

**12<sup>es</sup> Journées de l'Insuffisance Cardiaque  
15-16 septembre 2016**

**Actualités**

**Coordination : Pr M. Galinier**

Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

# 12<sup>es</sup> Journées de l'Insuffisance Cardiaque

## Actualités

M. GALINIER<sup>1,2,3</sup>, O. LAIREZ<sup>1,4</sup>, P. FOURNIER<sup>1</sup>, E. CARIOU<sup>1</sup>, C. DELMAS<sup>1,3</sup>,  
C. BIENDEL-PICQUET<sup>1</sup>, J. RONCALLI<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

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

<sup>3</sup> Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

<sup>4</sup> Service de Médecine nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

Quelques mois après la publication des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur l'insuffisance cardiaque [1], le congrès du Groupe Insuffisance Cardiaque et Cardiomyopathies (GICC) a permis de faire le point sur les principales modifications apportées au traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, avec l'apport des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine (IRAN) et de la correction de la carence martiale par le fer carboxymaltose. Les innovations technologiques, avec une place de plus en plus importante accordée aux objets connectés et à la télécardiologie, ont également représenté des moments forts du congrès. Enfin, des mises au point de haut niveau sur le rôle du cardiologue dans l'hypertension artérielle pulmonaire, la place des nouveaux antidiabétiques oraux dans l'insuffisance cardiaque, les étiologies des cardiomyopathies dilatées et les formes rares d'atteintes myocardiques ont complété un programme particulièrement riche.

## Objets connectés, télémédecine : réalité ou science-fiction ?

D'après les communications de L. Fradet (Institut Prime UPR3346 CNRS, Poitiers) et de P. Jourdain (Centre hospitalier, Pontoise)

**U**ne spécialiste de la mesure de l'activité physique, L. Fradet, a démontré que les **objets connectés** – qui ont déjà envahi notre quotidien – pourraient, à l'aide d'un capteur et d'un processeur permettant la mesure puis la transmission d'un signal, être utiles dans la surveillance des paramètres physiologiques ou de l'activité physique chez l'insuffisant cardiaque.

**La télésurveillance** du poids et des symptômes d'insuffisance cardiaque, rendue possible par la technologie CORDIVA, est actuellement testée dans l'essai randomisé OSICAT. La surveillance de l'activité physique par un accéléromètre pourrait également favoriser la pratique d'une rééducation physique à domicile. Ces expériences, mieux que l'utilisation d'objets en vente libre qui posent des pro-

blèmes de fiabilité des capteurs et d'interprétation des données par les usagers, permettent une standardisation des protocoles et une transmission des données aux professionnels de santé. Cependant, leur développement se heurte, d'une part, à un modèle économique qui devra déterminer qui doit payer ces objets et quels sont les professionnels qui pourraient les utiliser et, d'autre part, à la

sécurisation des données. Si les usagers sont favorables à leur utilisation, le corps médical doit encore être convaincu par des preuves scientifiques démontrant leur bénéfice dans la prévention, l'éducation et l'amélioration de la qualité de vie de nos patients qui seront ainsi plus responsables de leur prise en charge.

À condition que les capteurs soient fiables, précis, peu encombrants et d'un prix raisonnable, que les paramètres transmis aient du sens et que leur interprétation soit aisée, l'utilisation des objets connectés devrait prochainement devenir réalité. Ils participeront alors à la création de *big data* contenant plusieurs millions d'informations, dont l'intégration dans notre pratique quotidienne reste, pour N. Girerd, un défi, nécessitant la capacité de traitement d'énormes volumes d'informations contenues dans nos dossiers médicaux. Il s'agit d'un enjeu de développement économique, industriel et scientifique majeur pour les prochaines années, qui pourrait changer nos pratiques quotidiennes, modifier les pratiques de la recherche clinique,

et en particulier la randomisation des patients, et permettre d'envisager une véritable médecine personnalisée.

Selon P. Jourdain, la **télémédecine**, qui bénéficie de tous ces progrès, va donc se développer rapidement dans les années à venir pour répondre aux défis que sont la démographie médicale – l'augmentation du nombre de médecins par rapport à la population étant beaucoup moins rapide en France que dans les autres pays européens; la majoration des coûts de santé, essentiellement liés aux hospitalisations; la complexité des soins chez des patients de plus en plus polyopathologiques et la diminution du nombre de lits d'hospitalisation. Encore plus que le médicament, l'évaluation de la télémédecine est un processus extrêmement complexe car il constitue un écosystème, en lien avec le mode de vie du patient, à intégrer dans une prise en charge globale. À côté de la téléconsultation et de la télé-expertise, la télésurveillance, qui permet l'interprétation de données à distance, ne sera vraiment utile que si une alarme est suivie d'une

action. Ainsi, plus qu'au paramètre surveillé, le problème est véritablement à l'ergonomie du système.

En attendant les résultats de l'essai OSICAT [2], qui a inclus 990 insuffisants cardiaques randomisés en deux groupes – télésurveillance journalière du poids et des symptômes associée à un renforcement éducatif par téléphone *versus* groupe témoin (**fig. 1**) – des expériences vont être conduites dans des régions pilotes sur la thématique de l'insuffisance cardiaque, préfigurant l'utilisation dans notre pratique quotidienne. Cette télésurveillance devra être proposée à des patients à haut risque d'hospitalisation (comme, par exemple, ceux gardant des taux élevés de peptides natriurétiques à distance d'une décompensation), ayant des problèmes d'accès aux soins (tels qu'on peut les rencontrer en milieu rural), afin de leur offrir un accompagnement thérapeutique, une formation personnalisée et leur proposer un plan d'action personnalisé. Elle représenterait ainsi un pont entre les professionnels de santé et les patients.

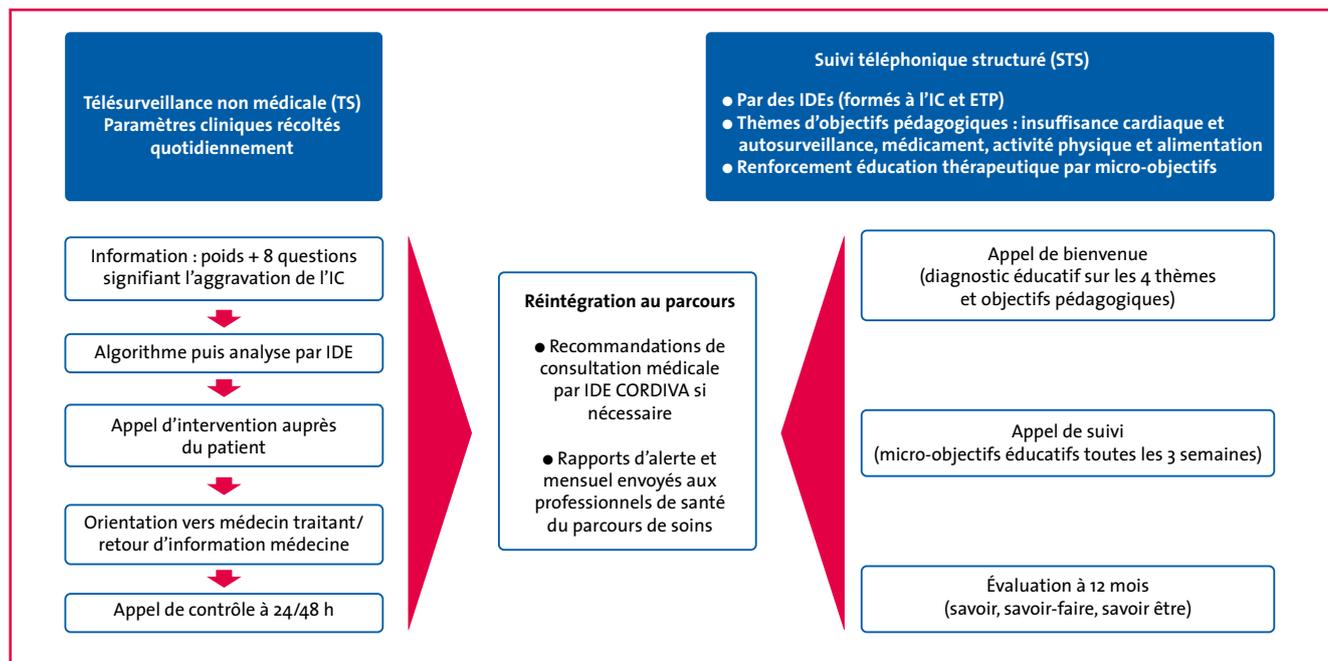


Fig. 1 : Télésuivi CORDIVA : télésurveillance non médicale couplée à un suivi téléphonique structuré.

