éventuels effets d'une circulation potentiellement accrue du virus dans la population dans le contexte de la levée progressive des mesures de confinement. »

¹ Cabut S (propos recueillis par) Recherche scientifique : Les personnalités narcissiques aiment les situations de crise, *Le Monde* du 16 mai 2020.

² Aucune trace de SARS-CoV-2 dans les premiers échantillons d'eau de mer et de coquillages analysés, *Ifremer* 18 mai 2020

Étudier les sciences biomédicales depuis chez soi

TERESA MARIA GIUSTI

Rev Med Suisse 2020; 16: 1180

Presque deux mois de confinement. À ce stade, nous pourrions même oser affirmer que nous sommes en train de nous habituer à ce nouveau «mode de vie» dû à la quarantaine et l'augmentation de la liberté de mouvement qui viendra avec le déconfinement va nous paraître presque excessive.

Au début de la quarantaine, la plupart d'entre nous se sentaient en vacances. Le beau temps ne faisait que contribuer à établir une atmosphère de détente auprès de la population genevoise. Les traditionnels rassemblements au lac semblaient avoir commencé plus tôt que d'habitude et même au bord des fleuves, les familles organisaient des sorties conviviales.

Malheureusement, cette idylle, quoiqu'elle ait duré plus pour certains que pour d'autres, a fini par se dissiper en laissant la place à une réalité bien moins aisée, celle du confinement. En l'espace de quelques jours, les rayons de pâtes, de boîtes de conserve et de papier toilette ont été vidés. Les masques et les gants font désormais partie des accessoires indispensables que toute personne doit posséder lorsqu'elle veut sortir. Tout travailleur, étudiant et écolier a eu l'occasion de se familiariser avec les outils de travail à distance.

Le cursus en sciences biomédicales («Biomed») existe depuis deux ans. Il a été créé pour tisser des liens entre plusieurs disciplines (médecine, pharmacie et biologie) et pour répondre aux besoins liés à la santé en Suisse ainsi qu'à l'étranger. En tant que Bachelor créé par la faculté de médecine, les étudiants Biomed et les étudiants en médecine partagent certains auditoires et évoluent en parallèle au cours de leur Bachelor. Le contact est particulièrement étroit pendant la première année du Bachelor mais, pour les deux dernières années, l'interaction se limite à quelques heures par semaine et les deux cursus se distinguent de bien des manières. La gestion des examens se fait de manière

différente. Le cursus Biomed garde les examens en fin d'année alors que le cursus de médecine les a annulés presque tous. Le célèbre concours de la fin de la première année se déroulera en août et il permettra l'accès en deuxième année aux étudiants des trois cursus (médecine humaine, dentaire ainsi qu'aux étudiants en sciences biomédicales).

Le cursus de sciences biomédicales apporte beaucoup de nouveautés, mais toute nouveauté s'accompagne d'un besoin de flexibilité. Le confinement n'était pas une exception à cela.

La première semaine de cours, ou de «télétravail», a commencé sur un rythme très soutenu. Pour les étudiants en sciences biomédicales, le rêve de vacances en plein air a été brisé par cette douche froide que représentent les mesures Covid adoptées par la faculté. Les cours pouvaient être soit enregistrés et publiés peu après sur la plateforme «Mediaserver», soit avoir lieu en vidéoconférence sur «Zoom». L'utilisation de ces deux supports est devenue de plus

en plus aisée à mesure que nous nous sommes adaptés à la situation. Pour la première semaine de cours, la flexibilité et la patience étaient nos principaux atouts. Une des premières communications que nous ayons reçues de nos professeurs nous conseillait de contrôler nos mails au moins une fois par jour. Or, il faut savoir qu'en tant qu'étudiants universitaires, consulter notre boîte mail ne rentre pas dans notre routine journalière. S'y adapter requiert un certain effort, mais finalement, la boîte mail de l'UNIGE est devenue ma meilleure amie. Pendant la semaine du 16 mars, le nombre d'accès par jour à mon compte Outlook est parvenu à dépasser celui du compte Instagram. Heureusement, cette situation n'a pas duré longtemps.

Déterminés à ce que l'année académique se termine par un diplôme universitaire, les étudiants et les professeurs se sont unis pour y arriver. L'étroite colla-

boration et la communication ouverte entre étudiants et professeurs ont permis d'instaurer rapidement un climat et une routine hebdomadaire favorables à l'apprentissage. Malgré toute l'incertitude quant aux supports utilisés ainsi que tous les problèmes de connexion internet, nous avons pu suivre les cours et rendre nos devoirs.

