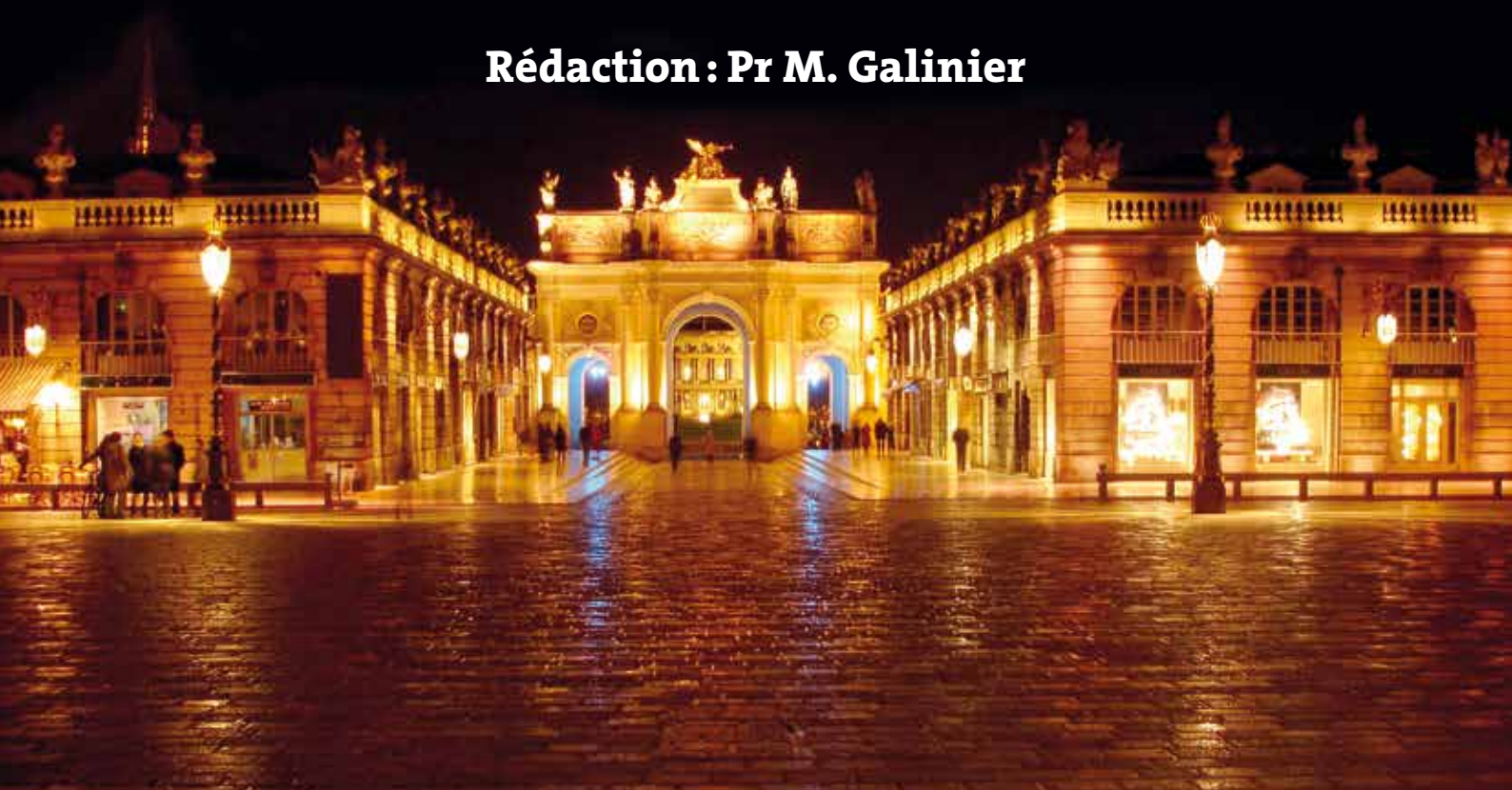


11^{es} Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque

17-18 septembre 2015 – Nancy

Rédaction : 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.

COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF PROJET WEB

J. Nakache

IMPRIMERIE

Imprimerie Léonce Deprez – Ruitz
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2015

Sommaire

Troubles respiratoires du sommeil et insuffisance cardiaque : l'après SERVE-HF

3

D'après les communications de F. Zannad, T. Damy et M. Galinier

Télésurveillance "embarquée" des insuffisants cardiaques : des résultats divergents

6

D'après les communications de R. Sabatier, S. Sonntag et P. Jourdain

Le remodelage ventriculaire gauche : comment s'y opposer en 2015 ?

7

D'après la communication de M. Galinier

Les médicaments de l'insuffisance cardiaque : des essais thérapeutiques aux recommandations

9

D'après la communication de M. Komajda

Étiologies des cardiomyopathies dilatées

16

D'après les communications de C. Bouleti, G. Millat et K. Wahbi

Compte rendu rédigé par le Pr M. Galinier

Service de Cardiologie A, CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : participation à des boards et conférences pour les laboratoires Novartis, Pfizer et Vifor.

Photo de couverture : © Shutterstock

11^{es} Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque

17-18 septembre 2015 – Nancy

Trois semaines après le choc reçu lors du congrès de la Société Européenne de Cardiologie, avec son lot impressionnant d'études négatives concernant la dysfonction ventriculaire gauche, les Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque ont permis de faire le point sur ce sujet en perpétuelle évolution.

La prise en charge des troubles respiratoires du sommeil au cours de l'insuffisance cardiaque était le sujet le plus attendu après l'essai SERVE-HF, au cours duquel la ventilation auto-asservie a augmenté le nombre de décès chez les patients présentant des apnées centrales. La télésurveillance des insuffisants cardiaques était également au centre de l'actualité après les résultats négatifs de l'essai OptiLink-HF, durant lequel la surveillance embarquée de l'impédancemétrie pulmonaire ne s'est pas révélée efficace. Les échecs des nombreuses études consacrées à la prévention du remodelage ventriculaire gauche ont été abondamment commentés après les résultats négatifs des essais menés majoritairement en France, comme CIRCUS et ALBATROSS. Heureusement, le ciel lorrain a été éclairé des derniers résultats très favorables de l'essai PARADIGM-HF qui diminue, par rapport aux IEC, non seulement la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais également la mortalité toutes causes et le risque de mort subite, indépendamment de l'âge des patients. Le Professeur Komajda, l'invité vedette de ces Journées, a pu ainsi nous retracer le traitement passé, présent et avenir de l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit à fraction d'éjection altérée ou préservée. Enfin, ces Journées ont permis de faire le point sur la nosologie et l'étiologie des cardiomyopathies dilatées où la génétique occupe maintenant une place centrale.

Troubles respiratoires du sommeil et insuffisance cardiaque : l'après SERVE-HF

D'après les communications des Prs Faiez Zannad (Nancy), Thibaud Damy (Créteil) et Michel Galinier (Toulouse).

Les résultats négatifs de l'étude SERVE-HF [1] – qui retrouve une augmentation de la mortalité sous l'effet de la ventilation auto-asservie chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (FE < 45 %), symptomatiques en

stade 2 à 4 de la NYHA, et une apnée du sommeil centrale – amènent à reconsidérer les liens entre insuffisance cardiaque et troubles respiratoires du sommeil. Cette comorbidité y est particulièrement fréquente, retrouvée chez plus de 50 % des patients. À la différence des

autres pathologies cardiovasculaires où ils sont majoritairement obstructifs, ils se répartissent dans l'insuffisance cardiaque à part égale entre apnées obstructives et centrales (**fig. 1**). Si tous les types d'apnée du sommeil possèdent des effets délétères cardiovasculaires,

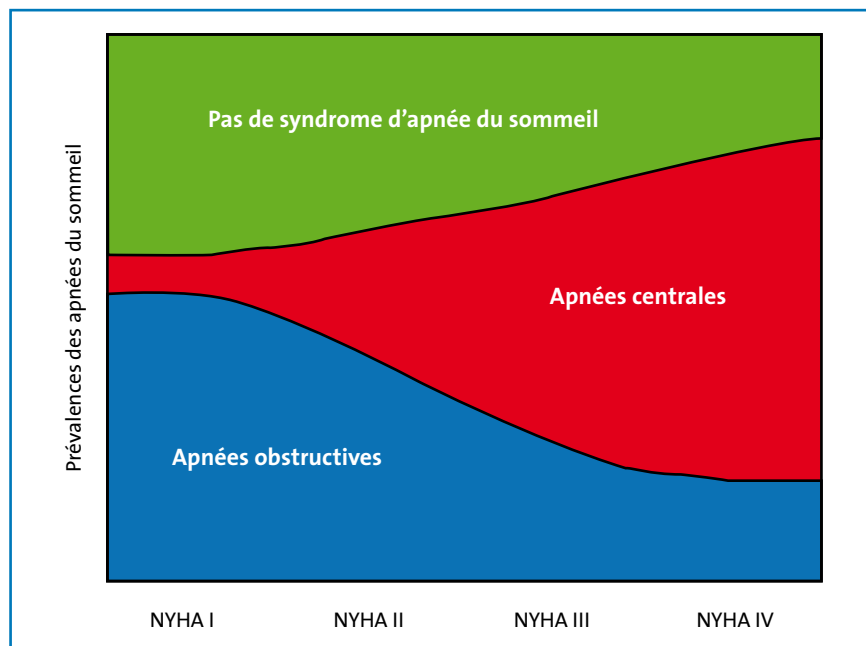


FIG. 1 : Prévalence des deux types de syndrome d'apnée du sommeil, obstructif et central, au cours de l'insuffisance cardiaque. D'après Oldenburg. *Circ J*, 2012;76:2305-2317.

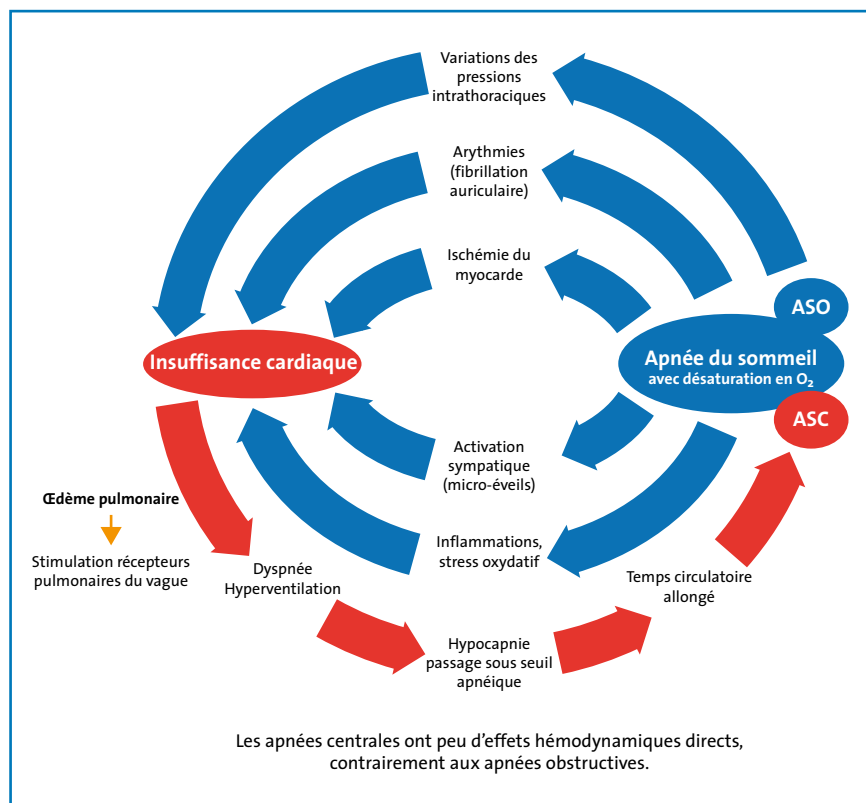


FIG. 2 : Mécanismes physiopathologiques des troubles respiratoires du sommeil dans l'insuffisance cardiaque.

participant à l'activation du système nerveux sympathique et à la genèse des arythmies, et sont associés à un plus mauvais pronostic au cours de l'insuffisance cardiaque, leur physiopathologie, leurs conséquences hémodynamiques, leur diagnostic et leurs traitements sont fondamentalement différents.

Au cours des apnées du sommeil obstructives (ASO), le cœur est victime de l'anomalie respiratoire secondaire à l'obstruction des voies aériennes supérieures due au relâchement musculaire pendant le sommeil, aggravé par l'inflation hydrosodée des tissus interstitiels (**fig. 2**). Ce type d'apnée prédomine, dans les formes les moins sévères de l'insuffisance cardiaque, aux stades 1 et 2 de la NYHA, plus souvent secondaires aux pathologies générant l'insuffisance cardiaque, comme l'HTA, l'obésité, la maladie coronarienne, qu'à cette dernière elle-même. Les conséquences hémodynamiques des ASO sont particulièrement délétères pour un cœur insuffisant. En effet, l'augmentation de la postcharge ventriculaire gauche, secondaire à la majoration de la pression transmurale ventriculaire induite par l'augmentation de la précharge ventriculaire droite (secondaire à la majoration du retour veineux lié à la diminution de la pression intrathoracique, conséquence de l'effort inspiratoire à glotte fermée), et de la postcharge ventriculaire droite (induite par la vasoconstriction artérielle pulmonaire secondaire à l'hypoxie générée par l'apnée), associée à une diminution de la précharge ventriculaire gauche secondaire à la vasoconstriction pulmonaire, peuvent induire une baisse du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque (**fig. 3**).

Le diagnostic des ASO reste clinique, plus basé sur l'interrogatoire du conjoint, qui décrit des ronflements et des apnées, que sur les plaintes du patient, l'endormissement diurne étant réduit par l'intense stimulation du système nerveux sympathique au cours de l'insuffisance

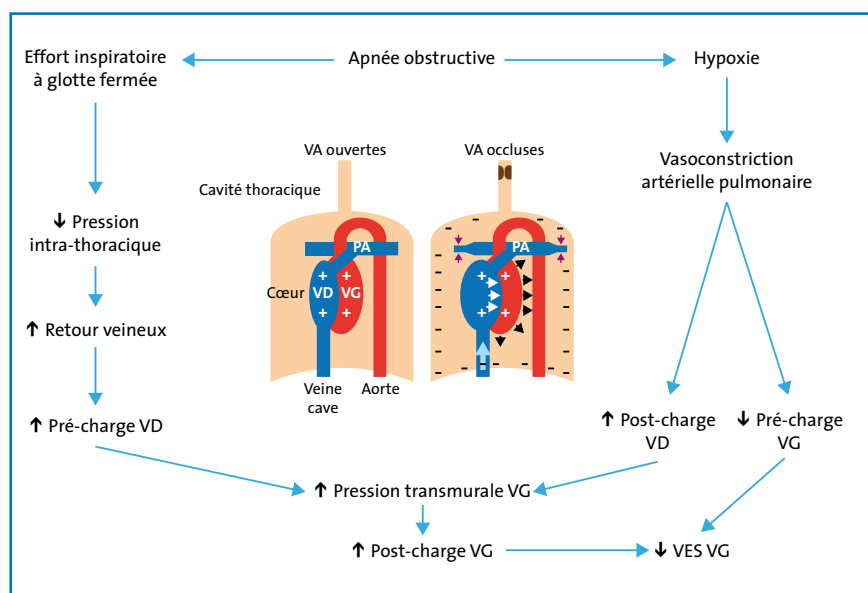


FIG. 3 : Conséquences hémodynamiques des apnées du sommeil obstructives. VA : voies aériennes.

cardiaque et l'asthénie trop facilement rapportée à cette dernière. Une polygraphie ventilatoire confirmera le diagnostic et appréciera la sévérité sur le nombre d'épisodes d'apnée/hypopnée et l'intensité des désaturations. Son traitement n'a rien de spécifique, reposant sur la ventilation en pression positive, qui doit cependant être à pression fixe et non autopilotée pour éviter les fortes pressions aux conséquences hémodynamiques délétères. La prise en charge diagnostique et thérapeutique des ASO améliore le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Celles-ci constituent ainsi un facteur pronostique au cours de l'insuffisance cardiaque.

Au cours des apnées du sommeil centrales (ASC) (**fig. 2**), le cœur insuffisant est coupable, à l'origine de l'anomalie respiratoire, la stase pulmonaire favorisée en décubitus par l'augmentation de la volémie liée à la majoration du retour veineux étant à l'origine d'une hyperventilation qui engendre une hypocapnie. Or, cette dernière, si elle devient inférieure au seuil respiratoire, va être à l'origine d'une apnée, l'augmentation de la capnie favorisant alors la reprise de la respi-

ration, qui prend l'allure de la classique respiration oscillante de Cheyne-Stokes. Ce type d'apnée, spécifique de l'insuffisance cardiaque, prédomine dans les formes les plus sévères de la maladie, aux stades 3 et 4 de la NYHA. Elle n'a pas de conséquences hémodynamiques délétères, voire améliore les conditions du fonctionnement cardiaque. Son diagnostic clinique est difficile puisqu'elle n'est pas associée à un ronflement et les scores d'endormissement, comme celui d'Epworth, sont impuissants à la dépister. Seule la réalisation d'un examen polygraphique à titre systématique permettrait de la détecter, mais une telle démarche n'est pas recommandée. Son traitement repose avant tout sur celui de l'insuffisance cardiaque avec une optimisation du schéma médicamenteux et une stimulation multisite si elle est indiquée. En effet, la ventilation en pression positive n'a pas amélioré son pronostic au cours de l'essai CANPAP, étant même associée en début de traitement à une tendance délétère. Seule une analyse *post-hoc* réalisée sur un petit nombre de patients a suggéré un effet bénéfique chez les patients dont l'apnée est bien contrôlée.

Quant à la ventilation auto-asservie, dont l'aide respiratoire varie selon les cycles de la respiration de Cheyne-Stokes, alors qu'elle avait amélioré, dans de petites séries, la fraction d'éjection comme les taux des peptides natriurétiques et des catécholamines, elle s'est révélée délétère au cours de l'étude SERVE-HF. Dans cet essai, qui a inclus 1 325 patients, la ventilation auto-asservie augmente la mortalité, aggrave les symptômes et diminue les capacités d'effort. Ce résultat inattendu reste encore mal expliqué, mais il pourrait être lié aux conséquences hémodynamiques négatives de ce type de ventilation, qui aggrave les conditions de charge ventriculaire pouvant aboutir à une diminution du débit cardiaque. Ainsi, les ASC sont un marqueur de risque et non un facteur de risque au cours de l'insuffisance cardiaque.

En pratique, la conduite à tenir dépendra du type d'apnée prédominante, les apnées étant souvent mixtes chez un même patient. En cas d'ASO prédominante, une ventilation en pression positive sera mise en place, en débutant de préférence en milieu hospitalier et en limitant le niveau de pression. En cas d'ASC prédominante, une ventilation auto-asservie est contre-indiquée s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, l'indication d'une oxygénothérapie nocturne ou d'une ventilation en pression positive se faisant au cas par cas.

Quant à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, qui reste un important champ d'investigation, elle est le plus souvent associée à une ASO qui devra alors être traitée.

Bibliographie

1. COWIE MR, WOHRLE H, WEGSCHEIDER K *et al.* Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2015;373:1095-1105.

Télésurveillance “embarquée” des insuffisants cardiaques : des résultats divergents

D'après les communications des Drs Rémi Sabatier (Caen), Steffen Sonntag (Grünwald, Allemagne) et du Pr Patrick Jourdain (Pontoise).

Les techniques de télésurveillance “embarquée” chez les patients insuffisants cardiaques, en permettant une optimisation régulière de leur traitement grâce à la connaissance journalière, voire continue, de leur statut volémique, pourraient constituer une nouvelle étape de la prise en charge de cette maladie. La congestion pulmonaire, secondaire à l'accumulation des fluides, précède, en effet, de plusieurs jours l'apparition des signes cliniques.

La mesure directe des pressions artérielles pulmonaires (PAP), chez des patients demeurant en stade 3 de la NYHA malgré un traitement optimal, à l'aide d'un biosenseur implanté dans une artère pulmonaire inférieure permettant le suivi quotidien de leur PAP, s'est révélée utile au cours de l'étude CHAMPION [1] (**fig. 4**). Ce dispositif transmet en temps réel ses informations à un relais extérieur situé au domicile du patient qui, à son tour, transmet ces données au clinicien. La transmission entre le biosenseur et le relais s'opère par

radiofréquences, lesquelles fournissent aussi de l'énergie au capteur ; aucune batterie interne n'est donc nécessaire.

Chez les 550 patients de l'étude, grâce à un protocole thérapeutique comportant, chez les sujets non traités par anticoagulants, une double antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel pendant 1 mois puis aspirine seule, aucun infarctus ou embolie pulmonaire secondaire au senseur n'est survenu pendant un suivi moyen de 15 mois. Les résultats initiaux, retrouvant une diminution significative de 39 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients télésuivis – diminution indépendante de la valeur de la fraction d'éjection qui était ≥ 40 % chez 22 % des patients inclus – ont été confirmés par l'analyse complémentaire présentée à l'ACC. Celle-ci a porté sur les 337 patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et traités par IEC/ARA2 et bêtabloquants à l'inclusion. Chez ces derniers, l'analyse des données hémodynamiques, au

moins une fois par semaine, révèle des augmentations significatives des doses de diurétiques de l'anse et des dérivés nitrés, des IEC/ARA2 et des bêtabloquants et permet, par rapport au groupe contrôle, une diminution significative de 49 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de 50 % de la mortalité totale en analyse multivariée.

La mesure de la bio-impédance pulmonaire, en Ohms, est inversement corrélée à l'état des fluides intrathoraciques et diminue en cas d'œdème pulmonaire. Son approche, par la mesure de la bio-impédance thoracique à l'aide de capteurs externes, pourrait être intéressante dans le suivi précoce après décompensation pour optimiser la prise en charge de la rétention sodée résiduelle, mais elle doit encore être améliorée. L'intérêt de son suivi, à l'aide de capteurs internes inclus dans les boîtiers de défibrillateur avec ou sans resynchronisation, a été testé dans l'étude OptiLink-HF [2], des travaux antérieurs ayant démontré une sensibilité et une valeur prédictive positive de 60 % dans la détection d'une insuffisance cardiaque clinique. Pour cela, 1002 patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ($FE \leq 35$ %), en stades 2 à 3 de la NYHA, traités de manière optimale et dont 64 % avaient été hospitalisés pour décompensation dans l'année précédente, ont été randomisés en deux groupes : télésuivi grâce à un logiciel spécifique ou contrôle. La surveillance pendant 18 mois n'a entraîné aucun bénéfice dans tous les sous-groupes prédéfinis, que ce soit sur le critère primaire (décès toutes causes et hospitalisations cardiovasculaires) ou sur les critères secondaires.

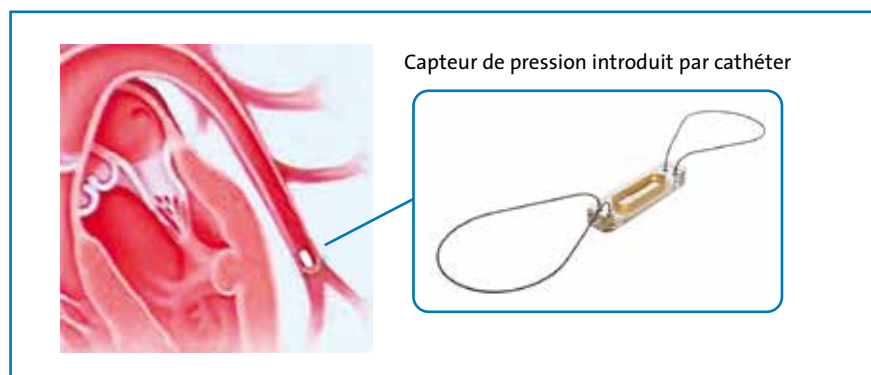


FIG. 4 : Biosenseur utilisé dans l'étude CHAMPION.

Cet échec, après celui de l'étude DOT-HF, au cours de laquelle la surveillance de la bio-impédance pulmonaire avait été associée à une augmentation des décès et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, souligne les problèmes plus généraux de la télésurveillance au cours de l'insuffisance cardiaque. Le premier est de trouver un outil fiable, fonctionnant chez l'ensemble des patients, ce qui n'était pas le cas dans OptiLink-HF où seulement 76 % des alertes étaient transmises avec succès au centre implanteur. Le deuxième est que cet outil soit simple et robuste, ce qui n'était pas le cas non plus, puisqu'en cas d'alerte, il fallait vérifier sa réalité en interrogeant le patient grâce à un questionnaire spécifique portant sur les caractéristiques cliniques, les circonstances de survenue, la prise de poids > 2 kg, les modifications du traitement... Or ce contact n'était en fait effectué que chez 56 % des patients ayant dépassé le seuil d'alerte de la bio-impédance. Le troisième, enfin, est de fournir, en cas

d'alerte vérifiée, une réponse rapide et efficace, ce qui n'était encore pas le cas dans cette étude puisqu'une action médicale n'a été réalisée que chez 30 % des patients ayant présenté une alerte, le traitement n'étant finalement modifié que chez 26 % d'entre eux. Cela permet de souligner l'importance de l'effecteur et la nécessité d'inclure la télésurveillance dans le parcours de soins habituel du patient au cours duquel le médecin généraliste joue un rôle central.

Ainsi, la mesure de la PAP semble plus efficace que celle de la bio-impédance pulmonaire, qui est un marqueur indirect et relativement tardif de la congestion. En télé-médecine, les résultats dépendent, d'une part, de la qualité du paramètre surveillé et, d'autre part, du nombre d'actions corrélées consécutives aux alertes, la motivation des patients comme des professionnels de santé étant indispensable. Le rapport bénéfice/risque, très en faveur du suivi de la PAP chez les patients insuffisants cardiaques, doit maintenant

conduire à comparer cette technique aux autres modalités moins invasives de télésurveillance dans cette maladie, afin de déterminer les paramètres les plus simples et les plus efficaces à suivre pour prévenir les décompensations. Les résultats des essais OSICAT et PIMPS, pour lesquels est réalisée une télésurveillance du poids et des symptômes, sont donc très attendus.

Bibliographie :

1. ABRAHAM WT, ADAMSON PB, BOURGE RC *et al.* Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2011;377:658-666.
2. BRACHMANN J, BÖHM M, RYBAK K *et al.* OptiLink HF study executive board and investigators. Fluid status monitoring with a wireless network to reduce cardiovascular-related hospitalizations and mortality in heart failure: rationale and design of the OptiLink HF study (Optimization of Heart Failure Management using OptiVol Fluid Status Monitoring and CareLink). *Eur J Heart Fail*, 2011;13:796-804.

Le remodelage ventriculaire gauche : comment s'y opposer en 2015 ?

D'après la communication du Pr Michel Galinier (Toulouse).

Le remodelage ventriculaire constitue l'étape intermédiaire entre le processus d'agression myocardique et l'insuffisance cardiaque. C'est donc une cible thérapeutique de choix, comme en témoigne le nombre important d'études qui lui ont été consacrées à l'ESC 2015.

L'étude PREDICT a eu pour but de définir les paramètres morphologiques et fonctionnels permettant de prédire le remodelage ventriculaire gauche (VG). Elle a inclus 647 patients coronariens, avec ou sans antécédent d'infarctus du

myocarde – donc une population hétérogène – chez lesquels ont été réalisées systématiquement une échocardiographie-Doppler et, chez la majorité d'entre eux, une IRM cardiaque, une scintigraphie myocardique et une exploration cardiopulmonaire à l'effort. Le remodelage VG a été défini par une augmentation supérieure à 35 mL du volume VG ou à 35 % du volume de base. Après un suivi moyen de 2 ans, le meilleur facteur prédictif a été le volume télédiastolique VG initial mesuré par IRM, qu'il ait existé ou non un antécédent d'infarctus. Pour les patients présentant, à l'état de

base, un "petit" ventricule gauche avec un volume télédiastolique < 145 mL, la masse VG était également prédictive du remodelage. L'IRM représente ainsi l'examen de référence pour les nouvelles études sur le remodelage.

L'étude CIRCUS [1] a évalué l'intérêt de la ciclosporine, qui bloque un pore de transition impliqué dans les mouvements calciques cardiomyocytaires pour s'opposer aux lésions de reperfusion participant aux dégâts myocardiques de l'infarctus du myocarde, sources du remodelage à venir. Basé sur une

étude de preuve de concept qui s'était révélée favorable, cet essai randomisé et en double aveugle a mesuré, chez 970 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, les effets d'une injection unique IV de ciclosporine réalisée immédiatement lors d'une angioplastie primaire, avec réalisation d'une échocardiographie dans les suites immédiates de l'angioplastie, puis un an plus tard. Aucun effet sur le remodelage VG, critère primaire de l'étude, n'a été observé, répondant logiquement à l'absence d'effet sur la taille de l'infarctus. De même, aucun effet n'a été retrouvé sur les paramètres cliniques : décès, survenue d'une insuffisance cardiaque durant l'hospitalisation initiale ou au cours du suivi.

L'étude ALBATROSS [2] a évalué l'intérêt d'un blocage précoce des effets de l'aldostérone au cours de l'infarctus du myocarde, cette hormone étant à l'origine de nombreux effets délétères liés notamment à la fibrose myocardique. Cette étude est basée sur les résultats favorables de deux études antérieures : – l'essai EPHEsus avait démontré le bénéfice de l'éplérénone en post-infarctus du myocarde compliqué, en phase aiguë d'insuffisance cardiaque associée à une altération de la fonction systolique définie par une fraction d'éjection $\leq 40\%$, à condition que cet antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes soit introduit précocement, soit dans les 7 premiers jours suivant l'infarctus ; – l'essai REMINDER, réalisé également avec l'éplérénone, testait l'effet de son introduction précoce chez un faible nombre de patients présentant un infarctus sur un critère composite, n'ayant pas la puissance pour démontrer une diminution du nombre de décès. 1 616 patients, indemnes d'antécédent d'insuffisance cardiaque, présentant un infarctus avec ou sans sus-décalage du segment ST, ont été randomisés pour recevoir ou non en ouvert une injection IV de 200 mg de canrénoate de potassium puis 25 mg/j de spironolactone.

Aucune différence significative n'a été observée sur le critère primaire composite comportant les décès, les arrêts cardiaques ressuscités, la survenue d'une insuffisance cardiaque, d'une arythmie ventriculaire ou d'une récurrence d'infarctus, avec cependant une tendance à la diminution de la mortalité (-35%). En analyse en sous-groupes, est retrouvée une diminution significative de 80 % de la mortalité chez les patients qui présentaient un infarctus avec sus-décalage du segment ST (ils étaient majoritaires). Une augmentation significative du risque d'hyperkaliémie a été retrouvée, comme dans toutes les études portant sur les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM), justifiant une surveillance biologique rigoureuse. Ainsi, l'étude des effets des ARM mériterait d'être renouvelée uniquement chez les patients présentant un infarctus avec sus-décalage du segment ST pour confirmer cette hypothèse, le bénéfice des ARM semblant dépendre de l'importance du dégât myocardique. S'il est difficile d'envisager une nouvelle étude réalisée avec des fonds publics comme celle-ci, elle pourrait être réalisée avec la finérénone qui, dans l'étude ARTS-HF [3], semble, à la dose de 10 mg, plus efficace et mieux tolérée que l'éplérénone, ce nouvel ARM non stéroïdien possédant une plus grande sélectivité des récepteurs minéralocorticoïdes que la spironolactone et une meilleure affinité pour ces récepteurs que l'éplérénone.

L'étude PRompT a évalué les effets d'une stimulation électrique de la zone péri-infarctus par un stimulateur multisite pour prévenir le remodelage VG. Aucun effet sur le remodelage ou les paramètres cliniques n'a été retrouvé, démontrant l'absence d'intérêt du concept.

L'étude PRESERVATION I a testé l'intérêt de l'injection intracoronaire d'alginate en post-infarctus du myocarde. Il s'agit d'un gel biologiquement et immunologiquement inerte qui se transforme,

en présence de Ca^{++} libre, en un hydrogel flexible censé remplacer la matrice extracellulaire dégradée dans les suites d'une nécrose, apportant ainsi un support mécanique transitoire. Après randomisation, 303 patients, ayant présenté dans leur immense majorité (93 %) un infarctus antérieur et traités par angioplastie primaire avec une fraction d'éjection moyenne de 34 %, ont reçu, 2 à 5 jours après l'angioplastie, une injection intracoronaire soit de 4 mL d'alginate ($n = 201$), soit de sérum salé ($n = 102$). Aucune modification du critère primaire – la modification du volume télé-diastolique VG à 6 mois – ou des critères secondaires – comportant performance à l'effort et premier événement cardiovasculaire – n'a été observée. Ainsi, malgré sa bonne tolérance, l'injection intracoronaire d'alginate n'a aucun effet sur la prévention du remodelage.

Les surcharges ventriculaires hémodynamiques constituent, à côté de l'infarctus, la deuxième grande cause de remodelage VG. Une étude observationnelle, non randomisée, suggère que, chez les patients présentant un rétrécissement aortique (dont la majorité sont hypertendus), l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine, IEC ou ARA2, est associée à une diminution de la mortalité, probablement grâce à un effet anti-remodelage. Dans l'avenir, le LCZ696 qui associe un ARA2 (le valsartan) et un inhibiteur de la néprilysine, enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques (le sacubitril), mériterait d'être évalué dans ce cadre.

L'activité physique d'endurance à faible intensité possède également des effets anti-remodelage. Chez 308 patients présentant une fibrillation atriale paroxystique et un IMC > 27 , sa pratique régulière est associée à une diminution du volume télé-diastolique VG et de la taille de l'oreillette gauche, ainsi qu'à une diminution de la récurrence des épisodes de fibrillation atriale sur des enregistrements Holter de 7 jours. Les effets

de l'augmentation de l'activité physique et de la perte de poids apparaissent additifs dans cette étude.

Au total donc, en 2015, les mesures hygiéno-diététiques et le blocage des systèmes neuro-hormonaux – rénine-angiotensine par les IEC ou les ARA2, sympathique par les bêtabloquants – restent la base de la lutte contre le remo-

delage ventriculaire gauche et donc de la prévention de l'insuffisance cardiaque.

Bibliographie:

1. MEWTON N, CUNG TT, MOREL O *et al.* Rationale and design of the Cyclosporine to ImpRove Clinical Outcome in ST-elevation myocardial infarction patients (the CIRCUS trial). *Am Heart J*, 2015;169:758-766.

2. BEYGUI F, VICAUT E, ECOLLAN P *et al.* Rationale for an early aldosterone blockade in acute myocardial infarction and design of the ALBATROSS trial. *Am Heart J*, 2010;160:642-648.

3. PITT B, ANKER SD, BÖHM M *et al.* Rationale and design of Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*, 2015;17:224-232.

Les médicaments de l'insuffisance cardiaque : des essais thérapeutiques aux recommandations

D'après la communication du Pr Michel Komajda (Paris).

La conférence du Pr M. Komajda, qui a participé ou conduit de nombreux essais thérapeutiques, a permis de faire le point sur le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque, à l'aube d'une évolution thérapeutique majeure avec l'apport du LCZ696.

Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (ICFEA), les médicaments inhibant l'activation des systèmes neuro-hormonaux, sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone, possèdent un quadruple effet favorable sur les symptômes, la fréquence des hospitalisations, la mortalité et le remodelage ventriculaire gauche, de nombreux essais cliniques positifs ayant abouti à de solides recommandations de classe I et de niveau A [1]. Ces avancées thérapeutiques ont ainsi permis, en l'espace de 25 ans, de diviser par plus de deux le taux de mortalité de l'ICFEA. *A contrario*, le traitement de l'insuffisance à fraction d'éjection préservée (ICFEP), qui intéresse, du fait du vieillissement de la population, un insuffisant cardiaque sur deux, demeure empirique, les essais

ayant porté spécifiquement sur ce syndrome s'étant révélés négatifs, conduisant à des recommandations largement spéculatives de classe IIa et de niveau C.

1. Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée

Le traitement de l'ICFEA chez les patients symptomatiques, en classe II à IV de la NYHA, repose sur un tryptique comprenant inhibiteurs de l'enzyme de conversion – ou, en cas d'intolérance, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 – bêtabloquants et antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, associé en cas de symptômes persistants à un diurétique proximal (*tableau I, fig. 5*).

>>> **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** ont, les premiers, fait la preuve de leur efficacité grâce aux essais CONSENSUS, puis V-HeFT II et SOLVD. Ils doivent être systématiquement utilisés chez les patients présentant une fraction d'éjection $\leq 40\%$, qu'ils soient symptomatiques ou non (recommandations I, niveau A). Ils réduisent les hospi-

talisations pour insuffisance cardiaque, allongent la durée de vie et améliorent la fonction ventriculaire gauche en luttant contre le remodelage. Ils doivent être initiés à faible dose, puis leur posologie est progressivement augmentée par paliers de 15 jours tant que la pression artérielle systolique demeure supérieure à 90 mmHg en l'absence d'hypotension orthostatique. Chez les patients hospitalisés pour décompensation, un IEC doit être prescrit avant la sortie. Un contrôle de la créatininémie et du ionogramme seront réalisés une à deux semaines après le début du traitement, puis après chaque augmentation de dose. Une élévation de la créatininémie est fréquente lors de leur initiation, secondaire à la levée de la vasoconstriction des artérioles efférentes des glomérules. Elle peut être respectée si elle ne dépasse pas 30 % de la valeur initiale et si la kaliémie demeure inférieure à 5,5 mmol/L. La dose cible est la posologie maximale tolérée la plus proche possible de celle utilisée dans les essais thérapeutiques (*tableau II*). En cas d'insuffisance rénale, leur dose d'entretien sera adaptée au débit de filtration glomérulaire

Patients	Tous patients				Rythme sinusal	Fibrillation atriale	
Classes thérapeutiques	IEC (ARA2 en cas d'intolérance)	β-bloquants	Antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes*	Diurétiques	Ivabradine**	Digoxine***	AVK/Anti-Xa/Anti-IIa
NYHA I	+	+ Si post-IDM	+ Si post-IDM	-	-	+	+
NYHA II	+	+	+	+ Si rétention hydrosodée	+	+	+
NYHA III	+	+	+	+	+	+	+
NYHA IV	+	+	+	+	+	+	+

* Si DFG ≥ 30 mL/kg/min et $K^+ \geq 5$ mmol/L.
** Si FC ≥ 70 batt./min sous bêtabloquants ou si bêtabloquants contre-indiqués.
*** Si FC ≥ 80 batt./min au repos ou ≥ 110 batt./min pour un effort sous-maximal sous bêtabloquants.

TABEAU I : Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie concernant le traitement médical de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, d'après [1].

	Dose initiale (mg)		Dose cible (mg)	
IEC				
Captopril	6,25	3 fois par jour	50-100	3 fois par jour
Énalapril	2,5	2 fois par jour	10-20	2 fois par jour
Lisinopril	2,5-5	1 fois par jour	20-35	1 fois par jour
Ramipril	2,5	1 fois par jour	5	2 fois par jour
Trandolapril	0,5	1 fois par jour	4	1 fois par jour
ARA2				
Candésartan	4 ou 8	1 fois par jour	32	1 fois par jour
Valsartan	40	2 fois par jour	160	2 fois par jour
ARM				
Spironolactone	25	1 fois par jour	25-50	1 fois par jour
Éplérénone	25	1 fois par jour	50	1 fois par jour
Bêtabloquants				
Bisoprolol	1,25	1 fois par jour	10	1 fois par jour
Carvédilol	3,125	2 fois par jour	25-50	2 fois par jour
Néбиволol	1,25	1 fois par jour	10	1 fois par jour
Métoprolol	23,75	1 fois par jour	190	1 fois par jour

TABEAU II : Doses usuelles des traitements à visée neuro-hormonale au cours de l'insuffisance cardiaque.

(DFG), diminuée de moitié si < 30 mL/min. Les IEC ne sont contre-indiqués que chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min) ou une sténose bilatérale des artères rénales.

>>> Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), qui n'ont pas fait mieux que les IEC au cours de

l'essai ELITE-II, ont une place limitée, et ne sont recommandés que :

– chez les patients intolérants aux IEC (toux, angioedème) ayant une fraction d'éjection ≤ 40 %, grâce aux résultats positifs de l'essai CHARM-Alternative, en association aux bêtabloquants et aux antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes pour diminuer le risque de décès et d'hospitalisation pour insuffi-

sance cardiaque (recommandations I, niveau A) ;

– chez les patients demeurant symptomatiques malgré un traitement par IEC et bêtabloquants, avec une fraction d'éjection ≤ 40 %, grâce aux résultats favorables des essais Val-HeFT et CHARM-Added, et ne pouvant tolérer les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes pour diminuer le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (recommandations I, niveau A).

Quand ils sont utilisés chez un patient intolérant aux IEC, les ARA2 doivent être administrés selon les mêmes règles de prescription que les IEC, en débutant à faible dose et en ciblant les posologies élevées qui ont été validées (**tableau II**). En effet, comme les IEC, leurs bénéfices sur la morbidité, notamment la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, est dose-dépendante. En cas d'association aux IEC, ils ne peuvent être utilisés qu'en l'absence d'insuffisance rénale sévère (DFG ≥ 30 mL/min) et d'hyperkaliémie ($K^+ < 5$ mmol/L) chez un patient ne recevant pas d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, sous surveillance stricte de la créatininémie et de la kaliémie.

>>> Les bêtabloquants, qui étaient autrefois contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque, ont fait la preuve de

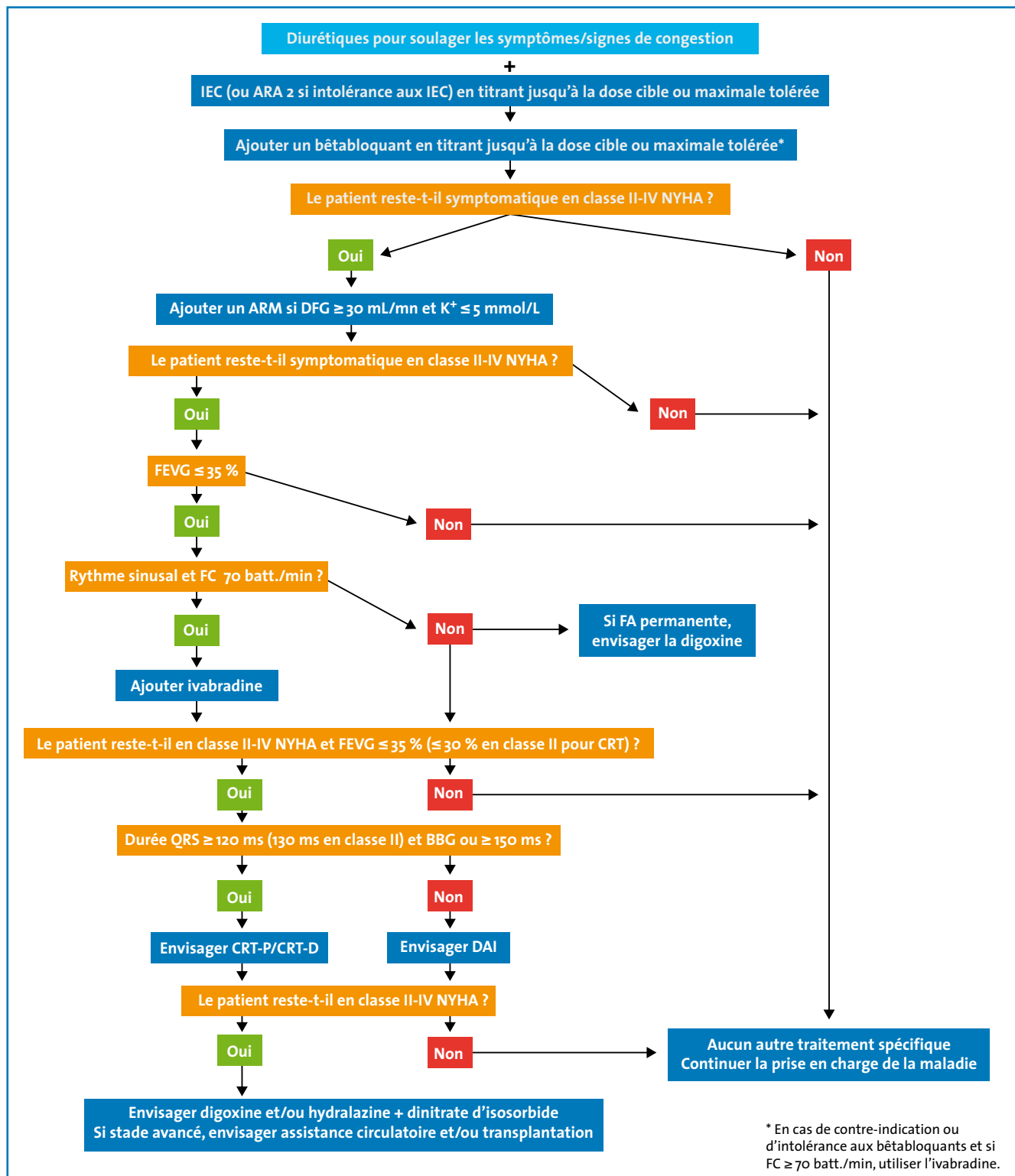


FIG. 5 : Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, d'après [1].

leur efficacité grâce au programme de développement du carvedilol et des essais CIBIS II, MERIT-HF et SENIORS. Ils doivent être systématiquement associés aux IEC en l'absence de contre-indication chez tous les insuffisants cardiaques symptomatiques et/ou avec une fraction d'éjection $\leq 40\%$ (recommandations I, niveau A). Ils réduisent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, prolongent la durée de vie, en diminuant notamment le risque de mort subite, et améliorent la fonction ventriculaire gauche, entraînant même un phénomène de remodelage inverse. Ils devront être initiés à faible posologie, après disparition des signes de surcharge hydrosodée (sous IEC), chez un patient dont la pression artérielle systolique est ≥ 90 mmHg et la fréquence cardiaque ≥ 50 bat/min. L'ordre d'introduction des IEC et des bêtabloquants repose cependant plus sur l'histoire que sur une logique thérapeutique, puisque les résultats de l'étude CIBIS III ont montré une efficacité comparable, que le traitement soit initié par les IEC ou par les bêtabloquants. Chez un patient hospitalisé pour décompensation, un traitement bêtabloquant doit être débuté avant sa sortie, chaque fois que cela est possible. Ce sont les quatre molécules ayant démontré leur efficacité au cours de l'insuffisance cardiaque qui doivent être utilisées : bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou nébivolol. L'initiation du traitement, qui peut être réalisée en ambulatoire, se fait à la posologie la plus faible possible, puis la dose sera augmentée progressivement, par palier de 2 à 4 semaines, en l'absence d'aggravation des signes d'insuffisance cardiaque, d'hypotension symptomatique ou de bradycardie < 50 bat/min. En l'absence de ces problèmes, la dose cible est la posologie maximale tolérée la plus proche possible de celle des essais thérapeutiques (**tableau II**). En cas de survenue d'une décompensation cardiaque aiguë sous bêtabloquants, en l'absence de choc cardiogénique, ceux-ci peuvent être poursuivis, en diminuant éventuel-

lement temporairement leur posologie et en augmentant la dose de diurétiques.

>>> **Les diurétiques proximaux**, qui n'ont pas fait l'objet d'essais thérapeutiques étudiant leurs effets sur la morbi-mortalité, sont recommandés chez les insuffisants cardiaques avec des symptômes ou des signes cliniques de congestion (recommandations I, niveau B) afin d'améliorer les symptômes. Si, initialement, les diurétiques thiazidiques peuvent suffire, très rapidement les diurétiques de l'anse, dont l'action salidiurétique est plus puissante, s'imposent, notamment en cas d'altération de la fonction rénale avec un DFG < 30 mL/min. Dans les formes les plus sévères, en cas de résistance aux diurétiques, une association de diurétiques de l'anse et de thiazidiques à faible dose peut être bénéfique car synergique, sous surveillance biologique stricte.

>>> **Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM)**, qui ont démontré leur efficacité au cours des essais RALES et EMPHASIS-HF, sont recommandés chez tous les patients demeurant symptomatiques en classes II à IV de la NYHA, avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$ malgré un traitement par IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance) et bêtabloquants pour diminuer le risque de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (recommandations I, niveau A). Du fait du risque d'hyperkaliémie que fait courir leur association avec les IEC ou les ARA2, les ARM doivent être réservés aux patients ne présentant pas d'insuffisance rénale sévère, dont le DFG est ≥ 30 mL/min et dont la kaliémie de base est ≤ 5 mmol/L. Si le DFG estimé est ≥ 60 mL/min, ils doivent être initiés à la posologie de 25 mg/j chez les patients hospitalisés pour décompensation avant la sortie de l'hôpital, et leur posologie peut être doublée après un mois de traitement si les symptômes persistent et la kaliémie est ≤ 5 mmol/L. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, avec un DFG compris

entre 30 et 60 mL/min, ces posologies doivent être diminuées de moitié. Chez tous les patients, une surveillance régulière de la kaliémie et de la créatininémie s'impose, et l'emploi de suppléments potassiques est contre-indiqué.

Chez les patients demeurant symptomatiques malgré la quadrithérapie IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance), bêtabloquants, ARM et diurétiques, une nouvelle étape du traitement conduit à s'interroger sur le contrôle optimal de la fréquence cardiaque, avec un choix thérapeutique dépendant du rythme cardiaque, sinusal ou en fibrillation atriale (**fig. 5**).

>>> **Livabradine**, agent bradycardisant pur, antagonisant des canaux If, a fait ses preuves au cours de l'essai SHIFT et est indiquée :

- chez les patients en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 70 batt./min (75 en France) malgré un traitement par une dose maximale tolérée de bêtabloquants, avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$, demeurant symptomatiques en stades II à IV malgré un traitement par IEC (ou ARA2) et ARM, pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (recommandations IIa, niveau B) ;
- chez les patients en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 70 batt./min ne pouvant tolérer les bêtabloquants, avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$, traités par IEC (ou ARA2) et ARM pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (recommandations IIb, niveau C).

Elle est initiée à la posologie de 5 mg $\times$ 2/j et augmentée secondairement à 7,5 mg $\times$ 2/j si la fréquence cardiaque n'est pas contrôlée, une valeur de 60 batt./min semble optimale. En cas de survenue d'une fibrillation atriale, l'ivabradine doit être arrêtée.

>>> **La digoxine**, autre agent chronotrope négatif, ayant démontré son effi-

cacité partielle au cours de l'essai DIG, peut être utilisée :

- chez les patients en rythme sinusal ne pouvant tolérer les bêtabloquants, avec une fraction d'éjection < 45 %, traités par IEC (ou ARA2) et ARM, pour diminuer le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (recommandations IIb, niveau B). L'ivabradine est ici une alternative chez les patients dont la fréquence cardiaque est ≥ 70 batt./min ;
- chez les patients en rythme sinusal tolérant les bêtabloquants avec une fraction d'éjection ≤ 45 %, traités par IEC (ou ARA2) et ARM, demeurant symptomatiques en stades II à IV, pour diminuer le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (recommandations IIb, niveau B) ;
- chez les patients en fibrillation atriale avec une fraction d'éjection ≤ 45 % : en première intention chez les patients ne tolérant pas les bêtabloquants (recommandations I, niveau B) ; en deuxième intention en association aux bêtabloquants en cas de réponse incomplète à ces derniers pour ralentir la fréquence ventriculaire (recommandations I, niveau B), qui doit être ramenée au-dessous de 80 batt./min au repos et de 110 batt./min à l'effort sous-maximal lors du test de marche de 6 min.

Sa posologie sera adaptée à la fonction rénale : 0,25 mg/j pour un DFG ≥ 60 mL/min, 0,125 mg/j pour un DFG compris entre 30 et 60 mL/min, 0,0625 mg/j pour un DFG < 30 mL/min. Le taux de digoxine doit se situer entre 0,6 et 1 ng/mL pour rester à distance de la zone toxique.

>>> Les dérivés nitrés, s'ils ont démontré à forte posologie, chez les sujets noirs américains, un bénéfice sur la morbi-mortalité en association avec l'hydralazine au cours de l'étude A-HeFT, ont actuellement une place très limitée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique en France où l'hydralazine n'est pas commercialisée.

>>> Les inotropes positifs sont réservés au traitement du choc cardiogénique. En effet, au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, leur administration par voie orale ou en intraveineuse discontinue a systématiquement été associée à une majoration de la mortalité, que ce soit pour les bêta-stimulants adrénergiques ou les inhibiteurs des phosphodiesterases. Leur mécanisme d'action final – l'augmentation de la teneur calcique intramyocytaire qui majore les processus de contraction – pourrait être à l'origine de ses effets délétères, en favorisant les processus d'apoptose.

>>> Les autres thérapeutiques testées ces dernières années dans le traitement de l'ICFEA ont abouti à des échecs, qu'il s'agisse des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, des anticytokines, des inhibiteurs des récepteurs de l'hormone antidiurétique, ou de l'adénosine et des statines. Alors que l'on aurait pu penser que, sous l'effet du double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système adrénergique, un seuil plancher au-delà duquel il devenait illusoire de vouloir réduire la mortalité était atteint, les résultats de l'étude PARADIGM-HF (montrant que le LCZ696 diminue, par rapport à l'IEC de référence, l'énalapril, la mortalité cardiovasculaire et totale, le risque de mort subite, et la fréquence des réhospitalisations, indépendamment de l'âge) vont conduire à un profond bouleversement du traitement de l'ICFEA (2-5).

Le LCZ696 est une molécule duale possédant une double action :

- d'une part, il comprend le sacubitril, un inhibiteur sélectif de la néprilysine, l'endopeptidase neutre, enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP), permettant ainsi une augmentation des taux endogènes de ces hormones vasodilatrantes (par un effet médié par la voie du GMP cyclique), natriurétiques, antifibrotiques et anti-prolifératives, réduisant l'hypertrophie ventriculaire ;

- d'autre part, il renferme un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, le valsartan, permettant de diminuer le risque d'effets secondaires par rapport à l'omapatrilate, qui agissait comme un IEC et dont le développement avait été interrompu en raison du risque d'angioedème lié à l'inhibition de trois enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine : l'enzyme de conversion, la néprilysine et l'aminopeptidase P. L'association d'un inhibiteur du SRAA aux inhibiteurs de la néprilysine est nécessaire du fait de l'augmentation de l'angiotensine 1 et 2 ainsi que de l'endothéline qu'ils génèrent et qui induiraient un effet vasoconstricteur en cas d'utilisation isolée.

L'essai PARADIGM-HF est le plus grand essai sur le plan numérique réalisé dans l'ICFEA. Pour être inclus, les patients devaient être stables en stades II à III de la NYHA malgré un traitement par IEC (ou ARA2) et bêtabloquants, présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 % et un taux de BNP > 100 pg/mL en cas d'hospitalisation pour décompensation dans les 12 mois précédents ou un BNP > 150 pg/mL dans les autres cas, avec une PAS > 95 mmHg, un DFG > 30 mL/min et une kaliémie < 5,4 mmol/L. À l'issue d'un suivi moyen de 27 mois, les résultats sont sans appel. Par rapport à l'énalapril, le LCZ696 diminue significativement de 20 % le critère primaire du fait d'une réduction de ces deux composants (**fig. 6**), de 20 % pour les décès cardiovasculaires, de 21 % pour la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (**fig. 7**) et de 16 % pour la mortalité totale. Le LCZ696 est globalement bien toléré, seules les hypotensions symptomatiques étant plus fréquentes (14 vs 9,2 %), bien que conduisant exceptionnellement à un arrêt du produit, alors que la toux, une élévation du taux de créatinine > 2,5 g/L ou une hyperkaliémie > 6 mmol/L se sont révélés moins fréquents. Quant aux angioedèmes, ils sont restés exception-

nels, aucun ne compromettant la liberté des voies aériennes.

Les résultats complémentaires récemment publiés portent sur les modes de décès : le LCZ696 réduit significativement aussi bien les morts subites

(– 20 %) que les décès par insuffisance cardiaque terminale (– 21 %), et sur la progression de la maladie chez les patients survivants. Le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est réduit par le LCZ696, qui diminue significativement, par rapport à l'énalapril, de 23 % le

nombre d'hospitalisations globales pour insuffisance cardiaque (et ce dès le 30^e jour après la randomisation), de 16 % le taux d'admission à l'hôpital quelle qu'en soit la cause, de 30 % le nombre de visites pour insuffisance cardiaque aux départements d'urgence et de 18 % le taux d'admission en soins intensifs.

De plus, le LCZ696 réduit significativement de 16 % la nécessité d'une intensification du traitement de l'insuffisance cardiaque, de 31 % le recours aux inotropes intraveineux et de 22 % le taux d'implantation d'un stimulateur multi-site ou d'une assistance circulatoire, ou de réalisation d'une greffe cardiaque.

L'étude des biomarqueurs de stress et de souffrance myocardique éclaire le mécanisme de ces effets favorables du LCZ696, les taux de NT-proBNP et de troponine T étant significativement diminués sous LCZ696 par rapport à l'énalapril, tant à court (4 semaines) qu'à moyen terme (8 mois), alors que logiquement les taux de BNP et de GMP cyclique

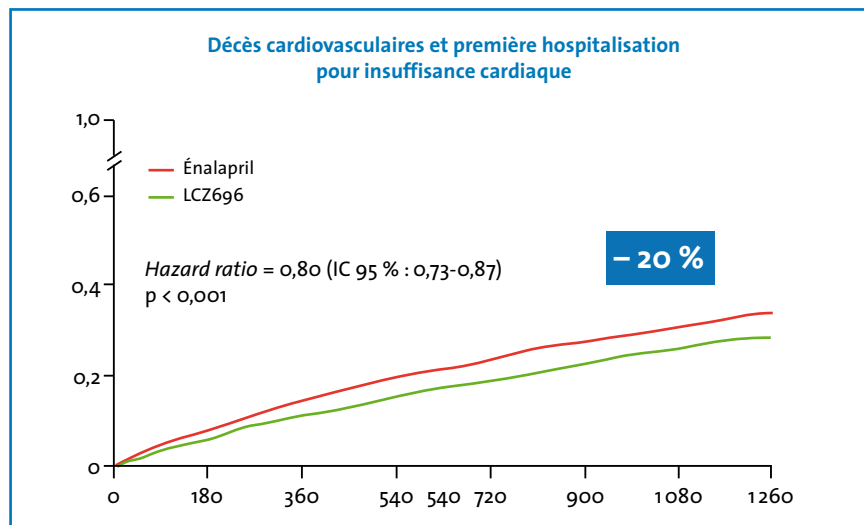


FIG. 6 : Étude PARADIGM-HF : résultats sur le critère primaire.

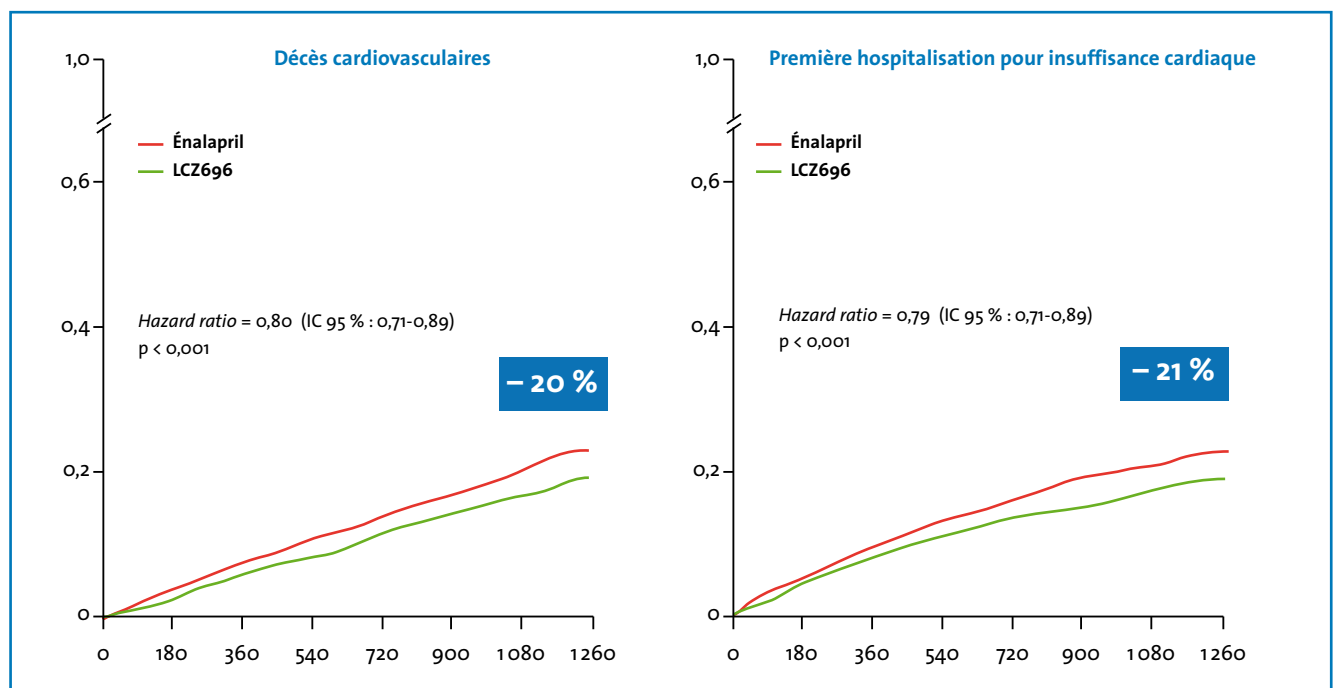


FIG. 7 : Étude PARADIGM-HF : résultats sur les critères secondaires.

urinaire s'élèvent, conformément aux mécanismes d'action du produit.

Ainsi, le LCZ696 diminue, par rapport aux IEC, non seulement le risque de décès, mais également celui d'aggravation de la maladie insuffisance cardiaque, réduisant la nécessité de recourir aux services de soins d'urgence ou de majorer le traitement, effets qui suggèrent une diminution des coûts de prise en charge. Cette action bénéfique apparaît précocement dès le 1^{er} mois, se poursuit au long cours et est indépendante de l'âge.

2. Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Aucun traitement n'ayant à ce jour démontré de bénéfice au cours de l'ICFEP, son traitement demeure empirique, basé sur des concepts physiopathologiques, deux voies étant possibles pour améliorer le remplissage ventriculaire gauche : ralentir la fréquence cardiaque afin d'augmenter la durée du remplissage et améliorer la compliance ventriculaire gauche.

>>> Médicaments chronotropes négatifs : les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque, notamment le vérapamil, ont fait l'objet de quelques petites études démontrant leurs bénéfices uniquement sur l'hémodynamique ventriculaire gauche ou sur l'amélioration des symptômes, en particulier en cas de fréquence cardiaque ≥ 70 batt./min. Quant à l'étude SENIORS, elle a démontré le bénéfice du nébivolol sur la morbi-mortalité des patients insuffisants cardiaques âgés de plus de 70 ans, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection.

>>> Médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone : ils ont logiquement été testés au cours de l'ICFEP du fait du rôle joué par l'angiotensine 2 dans les processus d'hyper-

trophie ventriculaire gauche et de réduction de la relaxation myocardique, ainsi que de la distensibilité ventriculaire et des effets de l'aldostérone sur la fibrose myocardique. Les IEC n'ont pas démontré de bénéfices sur la morbi-mortalité au cours de l'essai PEP-CHF. Les nombreux biais de cette étude (arrêt des traitements, utilisation d'un IEC en ouvert chez près de 40 % des patients...) rendent néanmoins illusoire l'interprétation de ces résultats. Les ARA2, au cours des essais CHARM-Preserved et I-PRESERVE, n'ont pu démontrer de bénéfices sur la morbi-mortalité. Il est ainsi possible qu'à la différence de l'ICFEA, la mortalité au cours de l'ICFEP provienne avant tout de l'étiologie sous-jacente et que le traitement de la dysfonction diastolique améliore essentiellement les symptômes, sans modifier le pronostic vital. Quant aux ARM, ils ne se sont pas révélés davantage efficaces, la spironolactone réduisant uniquement les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sans effet sur la mortalité au cours de l'étude TOPCAT.

L'essai PARAGON-HF, qui est en cours de recrutement, où le LCZ696 est comparé au valsartan, nous informera sur son efficacité dans l'ICFEP. Ses actions vasodilatatrices et natriurétiques, secondaires à la non-dégradation des peptides natriurétiques sous l'effet de l'inhibition de la néprilysine, devraient être bénéfiques au cours de ce syndrome. Car l'ICFEP est autant une maladie vasculaire que cardiaque, comme le suggèrent les résultats de l'essai preuve de concept PARAMOUNT, où a été observée, sous l'effet du LCZ696, une diminution du NT-proBNP.

>>> Les diurétiques proximaux devront être utilisés à la posologie minimale efficace et adaptés au degré d'inflation hydrosodée. En fonction de la sévérité des symptômes et du niveau de la fonction rénale, le choix se portera soit sur les thiazidiques, soit sur les diurétiques de l'anse.

Ainsi, guidé par les recommandations, le traitement médical de l'ICFEA doit être standardisé, en s'efforçant d'obtenir les posologies optimales des IEC (ou des ARA2 en cas d'intolérance) et des bêtabloquants. En cas d'association aux IEC ou aux ARA2 d'un ARM, une surveillance biologique stricte s'impose.

Quant au traitement de l'ICFEP, il diffère finalement peu de celui de l'ICFEA, également basé (même si le niveau de preuve est nettement moindre) sur les bêtabloquants et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Seules la posologie des diurétiques proximaux, en règle inférieure, et l'absence de recours aux digitaliques l'en séparent.

La mise à disposition du LCZ696 va bouleverser ce schéma, notamment s'il se révèle lui aussi positif dans le traitement de l'ICFEP.

Bibliographie

1. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
2. McMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS *et al.* PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004.
3. DESAI AS, McMURRAY JJ, PACKER M *et al.* Effect of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*, 2015;36:1990-1997.
4. PACKER M, McMURRAY JJ, DESAI AS *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*, 2015;131:54-61.
5. JHUND PS, FU M, BAYRAM E *et al.* Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*, 2015;36:2576-2584.

Étiologies des cardiomyopathies dilatées

D'après les communications des Drs Claire Bouleti (Paris), Gilles Millat (Lyon) et Karim Wahbi (Paris).

La définition des cardiomyopathies dilatées (CMD), pathologies caractérisées par une atteinte directe du muscle cardiaque à l'origine d'une dilatation et d'une altération de la contraction du ventricule gauche ou des deux ventricules, reflète l'histoire de cette maladie, qui est passée d'un stade anatomopathologique à un stade moléculaire. Au cours des CMD, l'atteinte structurelle et fonctionnelle du muscle cardiaque apparaît en l'absence d'une maladie coronarienne ou d'une surcharge hémodynamique, qu'elle soit secondaire à une hypertension artérielle, une valvulopathie ou une cardiopathie congénitale, suffisante pour entraîner une altération de la fonction systolique. L'amélioration des connaissances de l'étiopathogénie des CMD a conduit à actualiser la classification des cardiomyopathies dilatées proposée en 1998 par l'Organisation mondiale de la Santé.

L'*American Heart Association* a fait, en 2006, la distinction entre cardiomyopathies primaires et secondaires. Les cardiomyopathies primaires, qu'elles soient génétiques ou non génétiques, quel que soit leur phénotype, sont caractérisées par une atteinte uniquement cardiaque. Les cardiomyopathies secondaires sont celles où l'atteinte du myocarde n'est qu'un des éléments au sein d'une atteinte systémique ou pluriviscérale.

La Société Européenne de Cardiologie a proposé, en 2008, une classification qui sépare les cardiomyopathies, quel qu'en soit le phénotype, en formes familiales et non familiales. Les formes familiales sont d'origine génétique, conséquence d'une atteinte monogénique. Les formes non familiales sporadiques sont d'origine multifactorielle, avec une composante génétique possible, pouvant faire interve-

nir des gènes de susceptibilité ou modificateurs. Ces formes sporadiques incluent notamment les cardiomyopathies dilatées secondaires à une cause inflammatoire, infectieuses ou non, et à une cause toxique ou nutritionnelle, ainsi que les cardiomyopathies du *péri-partum*. En l'absence d'étiologie identifiée, on parle alors de cardiomyopathie idiopathique.

La récente classification MOGES [1] est la plus précise. Cet acronyme précise : pour le M, le phénotype décrivant anomalies structurelles et fonctionnelles (MD correspondant aux CMD); pour le O, l'organe atteint (O_H correspondant à une atteinte cardiaque isolée); pour le G, précisant les modalités de transmission génétique (Gs correspondant aux formes sporadiques); pour le E, l'étiologie (E_G correspondant aux formes génétiques, E_V aux formes virales...); et le S, le statut fonctionnel précisant la classification ACC/AHA en 4 lettres et celle de la NYHA en 4 chiffres. Ainsi, au prix d'une complexité de langage, cette classification permet une standardisation tant du phénotype que du génotype, constituant un outil pour la recherche, mais trouve ses limites dans certaines formes étiologiques non décrites comme les cardiomyopathies rythmiques ou du *post-partum*, démontrant ainsi qu'elle est surtout intéressante pour la génétique.

L'étiopathogénie des CMD est multifactorielle et fait intervenir trois mécanismes principaux – anomalies génétiques, infection, virale notamment, et réaction auto-immunitaire – qui peuvent coexister. Ainsi, dans la classification américaine où les cardiomyopathies peuvent être "héréditaires, acquises ou mixtes", la CMD est classée comme "mixte", soulignant le caractère hétérogène de ces étiologies.

1. Formes familiales

Les formes familiales et monogéniques des cardiomyopathies dilatées sont caractérisées par une grande hétérogénéité tant phénotypique, avec différentes formes cliniques, que génétiques, avec de nombreux gènes et *loci* en cause. Leur fréquence a longtemps été sous-estimée, alors qu'elles représentent environ 30 à 50 % des CMD. Leur physiopathologie fait essentiellement intervenir un déficit de génération de la force myocardique et un déficit de transmission. Différents modes de transmission existent. Les formes autosomiques dominantes prédominent nettement, mais d'autres sont possibles, autosomiques récessives liées à l'X, mitochondriales, non classifiées. Leur pénétrance est variable, incomplète chez l'adulte, l'âge de début de la maladie étant influencé par l'âge du sujet et le sexe, avec un début plus précoce chez l'homme.

Plusieurs formes phénotypiques différentes ont été identifiées. On peut les séparer en deux groupes : les formes isolées et les formes associées à des manifestations extracardiaques, myopathies squelettiques ou maladies syndromiques. Parmi les CMD isolées les plus fréquentes, on distingue : les formes juvéniles de progression rapide, la forme associée à des troubles de la conduction sinusale ou auriculo-ventriculaire, les formes associées à des arythmies supraventriculaires. Ces anomalies précèdent habituellement l'apparition de la CMD. Au sein des CMD associées à une atteinte musculaire squelettique, cette dernière peut être clinique, comme dans les myopathies de Duchenne et de Becker, ou infraclinique et devra alors être recherchée par un dosage répété des CPK plasmatiques.

● *Les CMD à transmission autosomique dominante*

Ce sont les plus fréquentes. Elles représentent plus de 50 % de toutes les formes génétiques. Très peu de mutations sont récurrentes, faisant parler de mutations privées. Elles sont liées à des mutations intéressant plusieurs gènes, notamment du cytosquelette. Une anomalie de transmission de l'énergie produite par le sarcomère/cardiomyocyte pourrait être en cause. Les gènes impliqués codent pour :

- l'actine myocardique, les mutations concernant un domaine situé au niveau de la bande Z du sarcomère intervenant dans la connexion avec le cytosquelette ;
- la desmine, qui est une protéine des filaments intermédiaires qui établit des connexions avec les membranes plasmiques et nucléaires ainsi que le sarcomère au niveau de la bande Z ;
- le delta-sarcoglycane qui, au niveau de la membrane plasmique, intervient dans le lien entre l'actine cytosquelettique et la matrice extracellulaire ;
- la métavinculine, qui est un composant des disques intermédiaires qui établissent des liens entre le sarcomère et la membrane plasmique.

Des mutations des gènes codant pour des protéines du sarcomère ont également été identifiées au cours des CMD. Une anomalie de la production d'énergie par le sarcomère pourrait être en cause. Ces gènes, qui codent pour la chaîne lourde bêta de la myosine, la troponine T ou C, l'alpha-tropomyosine, la titine, sont également impliqués dans la genèse des cardiomyopathies hypertrophiques, mais les mutations sont différentes. Néanmoins, des formes de passage existent, des cardiomyopathies hypertrophiques pouvant évoluer vers une dysfonction systolique.

Des mutations du gène LMNA codant pour les lamines A et C, protéines de la membrane nucléaire, sont retrouvées chez 7,5 % des CMD familiales. Elles

pourraient conduire à une instabilité nucléaire et à une mort cellulaire. La pénétrance est liée à l'âge. Ces mutations se caractérisent par la fréquence des blocs auriculo-ventriculaires, conduisant fréquemment à la mise en place d'un stimulateur cardiaque. Ces anomalies peuvent apparaître avant le début de la CMD et doivent donc être recherchées chez les apparentés pour identifier ceux qui évolueront vers la CMD. Dans certains cas, une myopathie squelettique peut être observée, il s'agit alors de formes frontalières avec la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, maladie musculaire caractérisée par des anomalies de la conduction à l'âge adulte. Le risque de mort subite, notamment par arythmie ventriculaire, est particulièrement élevé en présence d'une mutation du gène LMNA.

● *Les formes à transmission liées à l'X*

Elles sont liées à des mutations dans le gène de la dystrophine, protéine sous-membranaire possédant un rôle structural dans la stabilisation de la membrane plasmique, et fonctionnel dans la transduction de l'énergie produite par le cardiomyocyte, également responsable des myopathies de Duchenne et de Becker. Ces mutations conduisent à la perte de l'intégrité de la membrane plasmique. Si les signes cliniques musculaires sont le plus souvent absents, il existe fréquemment des stigmates biologiques, avec une élévation chronique des CPK plasmatiques qui oriente le diagnostic.

● *Les formes autosomiques récessives*

Elles représenteraient 16 % de toutes les CMD familiales. Les patients atteints développent une CMD de façon plus précoce et le pronostic est plus sombre que dans les formes autosomiques dominantes.

● *La forme mitochondriale*

Elle correspond à 10 % des CMD familiales. La transmission est mitochon-

driale et se fait donc uniquement par voie maternelle, faisant parler de mutation matrilineaire. Le mécanisme retrouvé correspond généralement à de grandes délétions de l'ADN mitochondrial des gènes codant pour la chaîne respiratoire. Ces cytopathies mitochondriales s'intègrent dans une atteinte multisystémique avec anomalies extracardiaques, comme un déficit auditif. Les deux présentations cliniques les plus fréquentes sont le syndrome de Kearns-Sayre (associant CMD, ptosis, anomalie oculomotrice et myopathie compliquée précocement de troubles conductifs) et le syndrome de MELAS (avec surdité, diabète de type 1 et atteinte neurologique centrale, mais où le phénotype cardiaque est le plus souvent une cardiomyopathie hypertrophique).

● *La non-compaction du ventricule gauche*

Cette myocardiopathie de découverte récente est classée parmi les cardiomyopathies d'origine génétique. Sa prévalence est mal connue, mais elle prédomine chez l'homme. Sur le plan génétique, elle n'est pas uniforme, avec plusieurs gènes impliqués et différents modes de transmission. Il existe des formes familiales – soit à transmission récessive liée à l'X, soit à transmission autosomique dominante – et des formes sporadiques, qui apparaissent plus fréquentes. Elle est la conséquence d'une altération de la structure du myocarde secondaire à une embryogenèse incomplète, avec absence de compaction des trabéculations myocardiques au niveau sous-endocardique et persistance des récessus intertrabéculaires qui communiquent avec la cavité ventriculaire gauche. Une atteinte ventriculaire droite est associée dans environ 40 % des cas.

● *Les CMD au cours des maladies neuromusculaires*

Les dystrophies musculaires de Duchenne ou d'Emery-Dreifuss, la dystrophie myotonique, les myopathies de

Steinert, l'ataxie de Friedreich se compliquent volontiers d'atteinte myocardique et une échocardiographie doit être régulièrement réalisée chez ces patients. Rarement, l'atteinte cardiaque est au devant de la scène clinique mais, devant un tableau de CMD, il faut savoir rechercher des signes d'atteinte musculaire périphérique. Le diagnostic est alors réalisé grâce à la biopsie musculaire.

Les gènes identifiés actuellement ne sont probablement impliqués que dans une petite partie des CMD familiales. D'autres gènes restent à identifier. Ainsi, l'étiopathogénie des CMD monogéniques demeure encore en partie obscure et, en pratique, une enquête génétique est rarement réalisée.

2. Formes sporadiques

Les formes sporadiques de CMD constituent la majorité des cas, soit 50 à 70 %. La maladie est alors considérée comme multifactorielle, mais une composante génétique demeure possible. Deux modalités de participation génétique peuvent être envisagées. Il peut s'agir d'une mutation *de novo*, expliquant l'absence d'antécédents familiaux, d'un gène codant pour une protéine cardiaque comme l'actine cardiaque.

Le plus souvent cependant, la participation génétique est au second plan, faisant alors intervenir des gènes de susceptibilité qui représentent des facteurs de risque de développer la maladie, ou des gènes modificateurs qui modulent l'évolution et la sévérité de la maladie lorsqu'elle est apparue. Le diagnostic de CMD idiopathique ne peut être retenu qu'après exclusion des formes liées à une étiologie précise.

● Les causes infectieuses

Toutes les myocardites infectieuses peuvent évoluer vers une CMD. Dans les pays occidentaux, les infections virales, notamment à entérovirus, adé-

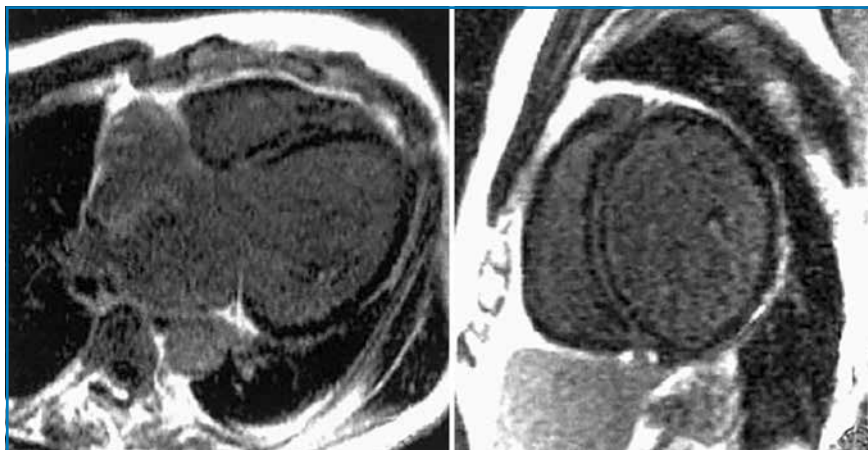


FIG. 8 : CMD. Séquelles de myocardite.

novirus et parvovirus, prédominent, alors que, dans les pays du Sud, les étiologies parasitaires sont les plus fréquentes. La responsabilité de l'infection est évidente dans la genèse d'une CMD lorsque la dysfonction systolique apparaît au cours ou au décours d'une myocardite aiguë dont le diagnostic a été simplifié par l'apport de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) (fig. 8).

L'évolution d'une myocardite aiguë vers une CMD est rapportée avec une fréquence très variable, allant de 7 à 52 % des cas. Les examens sérologiques peuvent alors mettre en évidence une séroconversion. Cependant, un délai de plusieurs mois ou années peut s'écouler entre la maladie infectieuse aiguë et l'apparition d'une CMD, qui peut alors être due soit à une infection virale chronique et persistante au niveau myocardique, soit à une réaction auto-immune secondaire à l'agression virale initiale. La réalisation d'une biopsie myocardique, éventuellement guidée par les données de l'IRM, peut alors être utile, permettant de rechercher des signes histologiques de myocardite, dont la fréquence est d'autant plus importante que la biopsie est faite plus précocement par rapport au début de la maladie, et l'agent viral grâce aux techniques de biologie moléculaire.

Ainsi, environ 12 % des patients se présentant avec une CMD moins de 6 mois après le début des signes d'insuffisance cardiaque présentent une myocardite sur la biopsie. Du génome viral a également été retrouvé par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ou hybridation dans des biopsies myocardiques de patients atteints de CMD avec une fréquence variable, pouvant atteindre jusqu'à 67 % des cas dans certaines séries, mais dans d'autres n'étant pas significativement différente de celle des témoins. Quant aux anticorps sériques anti-coxsackie ou anti-entérovirus, s'ils sont plus souvent retrouvés chez les patients présentant une CMD que chez les témoins, leur existence seule ne permet pas de diagnostic formel.

● Les causes toxiques

Une intoxication alcoolique chronique et massive est fréquemment retrouvée, en France, chez les patients présentant une CMD sans que l'on puisse encore affirmer s'il s'agit de la cause de la maladie ou d'un simple facteur adjuvant. Les effets toxiques de l'alcool sur la synthèse des acides gras éthylesters, avec altération de la phosphorylation oxydative mitochondriale et un déficit en thiamine, ont été incriminés. Quoiqu'il en soit, l'obtention d'un sevrage peut s'accompagner parfois de la régression de la CMD.

Les causes iatrogènes sont dominées par les effets secondaires cardiaques des antimitotiques. À côté des anthracyclines et du cyclophosphamide (Endoxan), dont le rôle reste majeur, les nouveaux antimitotiques comme le trastuzumab (Herceptin), le paclitaxel (Taxol) et l'imatinib (Glivec), sont de plus en plus fréquemment en cause. Si la dysfonction systolique apparaît le plus souvent au décours du traitement et est mise en évidence grâce à la surveillance régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (et peut alors être transitoire), une CMD peut également apparaître des années après la fin de cette thérapeutique, notamment avec les anthracyclines, comme cela peut être aussi le cas après une radiothérapie médiastinale.

● Les causes inflammatoires

À côté des rares cas où la CMD complique une maladie de système, essentiellement le lupus érythémateux disséminé, une étiologie immunitaire pourrait également intervenir dans la genèse des CMD. L'existence d'auto-anticorps circulants "anti-cœur" est, en effet, retrouvée chez 30 à 40 % des patients porteurs de CMD.

Les principaux auto-antigènes retrouvés sont les chaînes lourdes α et β de la myosine, la troponine I, des antigènes mitochondriaux, les β -1-récepteurs adrénergiques, les récepteurs muscariniques M2 et la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. La présence de ces anticorps peut précéder l'apparition des symptômes cliniques. Ils peuvent être retrouvés chez des apparentés de patients porteurs de CMD, constituant alors un facteur de risque d'apparition de la maladie. Il est néanmoins peu probable que ces auto-anticorps "anti-cœur" soient directement responsables des lésions myocardiques, qui sont plutôt secondaires à l'action de lymphocytes T.

Des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire ont également été rapportées chez des patients atteints de

CMD. Récemment, les techniques de génomique fonctionnelle ont permis de confirmer l'implication des processus immunologiques dans l'étiopathogénie des CMD, notamment celle secondaire à une myocardite. En effet, des origines immunitaires et virales peuvent coexister, une agression virale pouvant déclencher une maladie auto-immune en rompant la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de certains antigènes myocardiques. De même, des origines dysimmunitaires et génétiques ne s'excluent pas, un terrain génétiquement prédisposé pouvant favoriser l'apparition de la maladie auto-immune.

La cardiomyopathie du péri-partum peut-être rapprochée des myocardites inflammatoires bien que son origine apparaisse multifactorielle avec, comme facteurs de risque potentiels, l'âge avancé, la multiparité, la couleur noire. Le stress oxydatif associé à la grossesse pourrait jouer un rôle dans le développement de la maladie, en étant à l'origine, au niveau du myocyte *via* la cathepsine D et des métalloprotéases, du clivage de la prolactine en un fragment toxique – la vaso-inhibine – anti-angiogénique, pro-apoptotique et pro-inflammatoire.

● Les autres causes

>>> Les maladies infiltratives

Les progrès de l'IRM ont amélioré le diagnostic des maladies infiltratives devant une CMD, l'aspect du tissu amyloïde au

sein du myocarde étant caractéristique (**fig. 9**). De plus, si le diagnostic histologique n'a pu être porté sur l'analyse de pièces extracardiaques, les données de l'IRM peuvent guider la biopsie endomyocardique.

>>> Les déficits nutritionnels

À côté de déficits nutritionnels spécifiques mais rares, comme le bériberi dû à une carence en thiamine (vitamine B1), la maladie de Keshan, liée à une déficience en sélénium qui prévient les dégâts oxydatifs cellulaires, ou le Kwashiorkor, on a incriminé, en tant que facteur favorisant les CMD, la malnutrition générale ou la déficience protéidique sévissant dans certaines régions du tiers-monde, mais que l'on peut également rencontrer en France, notamment chez les patients atteints d'anorexie mentale.

>>> Les tachycardiomyopathies

Un trouble du rythme supraventriculaire rapide et prolongé, non ressenti par le patient, peut s'accompagner d'une CMD. Le diagnostic de tachycardiomyopathie ne pourra être porté qu'*a posteriori*, devant la normalisation de la fonction systolique et de la dilatation ventriculaire gauche, après retour en rythme sinusal. De manière similaire, une extrasystolie ventriculaire, particulièrement fréquente, peut être en cause, le tableau de CMD régressant après disparition des extrasystoles, notamment après ablation par radiofréquence du foyer ectopique.

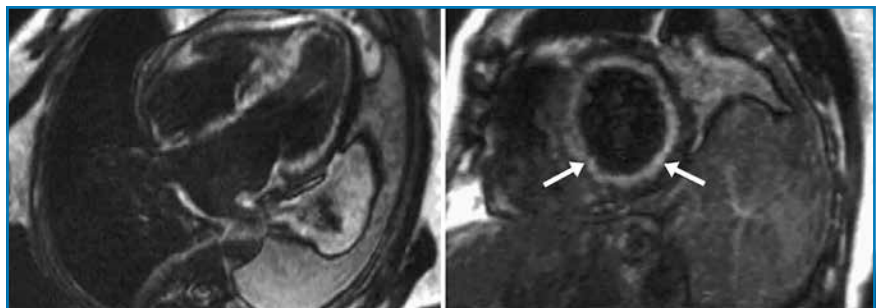


FIG. 9 : CMD. Amylose.

>>> La cardiopathie de l'obèse

Il s'agit d'une forme frontière de CMD, où la dysfonction ventriculaire gauche est d'origine multifactorielle, liée à la surcharge volumétrique générée indirectement par l'obésité, mais également à une atteinte myocardique directe par un processus de lipotoxicité. En effet, l'accumulation de lipides au niveau des cardiomyocytes, favorisée par la lipoprotéine O, peut aboutir à une lipo-apoptose, cette perte cellulaire aboutissant à l'altération de la fonction contractile.

L'augmentation permanente de l'obésité dans les pays occidentaux est ainsi une des causes de la progression de l'insuf-

fisance cardiaque, chaque majoration d'une unité de l'index de masse corporelle étant associée à un doublement du risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque.

>>> Le diabète et l'insuffisance rénale terminale

Le diabète et l'insuffisance rénale terminale peuvent se compliquer de CMD. Leur responsabilité dans la genèse de l'atteinte myocardique ne pourra être établie qu'après exclusion des autres étiologies de dysfonction systolique fréquemment associée à ces maladies, notamment l'hypertension artérielle et la coronaropathie. Une toxicité myocar-

dique directe du diabète et de l'hypertension a cependant pu être mise en évidence.

Ainsi, les progrès constants dans la compréhension et l'exploration, notamment génétique, des CMD font que ces maladies ne devraient bientôt plus avoir de primitives que le nom.

Bibliographie

1. ARBUSTINI E, NARULA N, TAVAZZI L *et al.* The MOGE(S) Classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64: 304-318.