# Carence martiale et insuffisance cardiaque

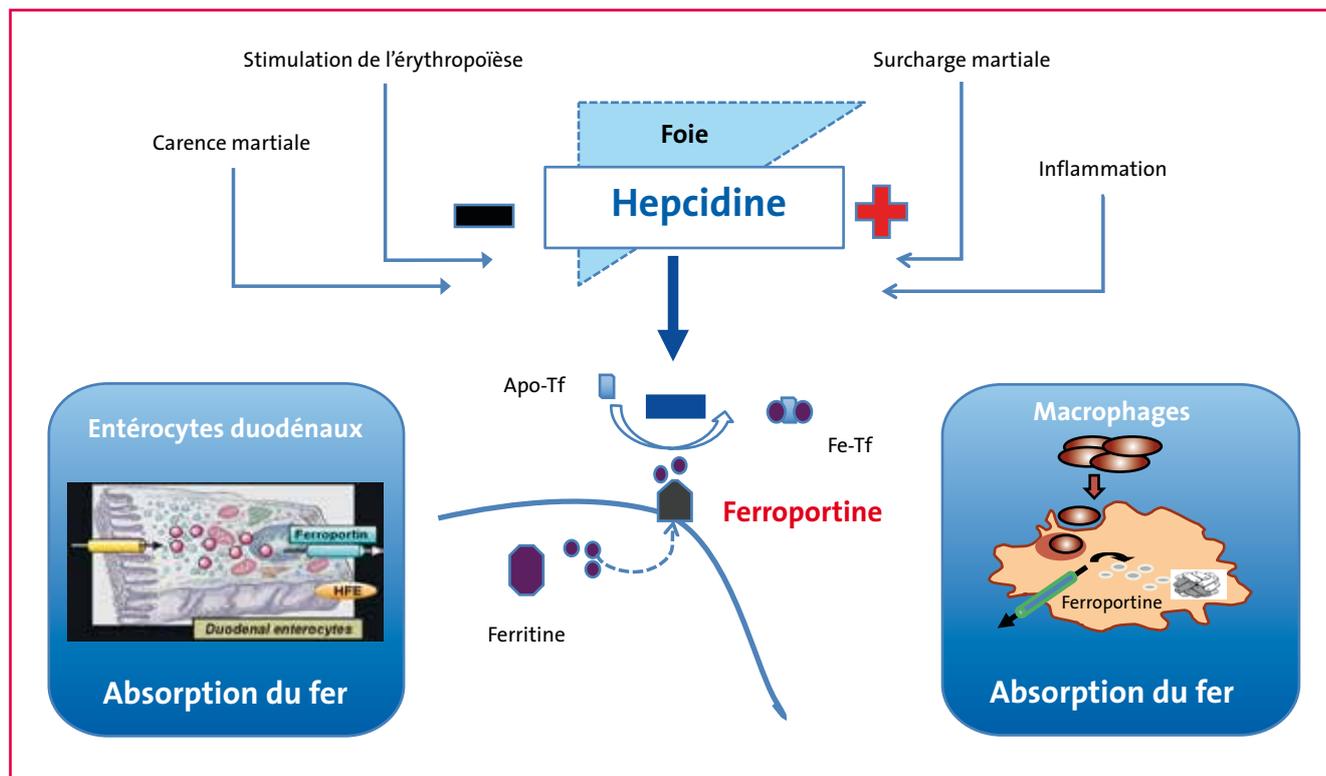
D'après les communications de Th. Damy (CHU, Créteil), P. Cacoub (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris) et M. Galinier (CHU, Toulouse)

**L**a carence martiale est, selon les dernières recommandations de l'ESC [1], l'une des principales comorbidités de l'insuffisance cardiaque qui majore les symptômes, altère les capacités d'effort et aggrave le pronostic. Sa correction par le fer carboxymaltose administré par voie IV est particulièrement efficace. Elle améliore les symptômes, la qualité de vie, les performances physiques et réduit probablement les réhospitalisations. T. Damy, P. Cacoub et M. Galinier, après avoir revu la physiopathologie, ont fait un point pratique sur ses modalités de diagnostic et de traitement.

>>> **Les rôles du fer** sont nombreux. Il est nécessaire à la phase terminale de l'érythropoïèse – favorisant la transformation

des érythroblastes en réticulocytes – et permet le transport, par l'hémoglobine, de l'oxygène et son stockage par la myoglobine. Mais le fer est également un cofacteur enzymatique (catalase, peroxydase), un constituant de plusieurs cytochromes et il permet l'utilisation de l'oxygène par les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Son déficit est ainsi à l'origine d'une diminution de la synthèse d'ATP au niveau mitochondrial et de la consommation en oxygène, altérant la performance des cellules musculaires cardiaques et squelettiques. L'altération de l'érythropoïèse, et sa conséquence l'anémie, ne sont donc qu'une partie des effets délétères de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque.

>>> **Le métabolisme du fer** s'effectue en "circuit fermé". Le *pool* du fer de l'organisme (3 à 4 g chez l'adulte) est en renouvellement permanent. Les pertes quotidiennes sont très faibles – 1 à 2 mg, ce qui ne représente que 1/1 000 à 1/4 000 de la quantité totale de fer de l'organisme – et elles sont normalement compensées par l'apport en fer des protéines alimentaires (10 à 25 mg) dont uniquement 10 % sont absorbés, principalement au niveau du duodénum. Un rétrocontrôle négatif par l'hepcidine, hormone de 25 acides aminés synthétisée par les hépatocytes, régule le métabolisme du fer (**fig. 2**). Induite par l'excès de fer, l'hepcidine diminue son absorption au niveau des entérocytes et sa libé-



**Fig. 2 :** Régulation par l'hepcidine. L'hepcidine contrôle le métabolisme du fer *via* la ferroportine. Avec l'aimable autorisation du Pr P. Cacoub.

ration par les macrophages en se liant à la ferroportine et en l'internalisant à l'intérieur des cellules.

La ferritine, grosse molécule faisant des micelles d'hydroxyde de fer, est la protéine de stockage du fer, principalement au niveau de la moelle osseuse mais aussi du foie, de la rate, du sang (macrophages) et des muscles. Sa petite partie circulante est un excellent reflet des réserves en fer de l'organisme.

Le fer libre étant un puissant oxydant, il doit être en permanence lié à des structures de transport ou de stockage. La transferrine (ex-sidérophiline) est la protéine de transport du fer au niveau du sang et sa saturation en fer représente les capacités de mobilisation en fer de l'organisme, quel que soit l'état des réserves. La quantité de fer circulant est de 100 mg/100 mL et la quantité de fer pouvant être transportée par la transferrine est de 300 à 350 µg/100 mL : la transferrine est donc "utilisée" au tiers de sa capacité, ce qui se traduit par une valeur du coefficient de saturation de la transferrine de 30 %.

>>> Une bonne connaissance du métabolisme du fer permet de mieux comprendre la distinction entre **carence martiale absolue** due à un déficit de stockage du fer et **carence martiale fonctionnelle** due à un déficit de transport ou d'utilisation du fer. Le diagnostic de ces deux types de carence martiale repose sur l'analyse de deux biomarqueurs, la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine, dont le dosage, à côté de celui de l'hémoglobine, est recommandé chez les patients insuffisants cardiaques par la Société Européenne de Cardiologie, recommandation de classe I et de niveau C [1].

**Une ferritinémie basse, inférieure à 100 µg/L, définit une carence martiale absolue ; le coefficient de saturation de la transferrine est alors également**

**diminué (< 20 %). Un coefficient de saturation de la transferrine diminué, inférieur à 20 %, en présence d'une ferritinémie normale ou même légèrement élevée, entre 100 et 300 µg/L, définit une carence martiale fonctionnelle.**

Ces deux types de carence martiale peuvent être ou non associés à une anémie, définie par une hémoglobine inférieure à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme. Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, ces deux paramètres, influencés par l'inflammation et le stress oxydatif, sont moins fiables. Dans ce contexte, le dosage de l'hepcidine circulante et du récepteur soluble de la transferrine serait plus sensible. L'association d'un taux bas d'hepcidine et d'un taux élevé du récepteur soluble de la transferrine, qui favorise l'entrée du fer dans les cellules, témoignerait alors d'une carence martiale.

>>> **La prévalence de la carence en fer** au cours de l'insuffisance cardiaque est de 37 à 50 % selon les études [3, 4]. Si elle est plus fréquente chez les patients présentant une anémie (retrouvée alors chez 57 à 61 % des sujets), elle n'est pas rare chez les patients non anémiques (retrouvée chez 32 à 46 % des sujets). Sa fréquence est plus importante chez les femmes que chez les hommes et augmente avec la sévérité de la maladie, que celle-ci soit appréciée par la classification de la NYHA [4] ou par une augmentation des peptides natriurétiques de type B. Cette prévalence élevée concerne tant l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection altérée que préservée. Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, en utilisant la définition classique, la prévalence de la carence martiale s'élèverait jusqu'à 70 % [5]; néanmoins, une carence martiale définie par un taux bas d'hepcidine et un taux élevé du récepteur soluble de la transferrine n'est retrouvée que chez 37 % des patients.

Ces données justifient la recherche systématique d'une carence martiale chez

l'insuffisant cardiaque. On recommandera un contrôle de la ferritine, du coefficient de saturation de la transferrine et de l'hémoglobine au moins 1 fois par an.

>>> Au cours de l'insuffisance cardiaque, **les causes de la carence martiale** sont nombreuses. Un défaut d'apport, favorisé parfois par une malnutrition ou une malabsorption, conséquence soit d'un œdème des tissus digestifs secondaire à la congestion, soit d'une augmentation de la sécrétion d'hepcidine, et/ou des pertes gastro-intestinales par hémorragies distillantes, favorisées par les traitements antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants, sont à l'origine d'une diminution du stock en fer et donc d'une carence martiale absolue. Un syndrome inflammatoire, par le biais des cytokines pro-inflammatoires – notamment d'IL6 – augmente la sécrétion hépatocyttaire d'hepcidine qui diminue l'absorption du fer et entraîne une diminution de la mobilisation en fer et donc une carence martiale fonctionnelle.

>>> **Les conséquences de la carence martiale** au cours de l'insuffisance cardiaque sont sévères. Elle participe à la réduction des capacités à l'exercice [6, 7], un déficit en fer étant associé – qu'il existe ou non une anémie – à une diminution du pic de consommation en O<sub>2</sub> et à une altération de la réponse ventilatoire à l'exercice, ainsi qu'à une réduction de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. De plus, dans deux grandes séries monocentriques [6, 8], la carence martiale est associée à un risque accru de décès ou d'hospitalisation, indépendamment de l'existence d'une anémie. Une récente étude multicentrique européenne [4] a confirmé ces données (**fig. 3**) : la carence en fer, et non l'anémie, est un facteur pronostique indépendant de survie au cours de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, la présence d'une carence martiale multiplie environ par 3 le risque de décès, ce surrisque apparaissant précocement au cours du suivi, dès le 6<sup>e</sup> mois.

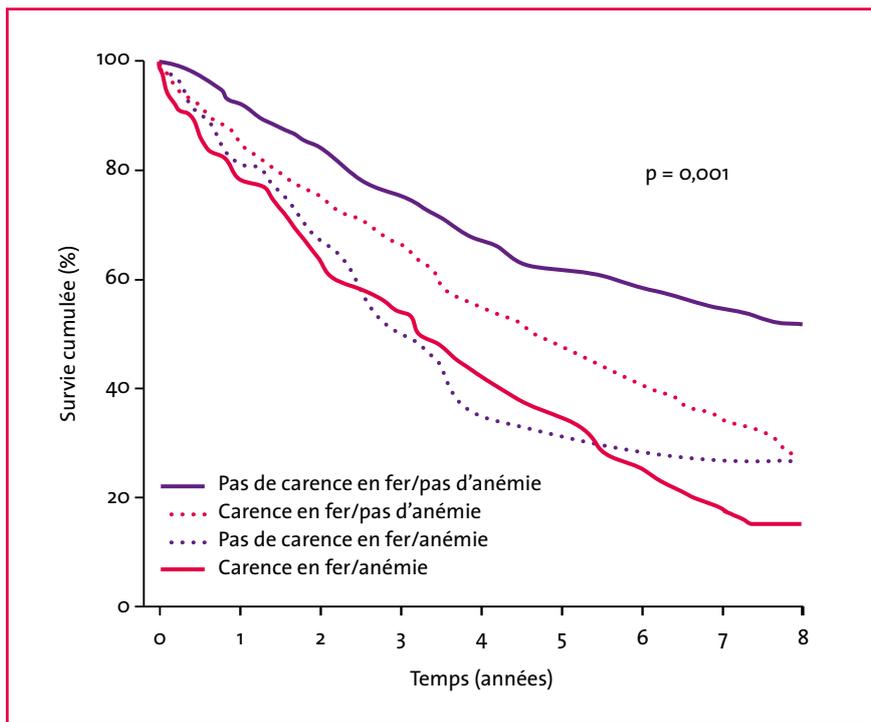


FIG. 3 : Carence martiale et pronostic de l'insuffisance cardiaque.

>>> Pendant longtemps, le traitement de première intention de la carence martiale devait classiquement débiter par voie orale, avec un apport de 100 à 200 mg/j de fer ferreux au moins pendant 3 mois, du fait de son faible coût et de son caractère non invasif. Néanmoins, cet apport *per os* ne corrige qu'environ 30 % des carences martiales au cours de l'insuffisance cardiaque en raison d'une mauvaise absorption digestive, limitée par l'œdème intestinal et la contre-régulation de l'hepcidine secondaire à la fréquence d'un état inflammatoire dans l'insuffisance cardiaque évoluée, et d'une mauvaise observance liée aux nombreux effets indésirables gastro-intestinaux du fer *per os*: constipation, dyspepsie, ballonnements, nausées, diarrhées, brûlures, touchant jusqu'à 20 % des patients. Le recours à la voie veineuse est donc fréquemment nécessaire.

Le fer peut être administré par voie intraveineuse, enveloppé d'hydrates de car-

bone compte tenu de son effet oxydant à l'état libre, préparations qui peuvent être à l'origine de réactions anaphylactiques. Les patients ayant des allergies connues ou souffrant de maladies immunitaires peuvent avoir un risque augmenté. Les fers dextrans peuvent entraîner des réactions anaphylactiques alors que le carboxymaltose ferrique présente un profil de tolérance favorable.

**Dans ses recommandations 2016 [1], l'ESC préconise l'administration de fer carboxymaltose par voie intraveineuse pour corriger une carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque à frac-**

tion d'éjection réduite afin d'améliorer les symptômes, la qualité de vie et les capacités d'exercice (classe IIa, niveau de preuve A) (tableau I).

Les premiers essais thérapeutiques réalisés avec ces différents types de fer administrés par voie intraveineuse sur quelques dizaines de sujets ont rapporté, chez des patients avec ou sans anémie :

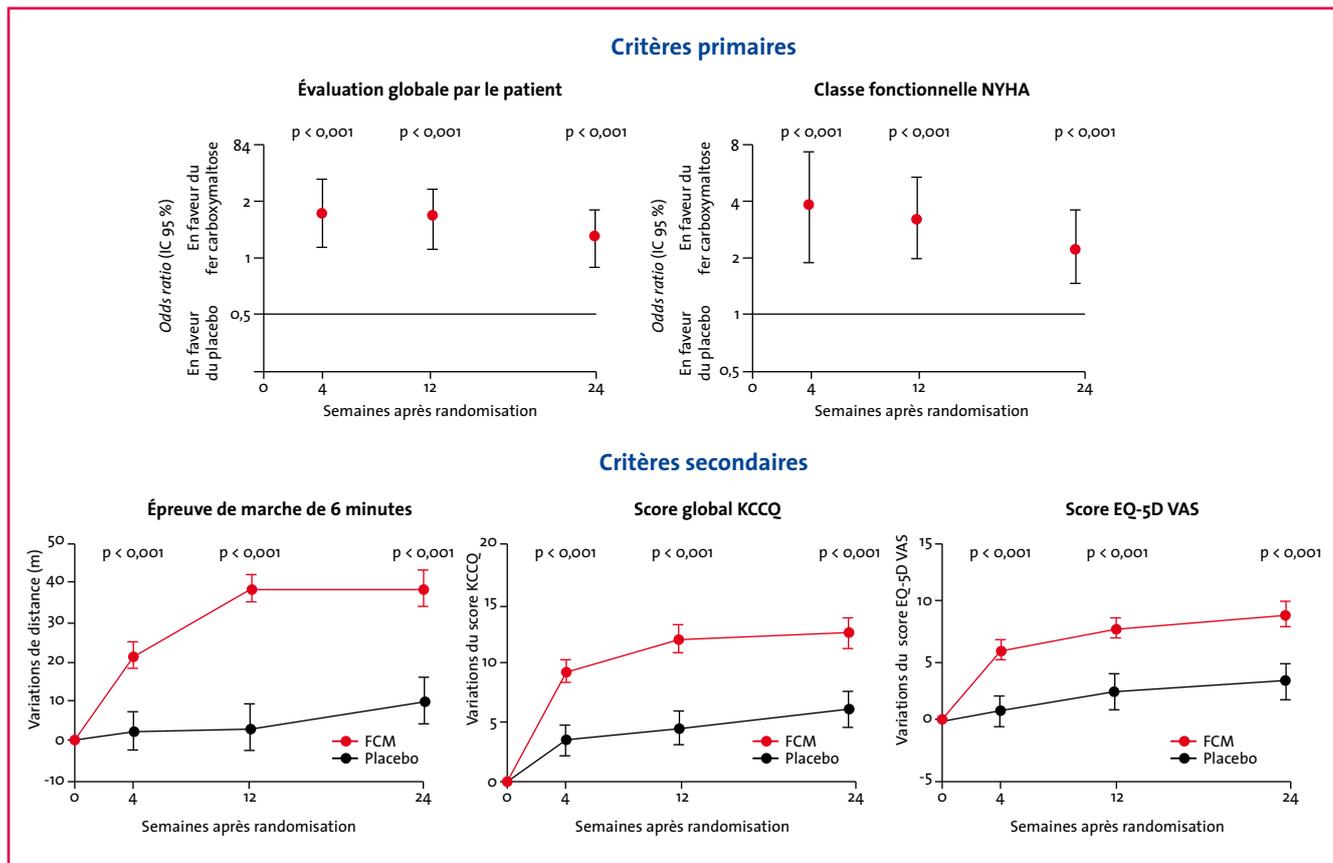
- une amélioration des performances à l'effort, avec une augmentation du pic de consommation en O<sub>2</sub> et du temps d'exercice [9];
- une amélioration de la fonction myocardique, avec une action inotrope et lusinothrope positive en analyse Doppler tissulaire [10];
- un effet de remodelage inverse, avec diminution des volumes télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires gauches ainsi qu'une augmentation de la fraction d'éjection [9].

**L'étude FAIR-HF [11]** est un essai multicentrique conduit, sur une période de 6 mois, en double aveugle chez 459 patients en classe II/III, FEVG ≤ 40 % (NYHA II) ou ≤ 45 % (NYHA III), ayant ou non une anémie. Cet essai a confirmé les résultats favorables des premiers essais, retrouvant sous l'effet d'injections de fer carboxymaltose (fig. 4) :

- une amélioration des symptômes et de la classe fonctionnelle de la NYHA (critères primaires);
- ainsi que des scores de qualité de vie et de la durée de marche au test de 6 minutes (critères secondaires);
- sans effets indésirables, en dehors de quelques troubles gastro-intestinaux, en

Comorbidités	Classe	Niveau
Le fer carboxymaltose par voie IV devrait être utilisé chez les patients symptomatiques avec une ICFE réduite et une carence martiale définie par une ferritinémie < 100 µg/L ou un CST < 20 % et une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/L, pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et les capacités à l'exercice.	IIa	A

TABLEAU I : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des comorbidités des patients en insuffisance cardiaque.



**FIG. 4 :** Résultats de l'étude FAIR-HF. D'après [11]. FCM: fer carboxymaltose.

particulier sans réaction d'hypersensibilité sévère.

Ces bénéfices sur les symptômes et la performance à l'effort sont indépendants de l'existence ou non d'une anémie et sont associés à une amélioration du débit de filtration glomérulaire, traduction de l'optimisation de l'hémodynamique cardiaque.

Deux méta-analyses [12, 13], ayant inclus respectivement quatre et cinq études, démontrent que l'apport en fer intraveineux, chez des patients présentant une carence martiale avec ou sans anémie, diminue significativement les hospitalisations (-49 et 74 % respectivement dans les deux méta-analyses), sans qu'il y ait cependant de réduction significative de la mortalité (-27 et 34 % respectivement dans les deux méta-analyses).

L'étude CONFIRM-HF [14], réalisée sur 1 an, a inclus 304 patients en classe II/III de la NYHA, avec FE  $\leq$  45 %, BNP > 100 pg/mL ou NT-proBNP > 400 pg/mL, présentant une carence martiale définie par une ferritinémie < 100 ng/mL ou comprise entre 100 et 300 ng/mL avec alors un coefficient de saturation de la transferrine < 20 % et une Hb < 15 g/dL.

Ces patients ont été traités en double aveugle par placebo ou par fer carboxymaltose à raison initialement de deux perfusions à une semaine d'intervalle de 500 à 1000 mg en phase de correction, suivie par une phase d'entretien comportant des perfusions de 500 mg en cas de persistance d'une carence martiale.

À la 24<sup>e</sup> semaine du suivi, l'analyse des résultats montre une amélioration de

33 ± 11 m (p = 0,002) de la distance parcourue au test de marche de 6 mn qui était le critère primaire de jugement dans le groupe traité, bénéfice s'amplifiant avec le temps puisque plus marqué à la fin de l'étude à la 52<sup>e</sup> semaine. Ce bénéfice est associé à une amélioration de la classification de la NYHA et des scores de fatigue et de qualité de vie (fig. 5).

Parmi les critères secondaires, on note une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, apparaissant rapidement et s'accroissant avec le temps, dont la fréquence varie de 19,4 % dans le groupe placebo à 7,6 % dans le groupe traité (RR : 0,39; IC 95 % : 0,19-0,82; p = 0,009), ainsi que des hospitalisations pour événement cardiovasculaire dont l'incidence varie de 26,3 % dans le groupe placebo à 16,6 % dans le

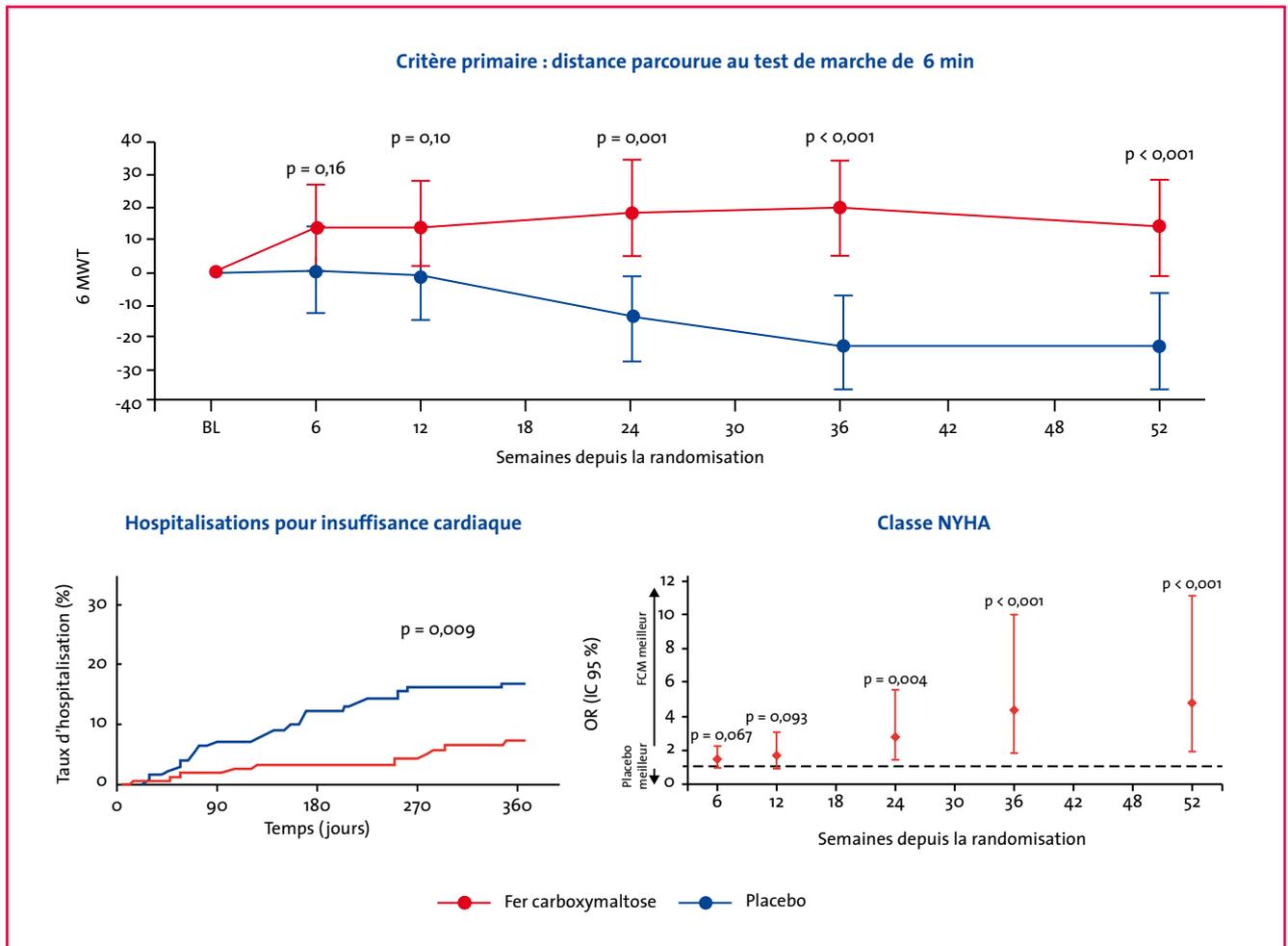


Fig. 5 : Résultats de l'étude CONFIRM-HF. D'après [14].

groupe traité (RR: 0,63; IC 95 % : 0,37-1,09; p = 0,097), sans variation significative de la mortalité qui est de 9,9 % dans le groupe placebo et de 8,9 % dans le groupe traité. L'analyse en sous-groupe démontre l'homogénéité des résultats, mais avec une efficacité supérieure chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. Quant aux effets secondaires, ils sont identiques dans les deux groupes.

>>> **En pratique**, en cas de carence martiale associée ou non à une anémie ferriprive chez un patient porteur d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, il faut recourir au fer carboxymaltose, qui permet une

administration en perfusion, dans du NaCl 0,9 %, de 500 à 1 000 mg à raison d'une fois par semaine, la posologie totale allant de 1 000 à 1 500 mg selon l'existence ou non d'une anémie associée et du poids du patient. Dans l'étude CONFIRM-HF, la dose totale moyenne administrée était de 1 500 mg.

En raison du risque de réactions anaphylactiques, ces complexes de fer doivent être administrés en milieu hospitalier, dans un environnement doté d'un personnel capable de reconnaître et de traiter les réactions d'hypersensibilité et où des moyens de réanimation sont disponibles.

Une surveillance des signes d'hypersensibilité, pendant au moins 30 minutes après chaque administration, est recommandée selon les récentes directives de l'Agence Européenne des Médicaments. Après supplémentation, un contrôle régulier de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine est nécessaire pour s'assurer que les réserves en fer sont corrigées et maintenues.

**Ainsi, la correction de la carence martiale devrait devenir systématique au cours de l'insuffisance cardiaque, participant à l'amélioration des performances physiques et de la qualité de vie de nos patients.**

# Effets anti-remodelage des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine (IRAN)

D'après la communication de F. Picard (CHU, Bordeaux)

**L**es résultats du suivi échocardiographique à 3 mois de 80 patients traités par l'association sacubitril-valsartan ont été rapportés par F. Picard. Ces patients sont issus d'une cohorte de 177 patients présentant une insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection altérée, âgés en moyenne de 58 ans. Cette population est composée de 81 % d'hommes dont 50 % avaient une cardiopathie ischémique. Ils étaient en classe II (68 %) et en classe III (29 %) de la NYHA, marchaient en moyenne 459 m au test de marche de 6 min et

avaient un BNP moyen de 527 pg/mL. Leur traitement était relativement optimal et faisait appel :

- au furosémide chez tous les patients, à la dose moyenne de 124 mg;
- aux IEC/ARA2 chez 88 % (dont 70 % à pleine dose);
- aux bêtabloquants chez 93 % (dont 70 % à pleine dose);
- aux antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) chez 80 % (dont 69 % à pleine dose);
- à un défibrillateur (36 %) ou à un stimulateur multisite (29 %).

Une substitution des IEC/ARA2 par l'association sacubitril/valsartan a été réalisée. Ce nouveau traitement a été débuté à la posologie de 47/103 mg chez 77 % des patients et de 24/26 mg chez 22 % des sujets, puis majorée tous les mois jusqu'à obtenir la dose de 97/103 mg chez 86 % des patients. Des effets secondaires ont été observés chez 38 des 177 patients (21,5 %) avec, par ordre de fréquence décroissante, insuffisance rénale aiguë, le plus souvent secondaire à une hypovolémie due à l'action natriurétique du produit; hypotension symptomatique;

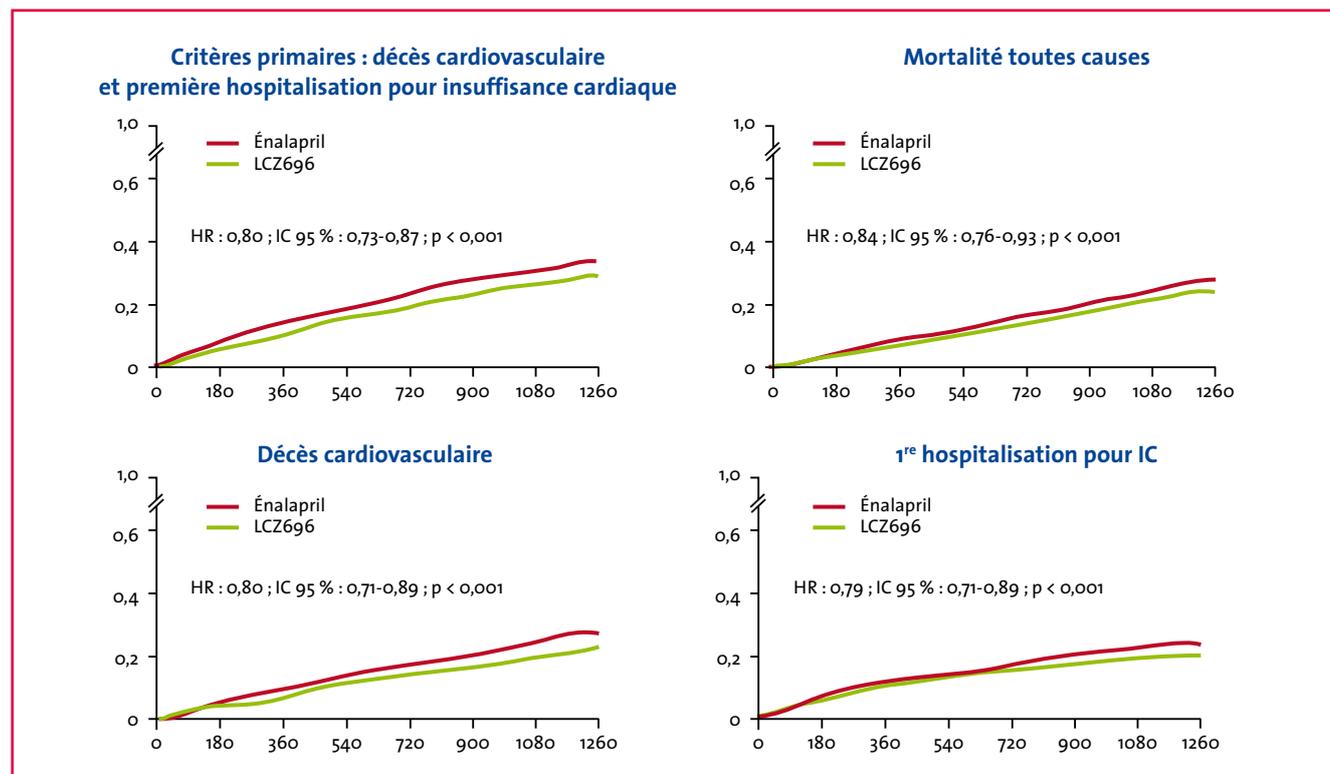


FIG. 6 : Étude PARADIGM : résultats.

toux ; angioœdèmes et paresthésies, obligeant à l'arrêt du traitement chez 14 patients (8 %).

Une échocardiographie a donc été réalisée au 3<sup>e</sup> mois chez 80 patients et comparée en aveugle par un laboratoire extérieur à celle réalisée à T0. Sous IRAN, sont observées une diminution significative des volumes ventriculaires gauches télédiastolique (218 vs 204 mL) et télésystolique (159 vs 142 mL), associée à une augmentation de

la fraction d'éjection (28 % vs 32 %) et du *strain* longitudinal global (-7,4 vs -8,8 %) et à une diminution du volume auriculaire gauche (43,7 vs 39,9 mL) et des pressions artérielles pulmonaires systoliques (42 mmHg vs 39 mmHg), sans amélioration de la fonction ventriculaire droite, témoignant d'un effet anti-remodelage précoce du produit. Parallèlement, a été mise en évidence une amélioration de la classe NYHA et de la distance de marche au test de 6 min (467 m vs 491 m), avec au

plan biologique une augmentation attendue du BNP (531 pg/mL vs 573 pg/mL) et inattendue de la créatinine (108 µmol/L vs 117 µmol/L), malgré une diminution de la posologie des diurétiques de l'anse. Le seul biais de cette étude est la réalisation d'un réentraînement à l'effort entre T0 et le 3<sup>e</sup> mois chez 25 % des patients. Cet effet anti-remodelage des IRAN pourrait expliquer, du moins en partie, leur bénéfice clinique démontré par l'étude PARADIGM (fig. 6).

## L'hypertension pulmonaire : place du cardiologue

D'après les communications de F. Picard (CHU, Bordeaux) et de X. Jaïs (CHU, Le Kremlin-Bicêtre)

**L**e cardiologue occupe une place importante dans la **gestion des hypertensions pulmonaires** (HTP) grâce à l'échocardiographie qui en permet le diagnostic et en raison de la fréquence des HTP post-capillaires au cours de l'insuffisance cardiaque. La gestion de ces HTP, dites du groupe 2, a été revue par F. Picard.

**Leur diagnostic** nécessite l'association d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM) élevée (> 25 mmHg) et d'une élévation de la pression artérielle d'occlusion (PAPO) > 15 mmHg. En fonction de la valeur du gradient de pression diastolique entre la pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPD) et la PAPO, on sépare les HTP en HTP postcapillaire isolée et HTP postcapillaire combinée si ce gradient est élevé traduisant une augmentation des résistances artérielles pulmonaires.

**>>> Au cours de l'insuffisance cardiaque**, à fraction d'éjection réduite ou préservée, l'HTP est fréquente et de mauvais pronostic, surtout si elle est associée à une dysfonction ventriculaire droite.

**Au plan physiopathologique**, il existe des similitudes avec les HTAP précapillaires du groupe 1 avec une anomalie de la circulation pulmonaire (vasoconstriction, dysfonction endothéliale...), à l'origine d'un remodelage vasculaire pulmonaire, ce qui a conduit à y tester les mêmes traitements mais ici sans efficacité. En effet, en levant la vasoconstriction artérielle pulmonaire, ces médicaments majorent le risque d'œdème aigu du poumon. Ainsi, les différents vasodilatateurs pulmonaires efficaces dans l'HTAP du groupe 1 se sont révélés inefficaces, voire dangereux : agonistes sélectifs des récepteurs IP de la prostacycline (époprosténol), inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline (bosentan et macitentan), inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil), activateur de la guanylate cyclase soluble (riociguat et vériciguat).

**>>> Le traitement de l'HTP postcapillaire** doit ainsi reposer sur l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque gauche, notamment :  
– des diurétiques associés, du moins dans l'insuffisance cardiaque à fraction

d'éjection réduite (ICF<sub>Er</sub>), au traitement anti-neuro-hormonal comprenant maintenant l'association sacubutril-valsartan ;  
– de la réadaptation ;  
– de la correction d'une éventuelle insuffisance mitrale si nécessaire ;  
– de l'assistance monoventriculaire gauche dans les cas graves permettant, pour les plus jeunes, de les rendre accessibles à une transplantation en corrigeant l'HTP combinée ;  
– de l'optimisation des comorbidités, en particulier celles générant une hypoxie qui peut aggraver l'HTP en entraînant une vasoconstriction artérielle pulmonaire : BPCO, apnée du sommeil, obésité et cœur pulmonaire postembolique.

**>>> L'angioplastie pulmonaire** constitue maintenant une nouvelle arme thérapeutique face aux HTP postemboliques, comme l'a rappelé X. Jaïs. Secondaires à la persistance et à l'organisation fibreuse d'un caillot au sein des artères pulmonaires, elles sont à l'origine d'une HTP précapillaire et leur diagnostic nécessite la coexistence d'images scintigraphiques pulmonaires caractéristiques associées,

sur l'angiographie pulmonaire, à la persistance de thrombus après 3 mois de traitement anticoagulant. Leur pronostic est particulièrement sombre en cas de PAP moyenne > 50 mmHg.

L'endartériectomie pulmonaire constitue le seul traitement curatif mais il n'est envisageable qu'en cas de lésions artérielles pulmonaires proximales et en l'absence de comorbidités, notamment de pathologies respiratoires chroniques significatives qui rendraient le patient inopérable. La survie des patients opérés est nettement supérieure à celle des patients non opérés (89 vs 70 % à 3 ans), mais l'intervention n'est pas réalisable dans 40 % des cas en raison soit de lésions distales inaccessibles au chirurgien, soit de comorbidités contre-indiquant la chirurgie.

De plus, 15 à 20 % des patients opérés gardent une HTP résiduelle nécessitant la poursuite du traitement médical. Les vasodilatateurs pulmonaires sont cependant moins efficaces hémodynamiquement que dans les HTAP précapillaires du groupe 1, qu'il s'agisse des inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline (le bosentan ayant été testé dans l'essai BENEFIT), des inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 (sildénafil) ou des activateurs de la guanylate cyclase soluble dont seul le riociguat, testé au cours de l'étude CHEST, a obtenu une AMM grâce à une amélioration de la distance parcourue au test de marche de 6 min.

L'angioplastie pulmonaire consiste à écraser le matériel obstructif par un ballonnet en créant une dissection, non soumise au phénomène de resténose car il s'agit d'un tissu acellulaire amorphe. Les lésions ciblées sont les thrombus partiellement recanalisés ("web") et les lésions vasculaires multiples ("slit"), trop distales pour être accessibles à la chirurgie alors que les occlusions proximales sans lit d'aval visible et les artères filiformes ne sont pas de bonnes indications.

Les candidats à l'angioplastie pulmonaire sont les patients symptomatiques inopérables, avec des lésions cibles accessibles. L'intervention se déroule par voie fémorale, à l'aide de ballons de 2 à 3 mm, en deux sessions à 3 jours d'intervalle, sous anticoagulant, avec une éventuelle session supplémentaire si nécessaire 2 à 3 semaines plus tard. Les pressions artérielles pulmonaires diminuent immédiatement au cours de la procédure qui est arrêtée quand la PAPM devient inférieure à 30 mmHg. Chaque session dure en moyenne 90 min au cours de laquelle sont dilatées 10 à 12 artères.

Les complications surviennent au cours de 10 % des sessions, il peut s'agir de microperforations par le guide, de fissurations ou de ruptures des artères, de lésions vasculaires de reperfusion allant jusqu'à l'œdème pulmonaire, la principale complication étant représentée par le saignement pulmonaire dont la fréquence de survenue est fortement corrélée à la sévérité de l'état hémodynamique, survenant surtout pour des PAPM > 50 mmHg pouvant parfois être mortelles.

Au cours des 5 grandes séries monocentriques et rétrospectives japonaises, réalisées sur des populations hétérogènes, la mortalité varie de 0 à 3,4 %. Ces études rapportent un effet hémodynamique marqué, avec une diminution des résistances artérielles pulmonaires dans 33 à 65 % des cas.

C'est une technique prometteuse, méritant d'être évaluée, ce qui sera le cas grâce à l'étude RACE réalisée en France dans le cadre d'un PHRC comparant l'angioplastie pulmonaire au traitement médical chez des patients naïfs avec, comme critère primaire, l'évolution des résistances artérielles pulmonaires à 6 mois et, avec en cas de non-amélioration, un "cross-over" afin de déterminer la meilleure stratégie de prise en charge.

En attendant ces résultats, il n'existe pas de critère de choix entre traitement médical et angioplastie pulmonaire. L'endartériectomie chirurgicale demeure donc le traitement de référence qui a démontré une diminution de la morbimortalité.

>>> **Quant aux HTAP du groupe 1**, qui réunissent les HTAP précapillaires en dehors des causes postemboliques ou des pathologies bronchopulmonaires hypoxémiantes, si elles demeurent des maladies rares, elles ne sont plus orphelines de traitement. Leur prise en charge doit être réalisée dans des centres experts du fait de leur complexité, le rôle du cardiologue étant de les dépister par l'échocardiographie, de les adresser au centre spécialisé puis de participer à la surveillance, notamment de la fonction ventriculaire droite comme nous l'a rappelé N. Lamblin.

Alors que, pendant longtemps, l'évaluation de leur traitement était restée limitée à l'évaluation de la distance de marche au test de 6 min, des essais comportant des effectifs plus importants ont porté, depuis 3 ans, sur des critères de morbi-mortalité, notamment l'aggravation de la maladie. Leur pronostic dépend de l'atteinte ventriculaire droite, moins bon dès la première décompensation cardiaque droite, alors qu'en son absence l'évolution peut être longtemps favorable, les morts subites étant exceptionnelles. Ainsi, la survie à 1 an varie de 94 % en l'absence d'aggravation à 77 % en cas d'aggravation de la maladie. Ce pronostic relativement bon explique la difficulté à démontrer une diminution de la mortalité à la différence de l'insuffisance cardiaque. En dehors des très rares cas où les inhibiteurs calciques se révèlent efficaces, trois voies thérapeutiques sont possibles : la voie de l'endothéline surexprimée au cours de cette maladie à l'aide des antagonistes des récepteurs de l'endothéline ; la voie de l'oxyde nitrique (NO) et de la guanylate cyclase (GMPc) grâce soit aux inhibiteurs des phosphodiesterases, soit

aux activateurs de la guanylate cyclase soluble; la voie des prostacyclines grâce aux agonistes sélectifs des récepteurs de la prostacycline.

### De nouveaux médicaments explorant ces différentes voies sont régulièrement testés :

■ Au cours de l'étude SERAPHIN, l'effet du macitentan, un inhibiteur mixte des deux récepteurs A et B de l'endothéline, a été, pour la première fois au cours de cette pathologie, testé sur la morbi-mortalité, le critère primaire combiné étant le délai de survenue d'un premier événement de morbi-mortalité. Chez des patients naïfs de traitement en dehors d'un éventuel traitement par bosentan, le macitentan, testé aux deux doses de 2 et 10 mg s'est révélé, comparativement

au placebo, hémodynamiquement efficace avec une relation dose-réponse et a permis une diminution de 45 % du risque relatif du critère primaire qui porte cependant plus sur une moindre aggravation de l'HTAP que sur une baisse de la mortalité.

■ Au cours de l'essai PATENT 1, dernière étude fondée sur le test de marche de 6 min, le riociguat, un activateur de la guanylate cyclase soluble, a augmenté significativement de 36 m la distance parcourue (*versus* 3 m sous placebo), avec comme critère secondaire une amélioration fonctionnelle, une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et du NT-proBNP. En l'absence d'amélioration du service rendu par rapport aux traitements antérieurs, ce médicament n'a pas pu être commercialisé en France.

■ Au cours de l'essai GRIPHON, le sélexipag, administré à posologie croissante de 200 à 1 600 µg deux fois par jour chez 1 156 patients naïfs de traitement, a démontré une réduction de 40 % du critère primaire combiné, due essentiellement à une diminution de l'aggravation de la maladie.

■ Enfin, l'étude AMBITION a comparé des stratégies de traitement chez des patients naïfs démontrant qu'une combinaison d'emblée de vasodilatateurs était supérieure à une monothérapie. Cette étude a été critiquée car elle n'a pas évalué une bithérapie séquentielle qui constitue le traitement habituel. Ainsi, le traitement de l'HTAP du groupe 1 est de plus en plus complexe justifiant d'adresser ces patients à des centres experts.

## Place des nouveaux antidiabétiques oraux dans l'insuffisance cardiaque

D'après la communication de A.-I. Tropeano (CHU, Créteil)

**L**e diabète est une des principales causes d'insuffisance cardiaque et plus l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est élevée, plus le risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque est grand, comme l'a souligné A.I. Tropeano. L'inverse n'est cependant pas vrai, puisque si la diminution de l'HbA1c réduit le risque de microangiopathie caractérisant les complications rénales et rétinienues, il n'est pas démontré qu'elle prévienne les atteintes macroangiopathiques vasculaires et cardiaques.

Ainsi, l'objectif actuel des antidiabétiques oraux est de diminuer le risque de microangiopathie tout en n'augmentant pas, ou mieux en diminuant, les événements cardiovasculaires, ce qui explique la réalisation d'études de non-infériorité vs placebo.

**>>> Les incrétines majorent la sécrétion d'insuline lors de la prise orale d'aliments.** Il existe deux façons d'augmenter leurs concentrations :

- soit en bloquant l'enzyme qui les dégrade, la DPP4, ce qui diminue l'HbA1c de 0,7 % ;
- soit en injectant un analogue de la GLP1 par voie sous-cutanée, ce qui abaisse l'HbA1c de 1 %.

Cette majoration des incrétines ralentit de plus la vidange gastrique, diminuant l'appétit des patients et induisant ainsi une perte de poids.

L'existence de récepteurs au GLP1 au niveau des cardiomyocytes rend possible un effet cardioprotecteur de ces médicaments et, expérimentalement, une injection d'analogue de la GLP1 à la

phase aiguë d'un infarctus du myocarde diminue la taille de la nécrose. La DPP4 est cependant une enzyme ubiquitaire et son inhibition peut entraîner des effets pléiotropes, dont une augmentation des taux de peptides natriurétiques.

● **Trois essais ont évalué les effets des inhibiteurs de la DPP4.** Au cours de l'étude SAVOR, réalisée chez 16 492 diabétiques de type 2 en prévention primaire ou secondaire dont plus de 10 % avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, l'administration de saxagliptine n'a pas été associée à la survenue de plus d'événements cardiovasculaires que celle du placebo, que ce soit dans la population globale ou chez les patients aux antécédents d'insuffisance cardiaque. Cependant, de manière inattendue, une augmentation significative de 27 % du

risque de développement d'une insuffisance cardiaque sous saxagliptine par rapport au placebo a été observée, risque majoré par un taux de peptides natriurétiques élevé à l'inclusion, l'existence d'une insuffisance rénale et des antécédents d'insuffisance cardiaque.

■ Dans l'essai EXAMINE, conduit chez 5 380 patients diabétiques de type 2 ayant présenté un syndrome coronarien aigu, dont 28 % avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, la prise d'alogliptine n'a pas été associée à la survenue de plus d'événements cardiovasculaires vs placebo, que ce soit dans la population générale ou chez les patients aux antécédents d'insuffisance cardiaque. Le risque de développement d'une insuffisance cardiaque est augmenté, de manière non significative, de 19 % sous alogliptine, majoré par un taux élevé de peptides natriurétiques à l'inclusion et des antécédents d'insuffisance cardiaque.

■ Au cours de l'étude TECOS, ayant inclus 14 671 diabétiques de type 2 dont 20 % avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, le traitement par sitagliptine n'a pas été associé à la survenue de plus d'événements cardiovasculaires que le placebo. Alors que cet essai avait été conçu pour apprécier les effets du produit sur le risque de développement d'une insuffisance cardiaque, la sitagliptine ne l'a pas majoré.

■ Enfin, dans l'essai VIVID, les effets de la vildagliptine ont été évalués vs placebo chez 254 patients diabétiques présentant tous une ICFer. Si la vildagliptine n'a pas majoré significativement la fraction d'éjection, aucun surrisque de décompensation cardiaque n'a été observé.

Ainsi, s'il n'existe pas d'effet de classe des inhibiteurs de la DPP4 sur le risque de développement d'une insuffisance cardiaque, en dehors de la saxagliptine qui pose un problème, ils n'ont pas d'effet cardiologique bénéfique.

● **Les analogues du GLP1** qui, en injection aiguë chez des patients présentant une ICFer ne détériorent pas la fraction d'éjection, ont été testés au cours de deux essais.

■ Dans l'étude ELIXA, le lixisénatide, administré à 6 068 patients diabétiques de type 2 dont 20 % avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, ne s'est pas révélé différent du placebo sur le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire, que ce soit dans la population générale ou chez les patients aux antécédents d'insuffisance cardiaque. Quant au risque de développement d'une insuffisance cardiaque, il n'est pas majoré dans la population globale ou chez les patients aux antécédents d'insuffisance cardiaque.

■ Au cours de l'étude LEADER, réalisée chez 9 340 patients diabétiques de type 2 dont 18 % présentaient des antécédents d'insuffisance cardiaque et 4,3 % une dysfonction ventriculaire gauche, le liraglutide a diminué, de manière significative par rapport au placebo, un critère primaire combiné cardiovasculaire ainsi que la mortalité cardiovasculaire, sans surrisque de développement d'une insuffisance cardiaque, le bénéfice étant identique que les patients aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Cette molécule a été testée au cours de l'étude LIVE chez 241 patients présentant une ICFer, stables, diabétiques ou non. Par rapport au placebo, aucune variation du critère principal – la fraction d'éjection ventriculaire gauche – n'a été observée. De plus, il a été constaté une augmentation significative de la fréquence cardiaque sous liraglutide (+ 6 batt/min vs 1 batt/min ;  $p < 0,001$ ).

Enfin, dans l'étude FIGHT, les effets du liraglutide ont été testés chez 300 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë secondaire à une ICFer, la fraction d'éjection moyenne étant de

25 % et le taux moyen de NT-proBNP de 2019 pg/mL. Par rapport au placebo, aucune différence significative n'a été retrouvée sur le critère primaire combiné ou sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque: résultat neutre décevant, identique dans l'analyse en sous-groupes tenant compte de l'existence ou non d'un diabète.

Ainsi, les analogues du GLP1 n'entraînent pas de surrisque de développement d'une insuffisance cardiaque et pourraient se révéler prometteurs.

>>> **Les inhibiteurs de SGLT2, qui agissent sur le cotransport sodium-glucose**, en augmentant l'élimination rénale du glucose et la natriurèse, diminuent de 0,8 % l'HbA1c, de 5 mmHg la pression artérielle systolique et de 1,8 mmHg la pression artérielle diastolique, tout en réduisant le poids, au prix d'un risque accru d'infections urinaires, génitales ainsi que de déshydratation.

Au cours de l'étude EMPA-REG Outcome, réalisée chez 7 028 patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire dont 10 % présentaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, l'empagliflozine a diminué, par rapport au placebo, le critère primaire combiné cardiovasculaire, la mortalité et le risque de développement d'une insuffisance cardiaque, le bénéfice étant identique que les patients aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque. Ainsi, cette classe thérapeutique apparaît très prometteuse.

>>> **Quant à la metformine**, plus de 50 ans après sa commercialisation, elle est associée, dans des études observationnelles réalisées chez des patients insuffisants cardiaques, à une amélioration du pronostic, y compris dans l'ICFer. Si des biais sont toujours possibles dans ce type d'étude, le résultat étant attendu du fait de l'amélioration de l'insulinorésistance qu'elle entraîne, il est probablement vrai.

Diabète	Classe	Niveau
La metformine devrait être utilisée en 1 <sup>re</sup> ligne de traitement du contrôle glycémique chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques en l'absence de contre-indication.	IIa	C

**TABEAU II :** Recommandations ESC 2016 pour le traitement des comorbidités des patients en insuffisance cardiaque.

Ainsi, selon les récentes recommandations de l'ESC (**tableau II**), la metformine peut être utilisée en 1<sup>re</sup> ligne de traitement pour contrôler la glycémie des patients insuffisants cardiaques dia-

bétiques en l'absence de contre-indication (classe IIa, niveau C).

**>>> En revanche, les sulfamides doivent probablement être évités** du fait du risque

d'hypoglycémie qu'ils induisent. En effet, dans l'insuffisance cardiaque, la cible d'HbA1c reste à définir et elle doit tenir compte du risque que font courir les hypoglycémies, phénomène moins à craindre avec les nouveaux antidiabétiques oraux.

**>>> Enfin, les thiazolidinediones** (glitazones) sont contre-indiqués chez les insuffisants cardiaques, en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de l'augmentation des hospitalisations (classe III, niveau A).

## Étiologies des cardiomyopathies dilatées

D'après les communications de Ph. Charron (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris) et F. Mouquet (CHU, Lille)

**L**a nouvelle classification des cardiomyopathies dilatées (CMD) a été présentée par Ph. Charron [15]. À côté de la définition classique nécessitant l'existence d'une dilatation ventriculaire gauche associée à une altération de la fonction systolique, avec une fraction d'éjection < 50 % en l'absence de conditions de charge ou de maladie coronarienne pouvant l'expliquer, on distingue maintenant des CMD hypokinétiques non dilatées, en présence d'une fraction d'éjection < 45 % en l'absence de dilatation ventriculaire gauche. Six causes sont distinguées : infectieuse, toxique, métabolique, neuromusculaire, liée au péripartum et familiale. Cette dernière étiologie, longtemps sous-estimée, voit son importance croître au fur et à mesure des progrès de la génétique et de la réalisation systématique d'échocardiographie aux apparentés, son incidence variant selon les séries de 6 à 65 % mais est estimée en moyenne à 35 %.

Grâce au séquençage à haut débit accélérant la recherche d'une anomalie génétique, une mutation est retrouvée selon les séries dans 6 à 46, voire 73 % des cas (en moyenne dans 35 %), ce qui a bouleversé notre vision des CMD. Une

cinquantaine de gènes sont associés aux CMD, la mutation étant le plus souvent autosomique dominante. Les principaux gènes impliqués sont ceux de la titine, à l'origine de près de 20 % des CMD familiales, de la bêta-myosine et de la lamine A/C.

L'histoire naturelle des CMD familiales se caractérise par une pénétrance variable qui augmente avec l'âge, la maladie apparaissant surtout à partir de l'âge de 20-30 ans, avec parfois une apparition retardée jusqu'à l'âge de 50 ans. Une relation phénotype-génotype existe parfois, comme les CMD d'expression néonatale lors des mutations du gène de la tafazine ou les formes par mutation du gène de la lamine A/C qui se caractérisent par un pronostic particulièrement sombre avec une surmortalité rythmique par trouble de la conduction et arythmies ventriculaires nécessitant la mise en place prophylactique de défibrillateur automatique implantable avec un seuil bas. Les deux principaux facteurs de risque d'arythmie sont la mise en évidence de tachycardie ventriculaire soutenue et une fraction d'éjection < 45 %. La frontière gène/environnement n'est pas étanche, certaines cardiomyopathies

du péripartum étant en fait une manifestation initiale d'une CMD familiale. Ainsi, la réalisation d'une enquête génétique devant une myocardiopathie du péripartum peut permettre la découverte d'une mutation, notamment du gène de la titine dans 10 % des cas. Les progrès de la génétique et la généralisation du dépistage des apparentés ont ainsi abouti à une nouvelle vision des CMD familiales qui évoluent en plusieurs phases successives, existence d'une mutation avec ou sans anomalie cardiaque, altération de la fonction contractile, apparition d'une dilatation cavitaire.

**Les modalités du diagnostic étiologique d'une CMD doivent évoluer en trois étapes, un bilan exhaustif systématique étant peu rentable :**

**>>> L'évaluation de base doit rester simple.** Après avoir éliminé chez les patients de plus de 35 ans une maladie coronarienne, il faut – grâce aux données cliniques, électrocardiographiques, échocardiographiques et biologiques comportant entre autres un dosage des CPK, de la ferritine et la TSH – suspecter des causes particulières comme une maladie mitochondriale devant une sur-

dité et des anomalies électriques, une laminopathie devant un bloc auriculo-ventriculaire de 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré...

>>> Les explorations étiologiques de 2<sup>e</sup> niveau comporteront une IRM myocardique et, si nécessaire, une biopsie myocardique, sans oublier la réalisation d'une échocardiographie chez tous les apparentés du 1<sup>er</sup> degré.

>>> La 3<sup>e</sup> étape sera celle des tests génétiques, à réaliser dans deux situations, soit en cas de formes familiales avérées, soit devant une forme sporadique si certains éléments évoquent une anomalie, comme l'élévation des CPK, un bloc auriculo-ventriculaire...

**Cette enquête étiologique pourra permettre de personnaliser la prise en charge:** traitement électrique précoce en cas de myopathie de Steinert, traitement spécifique en cas de maladie mitochondriale, mise en place précoce d'un défibrillateur en cas de laminopathie... Elle guidera également la surveillance des apparentés qui devra être prolongée dans les formes familiales, en raison d'un risque d'apparition retardée de la maladie jusqu'à l'âge de 60 ans, sans tenir compte de l'âge d'apparition du cas index. Ainsi, ces nouvelles recommandations sur la classification des CMD ne font pas double emploi avec celles concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et insistent sur la place croissante des formes génétiques, à l'origine d'environ un tiers des CMD, et de l'intérêt du séquençage à haut débit permettant dans environ 45 % des cas de découvrir une mutation.

**Les cardiomyopathies du péripartum** ont été présentées par F. Mouquet. Leur diagnostic repose sur la mise en évidence, à l'échocardiographie, d'une altération de la fonction systolique, le plus souvent associée à une dilatation ventriculaire gauche, au décours de l'accouchement ou dans le mois suivant (80 % des cas), bien que 10 % puissent apparaître

dans les dernières semaines de grossesse et 10 % surviennent à distance dans les mois suivant l'accouchement.

Leur diagnostic différentiel doit conduire à éliminer une insuffisance cardiaque aiguë par élévation aiguë de la postcharge comme une poussée tensionnelle dans le cadre d'une éclampsie, ainsi qu'un embolie de liquide amniotique pouvant mimer un choc cardiogénique. Leur physiopathologie implique la voie de la prolactine, avec synthèse et sécrétion de peptides antiangiogéniques par le placenta inhibant la microcirculation et de peptides proangiogéniques gênant l'adaptation cardiaque aux modifications hémodynamiques de l'accouchement. L'accouchement peut constituer soit le facteur causal, soit être un simple facteur déclenchant venant révéler une dysfonction ventriculaire gauche préexistante comme une CMD familiale. En effet, un terrain génétique serait possible, une mutation du gène de la titine étant retrouvée dans environ 20 % des cas et moins fréquemment une mutation des gènes de la myosine ou de la troponine.

Ainsi, devant une myocardiopathie du péripartum, il faut réaliser une enquête familiale et, dans les formes les plus sévères, dépister les apparentés du premier degré. Le pronostic est variable, la moitié des patientes récupérant une fonction systolique normale sous traitement anti-neurohormonal et 50 % gardant une dysfonction ventriculaire gauche, majeure dans 5 à 6 % des cas.

Il est possible que les formes ne récupérant pas correspondent à des formes familiales méconnues. La récupération peut parfois prendre plusieurs années (2 à 3 ans) et le traitement ne doit pas être trop rapidement agressif, la resynchronisation pouvant se révéler très efficace.

En phase aiguë, il faut repérer les patients à haut risque présentant une fraction d'éjection < 30 %, une dysfonction ventriculaire droite associée, nécessitant le

recours aux inotropes ou aggravée lors de la mise sous bêtabloquants [16]. Pour les formes les plus sévères, il faut éviter, le plus possible, le recours aux catécholamines qui, expérimentalement, se sont révélées très délétères dans ce type de cardiomyopathie à la différence du lévosimendan qui semble mieux toléré. On recommandera plus précocement la bromocriptine si elle n'est pas contre-indiquée du fait de son risque thromboembolique, et on envisagera parfois la mise en place d'une assistance. La bromocriptine, qui inhibe les effets antiangiogéniques de la prolactine, est utilisée mais sans niveau de preuve évident en l'absence de contre-indications représentées essentiellement par la survenue d'une complication thromboembolique pendant la grossesse, en association à une anticoagulation systématique. Elle est d'autant plus efficace que la cardiomyopathie apparaît précocement dans le postpartum, sans intervalle libre après l'accouchement et qu'il s'agit de formes sévères ne s'améliorant pas sous traitement par IEC et/ou bêtabloquant et résistant au lévosimendan en cas de choc. En revanche, elle n'a pas d'intérêt en cas d'apparition retardée, à partir de 3 mois après l'accouchement.

Un problème difficile est celui du conseil en cas de désir de nouvelle grossesse. En cas de récupération *ad integrum* (FE > 50 %), une nouvelle grossesse est possible avec un risque de 25 % de survenue de problèmes cardiovasculaires mais sans risque de décès, après arrêt des bloqueurs du système rénine-angiotensine du fait de leur risque tératogène (IEC, ARA2, ARM). S'il persiste une altération de la fonction systolique (FE < 50 %), le risque de complication cardiovasculaire est majeur avec 25 % de risque de décès, conduisant à contre-indiquer une nouvelle grossesse. En cas de doute, une échocardiographie d'effort peut être utile pour apprécier l'évolution de la fonction systolique lors d'un stress. La nécessité de consulter très tôt en cas de nouvelle grossesse doit être précisée.

# Bibliographie

1. 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;37:2129-2200.
2. BENDELAC H, PATHAK A, MOLINIER L *et al.* Optimization of ambulatory monitoring of patients with heart failure using telecardiology (OSICAT). *European Research in Telemedicine*, 2014;3:161-167.
3. COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, MEBAZAA A *et al.* Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:563-571.
4. KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013;165:575-582.
5. COHEN-SOLAL A, DAMY T, TERBAH M *et al.* High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:984-991.
6. OKONKO DO, MANDAL AK, MISSOURIS CG *et al.* Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:1241-1251.
7. JANKOWSKA EA, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A *et al.* Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*, 2011;17:899-906.
8. JANKOWSKA EA, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A *et al.* Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2010;31:1872-1880.
9. TOBLLI JE, LOMBRANA A, DUARTE P *et al.* Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:1657-1665.
10. GABER R, KOTB NA, GHAZY M *et al.* Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography*, 2012;29:13-18.
11. ANKER SD, COMIN COLET J, FILIPPATOS G *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009;361:2436-2448.
12. AVNI T, LEIBOVICI L, GAFTER-GVILI A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:423-429.
13. KAPOOR M, SCHLEINIZ MD, GEMIGNANI A *et al.* Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2013;13:35-44.
14. PONIKOWSKI P, VAN VELDHUISEN DJ, COMIN-COLET J *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2015;36:657-668.
15. PINTO YM, ELLIOTT PM, ARBUSTINI E *et al.* Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2016;37:1850-1858.
16. BAUERSACHS J, ARRIGO M, HILFIKER-KLEINER D *et al.* Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:1096-1105.