Désormais, les présentations ont lieu sur Zoom, les travaux de groupe, les devoirs et même les épreuves à choix multiple sont postés sur le site «Moodle». Ainsi les semaines s'enchaînent, rythmées par le Zoom du lundi au vendredi et le Netflix du week-end.

TERESA MARIA GIUSTI

Étudiante en Sciences biomédicales
Université de Genève, 1211 Genève
teresa.giusti@etu.unige.ch

**EN TANT
QU'ÉTUDIANTS
UNIVERSITAIRES,
CONSULTER
NOTRE BOÎTE
MAIL NE RENTRE
PAS DANS NOTRE
ROUTINE
JOURNALIÈRE**

« COVID-19 & MÉDECINE AMBULATOIRE : UN POINT DE SITUATION »

Inscription nécessaire sur :
<https://unisante-jeudi-covid19.eventbrite.fr>

PROGRAMME

- 09h00 - 09h05** Accueil : Prof Jacques Cornuz
- 09h05 - 09h20** COVID-19 en ambulatoire : profil des patient-e-s
Dres Yolanda Müller et Joelle Schwarz
- 09h20 - 09h30** COVID-19 : le défi du diagnostic !
Profs Jacques Cornuz et Bernard Favrat et Dr Ioannis Kokkinakis
- 09h30 - 09h40** Les défis du Covid-19 dans les cabinets de médecine générale
Prof Nicolas Senn et Dre Christine Cohidon
- 09h40 - 09h55** COVID-19 aux urgences : patient-e-s à risque de décompensation
Prof Pierre-Nicolas Carron et Dr Philippe Staeger
- 09h55 - 10h10** COVID-19 aux soins intensifs : la survie à quel prix ?
Dr Antoine Schneider
- 10h10 - 10h25** COVID-19 et patient-e-s âgé-e-s : qu'avons-nous appris ?
Dre Eve Rubli et Dr Luc Ho
- 10h25 - 10h40** Pause
- 10h40 - 10h55** COVID-19 et migration : des enjeux d'équité en santé
Prof Patrick Bodenmann et Dr Kevin Morisod
- 10h55 - 11h10** Complications tardives d'une infection COVID-19
Dr Serge de Vallière
- 11h10 - 11h25** La course au traitement et vaccin : une trumperie ?
Prof Blaise Genton
- 11h25 - 11h40** Tests de séroprévalence et monitoring
Prof Valérie D'Acremont
- 11h40 - 11h55** Évolution de la pandémie : faut-il s'attendre à une 2e et 3e vague ?
Prof Antoine Flahault
- 11h55 - 12h00** Clôture : Prof Carole Clair et Dr Kevin Selby

**Participation possible sur place à l'auditoire César Roux et à distance.
Inscription nécessaire sur : <https://unisante-jeudi-covid19.eventbrite.fr>**

** Depuis le 1er janvier 2019, la Policlinique médicale universitaire, de l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive, de l'Institut universitaire romand de santé au travail et de l'association Promotion santé Vaud, forment unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique à Lausanne. www.unisante.ch*

Information santé
grand public

Je bouge, une collection ISSUL dirigée
par le Professeur Grégoire Millet

Unil
UNIL | Université de Lausanne
Institut des sciences du sport
de l'Université de Lausanne

Nouvelle collection **Je bouge...**



Auteurs

François Fourchet
Guillaume Servant

Prix

CHF 16.- / 14 €
164 pages, 12 x 17 cm

ISBN 9782889410781

© 2020

Je bouge en courant Sans me blesser

Qu'est-ce qui différencie un coureur blessé d'un coureur non blessé ?
C'est simple: environ six mois!

La course à pied est devenue depuis quelques années un sport de masse. Mais cela ne signifie pas que nous sommes tous préparés, musclés ou programmés pour courir. Et souvent, la blessure survient. Vous découvrirez ici comment débiter, progresser ou être performant à l'entraînement, en évitant les pépins physiques. Vous pourrez également améliorer votre culture de la course à pied en lisant les chapitres sur la chaussure, la prévention, la récupération, le renforcement ou les étirements.

François Fourchet et Guillaume Servant sont physiothérapeutes du sport, au Département de physiothérapie de l'Hôpital de La Tour à Meyrin (Genève). François Fourchet y dirige le Laboratoire d'analyse de mouvement et les aspects de recherche liés à la physiothérapie du sport.

En retournant ce coupon à Planète Santé
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

Je commande :

..... ex. Je bouge en courant

Frais de port 3.- pour la Suisse, offerts dès 30.-

Autres : 5 euros

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail : livres@planetesante.ch
Internet : boutique.revmed.ch / Tél. : +41 22 702 93 11

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène