

# réalités

## CARDIOLOGIQUES

### LE DOSSIER :

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

**Le billet du mois de François Diévert**

**Abord du fumeur : identifier les idées fausses  
et les freins au sevrage tabagique**

**Quelle stratégie antithrombotique  
après fermeture d'auricule gauche dans la fibrillation atriale ?**

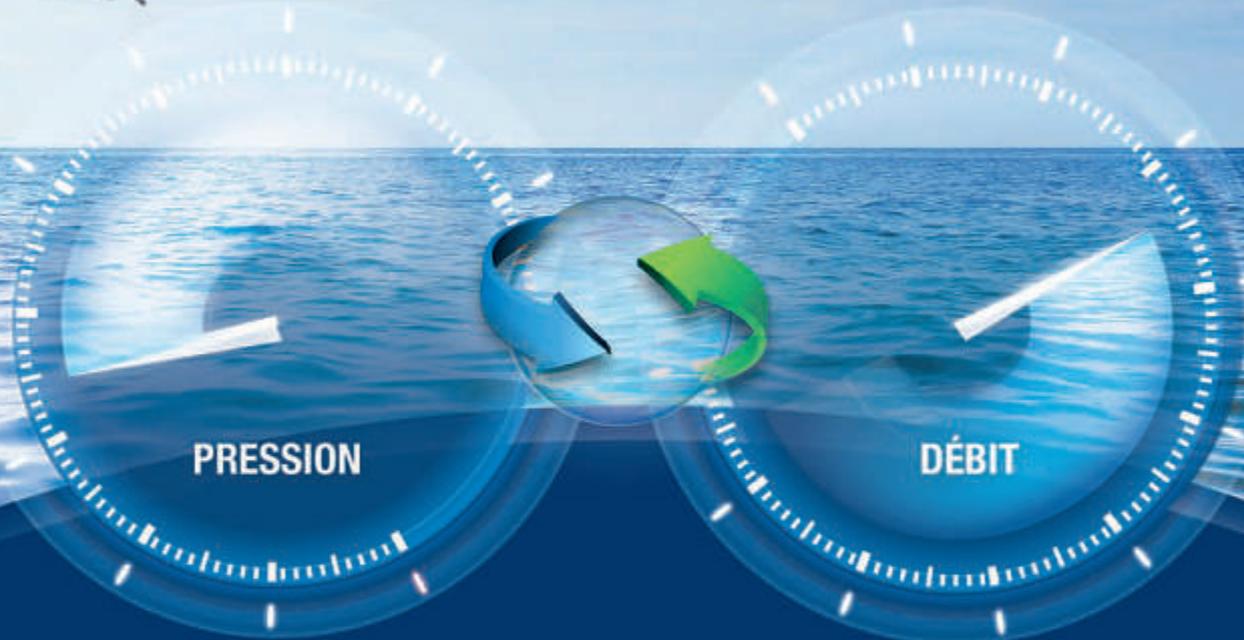


# COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

Par mesure  
d'efficacité



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

Avant de débiter le traitement antihypertenseur,  
la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée.



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



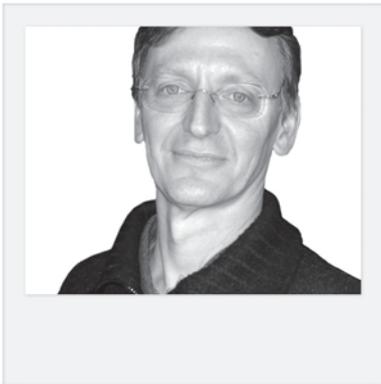
# Entrons dans le monde merveilleux des applications santé

*Quelqu'un qui sait des choses sur nous a un certain degré de contrôle sur nous, et quelqu'un qui sait tout de nous a beaucoup de contrôle sur nous. La surveillance facilite le contrôle.*

~ Bruce Schneier,

*Data and Goliath : The Hidden Battles to Collect Your Data and Control Your World.*

## Application santé : qu'est-ce que c'est ?



→ **F. DIÉVERT**  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

“Ouais, aujourd'hui j'ai encore progressé : j'ai fait 11 829 pas et j'ai monté 11 étages. Et toi ? Toujours à 30 pas et à 1 étage... en descente (lol ☺) ?” Cette phrase, devenue ordinaire pour certains, est le signe de nouvelles habitudes de vie produites par les nouvelles technologies de l'information et de la communication. Elle traduit le fait que des personnes disposent tout à la fois de moyens d'évaluer leur activité physique quotidienne et de la partager. Elle montre aussi que le partage de ce genre de données et/ou le souhait d'améliorer son niveau (par rapport à soi-même ou par rapport à d'autres) prend l'aspect d'un jeu. C'est ce que ceux qui n'appréhendent la nouveauté qu'au moyen de barbarismes dérivés de l'anglais appellent la “gamification” des applications. L'utilisateur joue avec ses données de santé et avec ses proches, mais est-il conscient de ce qu'il pourrait y avoir derrière ce jeu ? De ce qu'il pourrait y avoir et de ce qu'il y a (ou de ce qu'il n'y a pas) derrière les applications santé ?

Pour reprendre notre exemple, l'évaluation de l'activité physique peut donc désormais se faire facilement grâce à une application santé, c'est-à-dire *via* un logiciel – ou un programme – téléchargeable ou d'emblée disponible sur un téléphone mobile multifonction (ce que certains appellent un “*smartphone*”) ou une tablette numérique connectée, et dont le thème concerne au moins un élément relatif à la santé ou au bien-être. Ces applications sont parfois intégrées dans le téléphone mobile multifonction mais, le plus souvent, elles sont à télécharger sur des sites dédiés ou magasins en ligne (tels iTunes et Google Play). La plupart d'entre elles sont gratuites. Elles sont destinées à 3 types d'utilisateurs : les médecins (comme, par exemple, une application permettant de calculer le risque cardiovasculaire d'un patient), les patients (comme, par exemple, une application aidant à ne pas oublier la prise des traitements) et le grand public (comme, par exemple, une application devant aider à la pratique régulière de l'exercice physique). Les domaines couverts sont nombreux et variés, et les cibles peuvent se chevaucher.

L'offre pour ces applications est constituée de plusieurs dizaines de milliers d'applications santé ou bien-être. Ainsi, dans une recherche conduite en langue anglaise

## BILLET DU MOIS

et publiée en avril 2015, ce sont près de 4 000 applications sur iOS et 250 sur Android concernant l'aide à la perte de poids qui ont été trouvées. Mais aussi (et seulement ?) 38 sur iOS concernant l'observance des traitements. Ces nouveaux outils et cette offre multiple posent différentes questions, dont quelques-unes font l'objet de ce billet. Ces questions concerneront exclusivement les applications ayant pour cible le patient.

### Quelle évaluation ?

L'objectif d'une application santé destinée au patient est d'améliorer son état de santé. Mais quelles sont la fiabilité et la validité de ces applications ? Quels sont leur efficacité et leurs éventuels risques ? Enfin, quelle est leur utilité réelle ?

Les données sur l'évaluation des applications de santé commencent à être progressivement disponibles. Deux principaux types d'évaluation sont consultables.

>>> La première est faite par des professionnels de santé, qui évaluent l'efficacité de ces applications *via* la méthode des essais contrôlés. Une synthèse dans le domaine de la cardiologie a été publiée sous forme de méta-analyse, en août 2015, dans la revue *Circulation*. Son résultat est décevant puisqu'il montre que l'immense majorité des applications n'a jamais été évaluée, tant en termes d'efficacité concernant les objectifs fixés qu'en termes de satisfaction de l'utilisateur. Une méta-analyse précédente, publiée en 2013, s'était intéressée à l'évaluation des applications ayant pour objectif d'aider à la pratique de l'exercice physique et/ou à la perte de poids. Si son résultat avait pu être jugé favorable, les auteurs ont indiqué qu'il était en revanche impossible dans les études alors disponibles, en ce qui concerne l'effet constaté, de juger ce qui revenait en propre à l'application elle-même et ce qui revenait

au programme d'accompagnement (notamment aux conseils prodigués en parallèle dans les programmes d'évaluation disponibles).

>>> Le deuxième type d'évaluation a consisté à juger si les applications répondent à certains critères de base que l'on est en droit d'attendre de ces outils. Cette évaluation est conduite en France par une société (dmd Santé) qui s'est proposée, après en avoir fait un état des lieux, de labelliser les applications santé répondant à un cahier des charges (élaboré par ses soins) avec un label dénommé "mHealth Quality" (un peu comme il existe un label des sites santé Internet, "HONcode"). Cet état des lieux a été publié, mais il est lui aussi décevant. Ainsi, seuls 24 % des développeurs d'applications déclarent avoir fait appel à un professionnel de santé lors de leur conception, un chiffre proche de zéro lorsqu'il s'agit d'avoir fait appel à des patients. En outre, 79 % des applications n'ont pas de conditions générales d'utilisation (dans l'application ou sur le site web dédié) et 51 % ne fournissent pas les coordonnées de leur éditeur.

Or, si une labellisation paraît utile, doit-elle être faite par une société privée ou par une agence publique de certification ? Ces agences de certification doivent-elles être purement administratives ou, pour tout ou partie, issues d'associations de consommateurs ou de sociétés savantes ? Et ce, en sachant qu'il leur faudra développer un référentiel et qu'elles auront besoin de moyens humains et techniques, donc de moyens financiers. Par ailleurs, comment mettre en place de tels contrôles sachant la difficulté de réglementer l'Internet ? Faut-il restreindre cette labellisation, pour la France, aux seules applications en langue française ? Ainsi, à travers la simple question complexe de la labellisation, c'est toute la fiabilité des applications et de leur validité qui est posée, et ce déjà bien avant celle de leur évaluation.

### Santé ou bien-être ?

Est-il utile de distinguer santé et bien-être ? Oui, au moins pour des raisons juridiques. Explications.

La transmission possible d'une donnée à un serveur, en permettant le stockage et l'analyse, définit l'objet connecté. Ainsi, par exemple, la différence entre un lecteur de glycémie traditionnel prescrit par le médecin et un objet connecté (qui peut aussi être un lecteur de glycémie) réside dans le fait que l'objet connecté peut transmettre de l'information. Cette information de santé peut être recueillie, compilée et analysée par des tiers.

Avec les applications largement disponibles sur les téléphones multifonctions et les tablettes numériques, des particuliers peuvent s'appropriier des outils de connexion et les données qu'ils transmettent – en sachant plus ou moins qu'elles sont transmises et/ou recueillies dans un serveur externe – peuvent être des données de santé. Jusqu'à présent, la plupart des données recueillies et analysées étaient des données dites comportementales, avec comme objectif d'atteindre un consommateur potentiel pour lui faire acheter un produit ou un service avec une plus grande probabilité de réussite que par le biais de circuits traditionnels.

Un problème important soulevé par la mise en connexion avec un serveur de données de santé concernant un individu est que ces données, plus encore que les données comportementales, touchent à la vie privée et ne devraient pas être exploitables par des tiers sans un consentement explicite de leur propriétaire. À ce titre, le professionnel de santé qui a connaissance de données relatives à un patient est soumis au secret professionnel. Les informations médicales concernant ses patients ne peuvent en aucun cas faire l'objet d'une cession ou d'une exploitation commerciale. En outre, en application de l'article L. 4113-7 du Code de la santé publique,

la constitution et l'utilisation, à des fins de prospection ou de promotion commerciales, de fichiers composés à partir de données issues directement ou indirectement de prescriptions médicales ou de données personnelles de santé, sont interdites (même rendues anonymes à l'égard des patients) dès lors que ces fichiers permettent d'identifier directement ou indirectement le professionnel prescripteur et/ou le patient. Qu'en est-il pour ceux qui possèdent les données enregistrées sur des serveurs aux divers points du globe ?

Autre problème concernant l'utilisation d'une application santé : dès lors qu'un individu accepte des témoins de connexion dénommés *cookies* et qu'il accepte les conditions d'utilisation, ses données et son comportement sont enregistrés. Mais lit-il les conditions d'utilisation ? A-t-il conscience de ce que signifie l'acceptation de témoins de connexion ? En d'autres termes, a-t-il pleinement conscience que ses données de santé mises en connexion seront collectées, potentiellement vendues et/ou analysées ? L'utilisateur de ces données n'enfreint-il pas une loi puisque ces données concernent la santé ?

Il semble que, si les données de santé étaient qualifiées de données de bien-être, l'utilisateur serait moins exposé aux réglementations affectant la santé, bien que le restant aux approches morales et éthiques de la mise en fiche de ses concitoyens. Ainsi, le fait de dénommer une donnée comme étant une donnée de bien-être plutôt qu'une donnée de santé pourrait en modifier les possibilités d'utilisation. Il y a donc un grand enjeu à définir ce qu'est une donnée de santé (qui deviendrait inaccessible à un tiers) et une donnée de bien-être (qui pourrait devenir accessible et exploitable commercialement).

La donnée de santé doit, par principe, être sécurisée dans sa transmission (est-on sûr que toutes les données fournies par les applications santé ne sont pas

piratables ?) et son exploitation, afin de protéger le sujet des exploitations qui pourraient en être faites. La donnée de bien-être, selon son éventuelle définition, pourrait ne pas avoir le même statut, et donc être moins sécurisée et plus accessible. Tracer une limite trop floue entre ces deux notions pourrait permettre de collecter de réelles données de santé sous prétexte qu'elles pourraient n'être que des données de bien-être.

La question conséquente devient alors : comment définir la donnée de santé ?

>>> Est-ce la provenance de la donnée ? Dans cette acceptation, par exemple, une donnée de santé pourrait être une donnée provenant d'un dispositif médical et une donnée de bien-être une donnée provenant d'une application ou d'un objet connecté de loisir. Or, dans quelle mesure les données collectées par ces objets ne constituent-elles pas aussi des données de santé ?

>>> Est-ce la finalité de la donnée ? Ainsi, une finalité curative caractériserait une donnée de santé et une donnée d'accompagnement caractériserait une donnée de bien-être, par exemple. Mais, dans le cas d'une pratique sportive, quelle est la limite entre donnée de santé et donnée de bien-être, sachant que le sport peut revêtir les deux notions ?

>>> Est-ce l'apport de ces données à l'amélioration de la santé du patient ? Ainsi, par exemple, une application permettant au patient d'améliorer la qualité de son sommeil serait-elle une donnée de bien-être ou une donnée de santé ? Qu'en serait-il des données relatives à la pratique sportive ? Qu'en serait-il de réelles données de santé sans pertinence majeure dans la prise en charge (fréquence cardiaque en continu, pression artérielle prise itérativement, glycémie suivie itérativement) ?

Faut-il considérer, éventuellement dans un objectif économique, que seules les

données entrant dans le cadre d'une aide à la prise en charge d'une maladie chronique sont des données à protéger, tout comme celles permettant une amélioration de l'observance du traitement, celles permettant un meilleur suivi des conseils diététiques, celles permettant la pratique d'activités physiques... ? Ce qui caractériserait alors la donnée ne serait pas sa finalité, mais son utilisateur.

Est-ce donc le statut de l'utilisateur qui pourrait permettre de définir la nature de la donnée ? En d'autres termes, des données produites par un malade pourraient être des données de santé et des données produites par un sujet bien portant ne seraient que des données de bien-être.

Faut-il établir une limite entre ces deux types de données ? Ou bien faut-il considérer que, dès qu'une donnée est issue du corps, elle constitue une donnée de santé ? Mais, dès lors, toutes les données produites par un individu, notamment celles issues de l'analyse de son comportement sur Internet, seraient aussi des données de santé, et donc d'utilisation sécurisée et restreinte. Ce qui annihilerait d'emblée le modèle commercial propre à Internet... Comme on le voit, la mise en connexion des données de santé pose des questions fondamentales.

## Quels risques ?

Plusieurs risques spécifiques peuvent être envisagés concernant les applications santé, en particulier leur inutilité et l'intrusion dans la vie privée par des tiers.

Les applications relatives à la santé ou au bien-être sont promues, et donc vécues comme utiles puisque leur finalité mise en avant est "d'améliorer l'état de santé et/ou de bien-être de leurs utilisateurs". Si cette finalité est le principe moteur de leur promotion et de leur réception par leurs publics, est-on sûr que cet objectif sera atteint ? Seront-elles (et sont-elles) utiles ? Comment le savoir puisque les

## BILLET DU MOIS

résultats obtenus en termes d'objectifs alloués à ces applications n'ont que peu, voire jamais, été évalués ? Plus simplement, sont-elles vraiment utiles à la vie quotidienne et ne sont-elles pas, pour certaines, futiles ? Prenons un exemple : M. X marche tous les jours pour se rendre au travail et le week-end fait une randonnée en famille. En quoi le fait de savoir qu'il a fait 57 000 pas plutôt que 56 000 cette semaine va-t-il modifier sa façon de vivre et influencer son pronostic ? Autre exemple : M. Y sait qu'il ne marche pas assez, selon les recommandations, car c'est une activité qui ne lui plaît pas. Son entourage l'encourage à utiliser une application évaluant le nombre de pas qu'il fait par semaine. Il y consent. Au terme de combien de jours et/ou de semaines va-t-il arrêter de regarder son application et de vérifier le nombre de pas qu'il effectue quotidiennement pour replonger dans sa routine, celle qui lui convient ? En quoi, le fait qu'une application fournisse un renseignement sur l'état du sommeil de la nuit précédente va-t-il faire que l'état du sommeil de la nuit suivante sera meilleur ? Etc.

Les données de santé et/ou de bien-être pourraient-elles être exploitées par des tiers et qui seraient ces tiers ? La réponse est très probablement "oui" et elle peut être envisagée en essayant de comprendre pourquoi la plupart des applications santé sont gratuites. En d'autres termes, comment les promoteurs d'une application santé ont-ils pu intégrer la gratuité dans leur modèle économique ? Il ne s'agit pas de réactiver une éventuelle théorie du complot (celui de la surveillance globale), mais bien d'essayer de comprendre pourquoi et comment le fruit d'une réflexion et d'un travail de plusieurs personnes devient disponible gratuitement pour des utilisateurs. Pourquoi la gratuité ?

Plusieurs réponses peuvent être envisagées. La première est qu'une application peut être proposée gratuitement, comme un produit d'appel, afin d'inciter l'uti-

lisateur à utiliser des services dérivés et payants. Les promoteurs de l'application espèrent donc obtenir un revenu à partir de ces services payants par le recours à un service appelé *Premium* (le modèle étant appelé modèle *freemium* par les anglophiles). Une deuxième réponse consiste en fait à accepter une perte liée au coût, non remboursé directement, du développement de l'application en elle-même, coût compensé par l'image que l'application donne à un outil ("le téléphone X équipé d'emblée de l'application Y", "le magasin en ligne comportant plus de x milliers d'applications gratuites") ou à une société tierce ayant financé le développement de l'application (société savante, firme pharmaceutique...).

De fait, une application est un produit commercial correspondant à ce que l'économiste Jean Tirole a contribué à définir comme un produit faisant parti d'un marché biface. Un marché biface est un type de marché pour lequel un produit a deux clientèles, tout à fait différentes mais interdépendantes l'une de l'autre pour les produits qui y sont échangés. L'exemple type est la télévision : elle propose des services gratuits (hors coût de la redevance), car son réel client n'est pas le spectateur mais l'annonceur, celui qui paye pour que ses publicités soient diffusées et/ou son image soit valorisée. La télévision vit de la publicité. Pour séduire les annonceurs, elle a un enjeu : avoir la plus grande audience possible, ou la mieux ciblée, pour certains annonceurs qui constituent la cible réelle. Elle peut alors "monnayer" cette audience à ces annonceurs qui constituent son vrai marché. Le modèle de la télévision a été résumé de façon crue par l'expression "temps de cerveau humain disponible". En effet, en 2004, dans une interview accordée à un hebdomadaire, Patrick Le Lay, alors président-directeur général du groupe TF1, avait résumé le modèle économique de son groupe de télévision par cette phrase : "Ce que nous vendons à Coca-

*Cola, c'est du temps de cerveau humain disponible.*" Un proverbe a aussi été créé pour rendre compte de ce modèle économique : "Si tu ne paies rien pour le produit, c'est que tu es le produit."

Une application santé offre donc – ou vend en dessous de son coût – à un client un service dont elle espère un revenu d'un autre type de client. Dans le modèle de la gratuité, le particulier qui permet que ses données de santé soient collectées largement n'est donc pas le client principal, mais le produit que vendent ceux qui font commerce des applications santé. Dans ce marché biface, si le particulier est le produit, qui est le client ? Ce sont les utilisateurs des données gigantesques, dénommées Big Data : les employeurs, les assureurs et groupes de complémentaire santé ou les sociétés de recherche en santé publique. Dans notre mode de pensée français et de consommateur-utilisateur, ce que l'on espère encore, c'est que ces données ne soient analysées qu'en masse globale et non pas isolées et individualisées afin de surveiller des individus particuliers, comme éventuellement ceux ayant à souscrire un prêt bancaire. En effet, une crainte formulée est que l'exploitation des données santé recueillies sur des serveurs soient commercialisées auprès des assureurs et/ou de complémentaires santé, et que ceux-ci puissent accéder, avec encore plus de facilité qu'ils ne le peuvent actuellement, à des données individuelles.

S'agit-il d'un procès d'intention ? Non. Il suffit pour s'en convaincre de lire l'interview du délégué général d'un grand groupe de complémentaire santé occupant 10 % du marché français, publiée le 15 septembre 2015 dans "*Le nouvel Économiste*" et relative à l'évolution du rôle des complémentaires santé. Le sous-titre de cet article était "*Comment réinventer le métier de mutuelle de santé autour de la valeur ajoutée ? Une stratégie ambitieuse détaillée par le délégué général d'un poids lourd de la*

protection sociale.” Concernant l'accès aux données de santé, la position de ce délégué était claire et sans nuance, de même que l'était la certitude qu'il avait d'aboutir à l'accès aux données, comme en témoignent les extraits suivants :

– “La médecine change à vive allure; on va vers une médecine prédictive. Elle se développe dans les laboratoires, les start-up qui cultivent chacun leur spécialité. Et on va avoir de plus en plus besoin d'un intégrateur capable d'absorber toutes ces données dans une vue d'ensemble. Si la Sécu ne le fait pas, nous le ferons! Et le jour où la Sécu s'y mettra, nous ferons autre chose.”

– “Il existe de multiples manières de traiter une pathologie, mais il est impossible de déterminer laquelle est la plus adaptée au profil du patient, faute d'avoir le droit de traiter ces données. Un gâchis

extraordinaire, car comment peut-on gérer un risque si l'on ne connaît pas les données de ce risque?”

– “**Ce verrou de l'accès aux données médicales va sauter un jour ou l'autre, la pression va être trop forte. Cela va dans le sens de l'histoire.** Un peu comme Uber que rien ne peut arrêter. La loi européenne obligera la Sécurité sociale à les rendre disponibles.”

– “De gré ou de force, nous allons vers un monde de données libres.”

– “[...] l'accès aux fichiers est interdit... ce qui est absurde. Certes, l'anonymisation des données protège aussi les individus. Mais les individus propriétaires de leur dossier devraient avoir la liberté de le donner à leur assureur, pour que ce dernier fournisse aux patients en retour un service de meilleure qualité.

Nous ne pouvons plus faire que du remboursement.”

– “Nous devons aller vers un autre métier, le traitement de données épidémiologiques, et cela nécessite l'embauche de médecins qui sont de véritables “ingénieurs de données”. Nous nous préparons activement à cette nouvelle dimension du métier avec des partenariats à la clé.”

Bienvenue, donc, dans le nouveau monde des données de santé connectées!

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

# réalités

## CARDIOLOGIQUES

**oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiologiques*

- Médecin:  1 an: 60 €  2 ans: 95 €  
 Étudiant/Interne:  1 an: 50 €  2 ans: 70 €  
 (joindre un justificatif)  
 Étranger:  1 an: 80 €  2 ans: 120 €  
 (DOM-TOM compris)

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

# Bulletin d'abonnement

Nom: .....  
 Prénom: .....  
 Adresse: .....  
 Ville/Code postal: .....  
 E-mail: .....

### ■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)  
 Par carte bancaire n°                      
 (à l'exception d'American Express)  
 Date d'expiration:    Cryptogramme:

Signature:



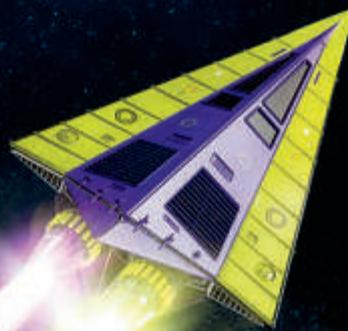
Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe.<sup>1</sup>

Un effet bénéfique de LIPTRUZET® ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. LIPTRUZET®, n'ayant pas à ce jour démontré un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité, doit être considéré comme un traitement de deuxième intention.<sup>1,2</sup>



# Liptruzet®

(ézétimibe / atorvastatine)



## QUAND IL FAUT ALLER PLUS LOIN CHANGEZ DE DIMENSION

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en œuvre. Informer les patients du risque d'atteinte musculaire et les inciter à signaler sans délai tout symptôme. Doser la CPK avant traitement dans certains cas (cf. Mises en garde du RCP), et pendant, en cas de symptôme ou signe musculaire.

Faire un bilan hépatique avant le traitement et régulièrement par la suite.

Risque de survenue de diabète : une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients à risque de survenue d'un diabète.



Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site [www.medicaments.gouv.fr](http://www.medicaments.gouv.fr) mais également en flashant sur le QR Code ci-contre.



### COMITÉ D'HONNEUR

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,  
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,  
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,  
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,  
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,  
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,  
Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé,  
Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières,  
Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gabelin,  
Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret,  
Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège,  
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. Loisanche,  
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,  
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,  
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavié, 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. Fould, 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. Paziand, 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

### IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy  
95, boulevard d'Austrasie  
CS 10423 – 54001 Nancy cedex  
Commission Paritaire : 0117 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2016



Janvier 2016 #315

### ↳ BILLET DU MOIS

**3** Entrons dans le monde merveilleux  
des applications santé  
F. Diévert

### ↳ LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque  
à fraction d'éjection préservée

**11** Éditorial  
A. Cohen-Solal

**13** Physiopathologie de l'insuffisance  
cardiaque à fraction d'éjection  
préservée  
J.-M. Tartière

**17** Comment diagnostiquer et évaluer  
une insuffisance cardiaque à fraction  
d'éjection préservée ?  
P.-V. Ennezat, S. Maréchaux,  
H. Bouvaist

**25** Traitement médical de l'insuffisance  
cardiaque à fraction d'éjection  
ventriculaire gauche préservée  
P. de Groote

**33** Insuffisance cardiaque  
à fraction d'éjection préservée :  
le rôle des comorbidités  
N. Lamblin

**39** En pratique, on retiendra

### ↳ REVUES GÉNÉRALES

**41** Abord du fumeur :  
identifier les idées fausses  
et les freins au sevrage tabagique  
D. Thomas

**48** Quelle stratégie antithrombotique  
après fermeture d'auricule gauche  
dans la fibrillation atriale ?  
F. Brigadeau

Un bulletin d'abonnement est en page 7.

Photo de couverture :  
©Syda Productions@Shutterstock.



*Test early.  
Treat right.  
Save lives.\**

## **Derrière chaque test de biologie médicale, il y a une vie à sauver**

*Améliorer la prise en  
charge de l'insuffisance  
cardiaque*

- 1 McMurray, J.J.V., Stewart, S. (2002). *Eur Heart J Suppl.* 4 (Suppl D), D50-D58
- 2 Maggioni, A.P. et al. (2013). *Eur J Heart Fail.* 15(7), 808-17
- 3 McMurray, J.J. et al. (2012). *Eur Heart J.* 33(14), 1787-847
- 4 Yancy, C.W. et al. (2013). *Circulation*
- 5 Huelmann M. et al. (2013). *JACC.* 62(15),1365-72
- 6 Logeart D. et al. (2014). *Suppl. de la Revue du Praticien Médecine Générale.* (Tome 28 - n°926)
- 7 Januzzi et al. (2011). *JACC.* 1881-9
- 8 Felker, G.M. et al. (2009). *Am Heart J.* 158: 422-30

Le test proBNP II est un test immunologique pour la détermination quantitative in vitro de la partie N-terminale du peptide natriurétique de type B (pro Brain) dans le sérum et les plasmas humains. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et cobas e. Dispositif médical de diagnostic in vitro.

Fabricant : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) - Distributeur : Roche Diagnostics France.  
Lire attentivement les instructions figurant dans la fiche technique. PA-299-14 - 10/2014

### **Diagnostiquer précocement**

L'insuffisance cardiaque chronique touche 1 à 3% de la population<sup>1</sup> avec un taux de mortalité à un an de 7,2%.<sup>2</sup>

Le dosage du NT-proBNP est recommandé pour le diagnostic<sup>3</sup>, le pronostic<sup>3</sup> et le suivi<sup>4</sup> de l'insuffisance cardiaque. Il permet aussi l'identification des patients diabétiques à haut risque d'évènements cardiaques.<sup>5</sup>

Le NT-proBNP est accessible dans la plupart des laboratoires de biologie médicale.

### **Optimiser la prise en charge thérapeutique**

Le suivi des patients peut être optimisé

lorsqu'il est guidé par le taux de NT-proBNP.<sup>4</sup>

Le NT-proBNP (ou BNP) doit faire partie du bilan réalisé au minimum tous les 6 mois<sup>6</sup> et sa diminution est corrélée à une amélioration clinique.<sup>3</sup>

Viser un taux de NT-proBNP < 1 000 ng/L est un objectif thérapeutique permettant de diminuer le nombre d'évènements et d'améliorer la qualité de vie.<sup>7</sup>

### **Sauver des vies**

Guider le suivi de l'insuffisance cardiaque chronique par le NT-proBNP permet de réduire le risque de mortalité de 30%.<sup>8</sup>



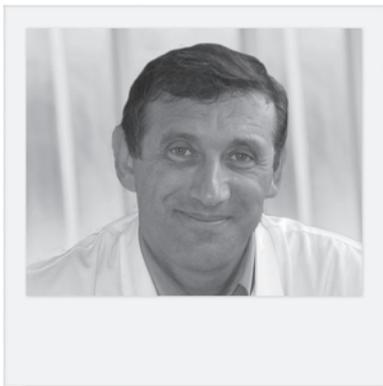
## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

## Éditorial

Ce dossier de *Réalités Cardiológicas* aborde le problème de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP), que nous avons appelée il y a longtemps "insuffisance cardiaque diastolique". La rédaction en a été confiée à des cardiologues connus à la fois pour leur sens clinique et leur expertise scientifique.

On peut juger du chemin parcouru depuis 20 ans, époque à laquelle l'affection se réduisait pour certains à une dysfonction diastolique sur cœur "rigide", voire n'existait pas pour d'autres. Comme le rappelle **Jean-Michel Tartière**, il s'agit aujourd'hui d'une entité physiopathologique reconnue comme beaucoup plus complexe, associant différents mécanismes physiopathologiques à des degrés variables selon le patient. À côté des anomalies du remplissage, en rapport avec une dysfonction diastolique (diminution de la distensibilité et/ou ralentissement de la relaxation), il existe une rigidification du système vasculaire altérant le couplage ventriculo-artériel. Il peut également s'y associer une dysfonction modérée de la fonction systolique, notamment en ce qui concerne les mouvements longitudinaux et de torsion. L'oreillette gauche joue probablement un rôle important, de même que la circulation pulmonaire, dans la mesure où l'on note souvent des hypertensions artérielles pulmonaires disproportionnées par rapport aux pressions auriculaires gauches. Certains ont voulu être unicistes et considérer cette affection comme un état pro-inflammatoire déclenché par de multiples comorbidités comme le diabète, les apnées du sommeil, etc.



## → A. COHEN-SOLAL

Research Medical Unit INSERM U-942  
"BIOmarkers in CardioNeuroVascular diseases",  
Université Paris VII-Denis Diderot,  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'hétérogénéité des mécanismes physiopathologiques complique indiscutablement le diagnostic de l'affection, qui est probablement souvent posé autant par excès que par défaut. En effet, comme le signale **Pierre-Vladimir Ennezat**, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie exigent, pour le diagnostic, des critères cliniques, pas toujours évidents chez des sujets très âgés aux multiples comorbidités (avec la nécessité d'éliminer des diagnostics différentiels comme l'ischémie myocardique, l'insuffisance rénale et les valvulopathies), et des critères de dysfonction diastolique (en plus d'une FEVG conservée). C'est la raison pour laquelle de nombreux patients du monde réel ne peuvent être inclus dans des essais thérapeutiques qui n'enrôlent que des patients parfaits, sans aucune comorbidité et, de ce fait, extrêmement rares.

Le dosage des peptides natriurétiques est difficile à interpréter chez ces patients âgés, souvent bronchopathes ou insuffisants rénaux, chez lesquels ils augmentent rarement de façon majeure. L'échographie cardiaque est l'examen pivot du diagnostic, à condition de bien savoir l'interpréter. Les tests dynamiques, comme l'échocardiographie d'effort ou les épreuves d'effort cardio-respiratoires, prennent une place grandissante.

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

En ce qui concerne le traitement, nous allons de déception en déception. **Pascal de Groot**e rappelle d'ailleurs qu'on est loin d'avoir trouvé le traitement ou la polythérapie qui, comme dans l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, va convenir à tous les patients. Cela vient, entre autres, du fait que les essais thérapeutiques se sont souvent révélés négatifs en raison de nombreuses erreurs conceptuelles. En effet, on a longtemps pensé que le traitement devait être celui d'une HVG ou d'une dysfonction diastolique, laquelle, on l'a vu, n'est pas toujours le phénomène essentiel. Enfin, en éliminant les patients ayant des comorbidités, on en arrive à cibler des patients qui n'ont rien à voir avec ceux réellement affectés par cette pathologie. À ce jour, dans l'insuffisance cardiaque stable à FEVG préservée, aucune molécule n'a pu démontrer d'effet significatif sur la morbi-mortalité. Toutefois, de nombreuses pistes thérapeutiques sont en cours d'exploration. Si les patients sont bien ciblés, un traitement bêtabloquant ou anticalcique, un diurétique, un bloqueur du SRAA ou un programme de réadaptation cardiaque selon les cas peuvent avoir des bénéfices non négligeables, notamment sur la symptomatologie fonctionnelle et la qualité de vie de ces patients.

Enfin, très logiquement, on ne peut parler en 2016 d'ICFEP sans parler des comorbidités, car elles jouent un rôle physiopathologique et compliquent le diagnostic. On ne peut, en effet, maîtriser cette maladie en faisant l'impasse sur ces comorbidités. Obésité, syndrome d'apnées du sommeil, anémie, insuffisance rénale, entre autres, ne peuvent être ignorés et leur prise en charge joue sûrement un rôle aussi important que le traitement de l'insuffisance cardiaque elle-même, comme le rappelle **Nicolas Lamblin**.

En conclusion, on peut remercier les auteurs de ce beau dossier d'avoir présenté un état objectif et réaliste du problème qui ne peut que ravir les cliniciens que nous sommes, amenés à prendre en charge des patients, tous différents les uns des autres et de plus en plus complexes.

[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

+ riche  
+ interactif  
+ proche de vous



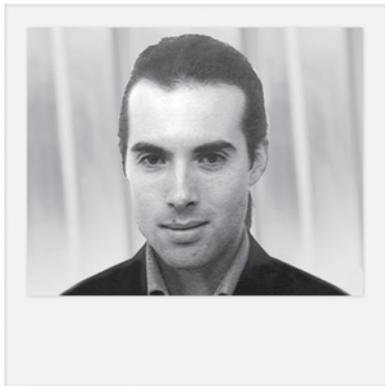
## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

# Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance cardiaque à FE préservée est une entité pathologique maintenant bien reconnue, qui est associée à une rigidification de l'ensemble du système cardiaque et vasculaire tant au niveau systémique que probablement pulmonaire. Ce phénomène de rigidification est associé à un couplage ventriculo-artériel défavorable. Dans le même temps, la raréfaction artériolaire, en particulier au niveau des muscles périphériques, est fortement associée à la limitation fonctionnelle des patients par l'intermédiaire d'une mauvaise extraction de l'oxygène en périphérie.

Les hypothèses physiopathologiques sont multiples mais tendent actuellement à être plus unicistes, comme pour la voie de l'inflammation.



→ J.-M. TARTIÈRE

Chef du pôle Cardiovasculaire,  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Sainte-Musse, CHI,  
TOULON-LA SEYNE-SUR-MER.

**S**i la réalité de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEp) est maintenant largement admise, les causes physiopathologiques aboutissant à cette pathologie restent, quant à elles, débattues et par conséquent incertaines.

En s'affranchissant des formes particulières d'ICFEp – comme les cardiomyopathies hypertrophiques ou restrictives typiques – et en se concentrant sur les formes habituelles du sujet âgé, voire très âgé, bien souvent hypertendu et/ou diabétique, quelques éléments clés semblent devoir être étudiés dans cette pathologie :

- le cœur lui-même, dont les fonctions systolique et diastolique semblent anormales de manière plus ou moins marquée ;
- le système artériel systémique (aorte et gros troncs artériels) qui montre des signes de rigidification, en continuité avec le système artériel périphérique et artériolaire dont le fonctionnement, en particulier à l'effort, est inadapté ;
- le couple formé par le cœur et ses vaisseaux ;
- le système vasculaire et ventilatoire pulmonaire.

## ICFEp : un "cœur de pierre"

De nombreuses études ont mis en évidence des altérations structurelles et fonctionnelles du myocarde, avec principalement un remodelage concentrique voire une hypertrophie, associées à des anomalies de la fonction systolique et diastolique du ventricule.

La présence d'hypertrophie des cardiomyocytes et de fibrose interstitielle ont été régulièrement constatées, ces deux anomalies ayant pour conséquences une relaxation incomplète du myocarde et une rigidité des cardiomyocytes et donc du ventricule.

Le caractère rigide, en diastole, du ventricule, en plus d'être lié aux propriétés, à la taille des cardiomyocytes et à la géométrie du ventricule, est également lié à la composition des protéines du sarcomère, aux propriétés distensibles du cytosol et des membranes et aux liaisons interfibrillaires se créant au sein de la matrice extracellulaire [1]. Il apparaît également que ces anomalies de la relaxation ventriculaire sont particulièrement dépendantes des conditions

## LE DOSSIER

# Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

de charges, et particulièrement dans ses composantes pulsatiles, comme cela a été démontré chez l'animal et chez l'homme [2, 3].

De plus, le remodelage du ventricule gauche est également présent à l'étage auriculaire avec, là encore, une rigidité accrue de l'oreillette, de sa pulsatilité et du risque d'évolution vers la fibrillation [4]. De par sa place entre les circulations systémique et pulmonaire, elle est probablement impliquée dans la genèse des hypertensions pulmonaires associées à l'ICFEP.

Paulus et Tschöpe ont proposé en 2013, dans le *Journal of the American College of Cardiology*, une base physiopathologique à ce phénomène de détérioration des fonctions ventriculaire chez les ICFEP [5]. Ainsi, les habituelles comorbidités associées, voire précédant l'ICFEP, comme l'hypertension (en particulier sodium dépendante), la consommation de tabac, le surpoids, le diabète, la BPCO, l'insuffisance rénale chronique ou la carence martiale sont susceptibles de favoriser l'apparition d'un état pro-inflammatoire caractérisé par la libération de nombreuses molécules

de l'inflammation comme l'interleukine 6 ou le TNF $\alpha$ . Cette inflammation aurait pour conséquence une atteinte de l'endothélium de la microcirculation coronaire avec une cascade de réactions aboutissant au remodelage des cardiomyocytes et de la matrice extracellulaire du myocarde [5] (fig. 1).

Si l'idée d'une dysfonction systolique transitoire est actuellement majoritairement abandonnée (en dehors de réelles pathologies entrant plutôt dans les diagnostics différentiels de l'ICFEP, comme les myocardites, les phénomènes ischémiques ou microcirculatoires comme le Takotsubo), un certain nombre d'études retrouvent des anomalies mineures de la fonction contractile bien souvent à un degré intermédiaire entre les sujets hypertendus et les sujets avec dysfonction systolique. Les critères utilisés pour cela sont usuellement l'analyse en Doppler tissulaire, voire de manière plus fréquente actuellement, l'analyse des déformations du ventricule (*strain*) en *speckle-tracking* [6]. Toutefois, ces anomalies restent peu importantes et sujettes à caution quant à leur caractère indépendant face à la postcharge. Il est d'ailleurs notable que l'élastance télé-

systolique (Ees) du ventricule gauche, paramètre de contractilité mais également de rigidité ventriculaire, est généralement considérée comme conservée voire augmentée dans cette même pathologie [1].

Les modifications de Ees sont de plus particulièrement caractéristiques de l'ICFEP, en particulier lors d'études à l'effort où Ees augmente de manière très forte en réponse à une augmentation massive de l'élastance artérielle (fig. 2).

### ICFEP: "l'âge de ses artères"

Le système artériel périphérique peut être séparé en deux grandes composantes ayant une structure et une fonction hémodynamique distinctes: le système artériel proximal (aorte et branches proximales) et les artères musculaires et artérioles correspondant au système artériel distal. D'un point de vue hémodynamique, la postcharge (force s'opposant à l'éjection du ventricule gauche) liée à l'ensemble du système artériel peut être étudiée par l'élastance artérielle (Ea) (fig. 2). Chez le sujet sain, Ea est représentée approximativement à

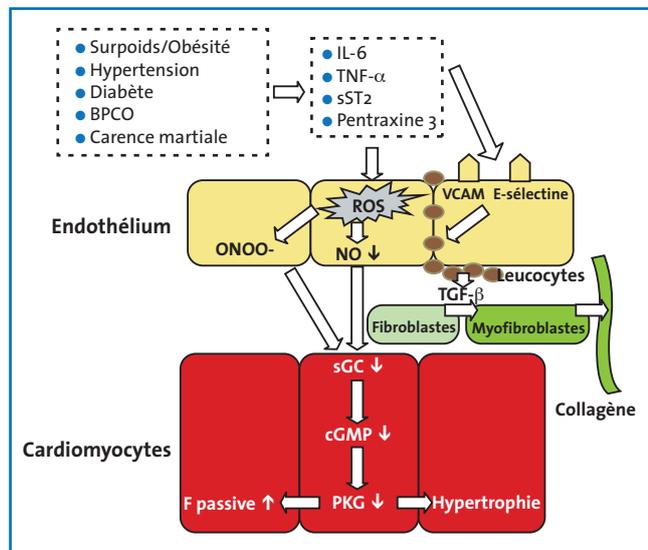


FIG. 1: Mécanisme physiopathologique dans l'ICFEP (tiré de Paulus JW et al. [5]).

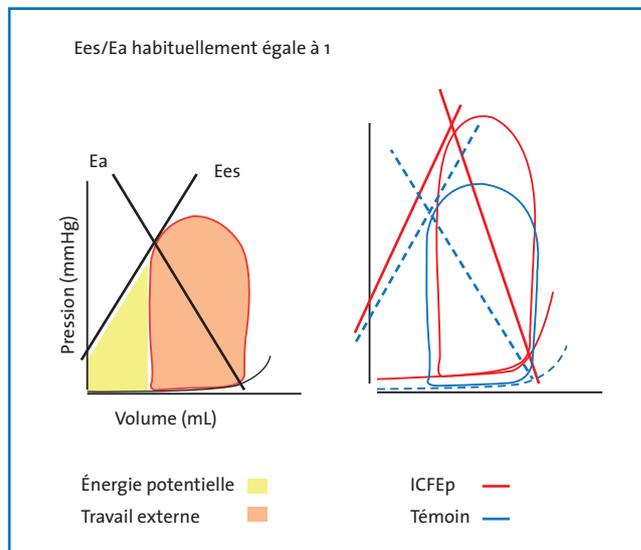


FIG. 2: Courbe pression volume.

10 % par la postcharge liée au secteur artériel proximal et à 90 % par les résistances vasculaires périphériques.

Chez l'ICFEP, il est retrouvé une rigidification du système artériel dépendant à la fois de modifications structurales, avec une augmentation de diamètre des gros vaisseaux, et de modifications dans sa composition (contenu en élastine et en collagène tant en quantité qu'en proportion, lien interfibrillaire et composants de la matrice extracellulaire entre autres) [8]. La réponse tensionnelle à l'effort ou à un autre type de stress (*cold pressor test*, *handgrip*) est exagérée, avec une augmentation explosive des résistances proximales et une inadaptation des systèmes de vasodilatation périphériques [1, 7-9]. Cette rigidification du mur artériel est de plus corrélée aux symptômes chez l'insuffisant cardiaque.

Il est également intéressant de noter que, comme dans l'hypothèse de Paulus et Tschöpe, l'inflammation systémique fait partie des hypothèses physiopathologiques menant à la rigidification du mur artériel [5, 10]. Là encore, les molécules de l'inflammation, comme interleukine 6 et plus encore  $TNF\alpha$ , semblent impliquées. Cette hypothèse n'est toutefois pas "totipotente" car d'autres phénomènes comme la glycosylation des protéines de liaison ou l'augmentation du contenu en calcium des parois artérielles sont également, dans certaines conditions, des voies de rigidification du mur artériel.

À l'échelon artériolaire, il est retrouvé chez le patient ICFEP une raréfaction de la microcirculation, en particulier au niveau musculaire. Cette raréfaction vasculaire est dès lors en lien avec l'inadaptation des résistances vasculaires périphériques aux besoins dynamiques des patients, mais elle est également en lien avec la mauvaise extraction de l'oxygène par les muscles périphériques et est donc, en

partie au moins, responsable de la gêne fonctionnelle à l'effort, caractéristique des patients ayant une ICFEP [11]. En effet, selon le principe de Fick, qui veut que la consommation en  $O_2$  des tissus soit égale au produit de la fréquence cardiaque (Fc), du volume d'éjection systolique VG (VES) et de la différence artérioveineuse en  $O_2$ , il apparaît évident qu'en "l'absence" d'un système artériolaire bien développé et fonctionnel, le simple fait d'assurer un débit cardiaque ( $Fc \times VES$ ), même à l'effort, n'est pas suffisant pour majorer sa consommation en  $O_2$  [11].

### ICFEP: "cœur et vaisseau, un couple sous haute tension"

Le couplage ventriculoartériel, défini par le rapport  $Ees/Ea$ , est habituellement autour de 1 chez l'homme afin de maximiser le rendement cardiaque. Du fait de la rigidification de l'ensemble du système cardiovasculaire, l'élastance globale ( $Ees$  et  $Ea$ ) du système augmente chez les patients ICFEP, et cela tout particulièrement lors de l'effort ou d'un stress. Concernant  $Ea$ , ce phénomène définit ainsi une labilité tensionnelle

caractéristique des sujets âgés avec ou sans ICFEP. L'élastance artérielle se majorant plus que  $Ees$ , notamment à l'effort, les conditions de travail du cœur sont alors plus défavorables du fait d'une augmentation de la postcharge [7]. Toutefois, cette altération du couplage est probablement plus caricaturale sur le secteur vasculaire proximal (rigidité aortique) que distal (résistances vasculaires systémiques) [9].

De plus, certains phénomènes, comme l'amplification de la pression et la réflexion de l'onde pulsatile, ne sont pas intégrés dans les raisonnements de quantification de la postcharge alors même que, pour une pression artérielle périphérique identique, la pression centrale peut être très différente (**fig. 3**) en lien avec une quasi-absence d'amplification de la pression (habituelle chez le sujet âgé, "rigide", hypertendu ou non) et avec un retour en systole de l'onde de pouls réfléchie, susceptible d'entraîner une majoration de pression à la sortie de l'aorte de plusieurs dizaines de millimètres de mercure selon les cas (AUG: augmentation de pression de 20 mmHg chez le sujet ICFEP, **fig. 3**).

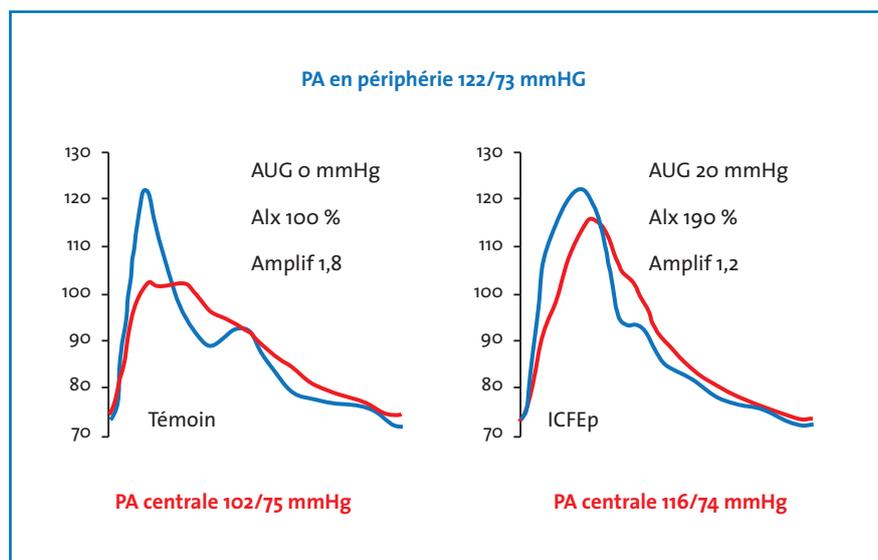


FIG. 3 : Amplification et réflexion de la pression.

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

## ICFep: "une maladie à droite comme à gauche"

En dehors même de l'association fréquente de l'ICFep à une pathologie pulmonaire, habituellement la BPCO, il apparaît maintenant évident qu'il existe une hypertension artérielle pulmonaire parfois disproportionnée (pressions de remplissage VG élevées associées à un gradient transpulmonaire élevé en faveur d'une composante précapillaire s'ajoutant à la composante postcapillaire de l'hypertension pulmonaire) chez nombre de patients ICFep. Ces anomalies sont, elles aussi, liées au tonus vasculaire et au remodelage du système artériel périphérique pulmonaire. Toutefois, il existe également, comme au niveau systémique, une augmentation de la rigidité artérielle pulmonaire proximale, celle-ci étant de plus fortement liée au pronostic [12]. La encore, le couplage ventriculoartériel est susceptible d'être fortement altéré avec un risque de dysfonction ventriculaire droite d'autant plus accru que le ventricule droit n'est pas adapté au travail en régime pressonnier élevé.

## Conclusion

L'insuffisance cardiaque à FE préservée est une entité pathologique maintenant bien reconnue, qui est associée à une

rigidification de l'ensemble du système cardiaque et vasculaire, tant au niveau systémique que probablement pulmonaire. Le ventricule n'est actuellement plus la seule structure qui doit focaliser notre attention, les fonctions atriale et vasculaire sont également maintenant parties intégrantes de la pathologie. Les hypothèses physiopathologiques sont multiples mais tendent actuellement à être plus unicistes comme pour la voie de l'inflammation.

## Bibliographie

1. BORLAUG BA, KASS DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin*, 2011;29:447-459.
2. LEITE-MOREIRA AF, CORREIA-PINTO J, GILBERT TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res*, 1999;43:344-353.
3. YANO M, KOHNO M, KOBAYASHI S *et al*. Influence of timing and magnitude of arterial wave reflection on left ventricular relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001;280:H1846-H1852.
4. MELENOVSKY V, HWANG SJ, REDFIELD MM *et al*. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2015;8:295-303.
5. PAULUS JW, TSCHÖPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:263-271.
6. HASSELBERG NE, HAUGAA KH, SARVARI SI *et al*. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:217-224.
7. KAWAGUCHI M, HAY I, FETICS B *et al*. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*, 2003;107:714-720.
8. ZIEMAN SJ, MELENOVSKY V, KASS DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25:932-943.
9. TARTIÈRE-KESRI L, TARTIÈRE JL, LOGEART D *et al*. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:455-461.
10. SUN Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*, 2015;65:252-256.
11. KITZMAN DW, NICKLAS B, KRAUS WE *et al*. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014;306:H1364-H1370.
12. AL-NAAMANI N, PRESTON IR, PAULUS JK *et al*. Pulmonary Arterial Capacitance Is an Important Predictor of Mortality in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2015; 3:467-474.

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

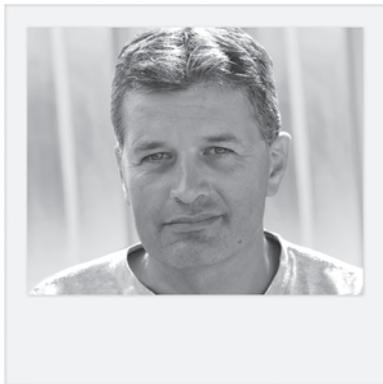
## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

# Comment diagnostiquer et évaluer une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ?

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP) est un syndrome hétérogène par sa présentation clinique, ses étiologies et ses comorbidités associées. Le diagnostic d'IC-FEP est évoqué lorsque des symptômes et des signes d'IC s'associent à une fraction d'éjection préservée ( $\geq 50\%$ ) et des pressions de remplissage élevées.

Le diagnostic d'IC-FEP nécessite d'éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels comme l'ischémie myocardique, la cardiomyopathie restrictive, hypertrophique, la constriction péricardique ou l'insuffisance rénale sévère. L'écho-Doppler cardiaque est l'examen pivot du diagnostic, parfois complété par un cathétérisme cardiaque droit et une IRM cardiaque. La coronarographie sera indiquée pour rechercher et traiter une coronaropathie si les comorbidités permettent de pousser suffisamment loin les investigations. Les tests dynamiques, comme l'échocardiographie d'effort, voire le cathétérisme cardiaque droit d'effort, peuvent être très utiles lorsqu'il y a une discordance entre les symptômes d'effort et les paramètres échographiques de repos.



→ P.-V. ENNEZAT<sup>1</sup>,  
S. MARÉCHAUX<sup>2</sup>,  
H. BOUVAIST<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CHU de GRENOBLE.

<sup>2</sup> Hôpital Saint-Philibert, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille/Faculté de Médecine et de Maïeutique de LILLE.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP) est une entité extrêmement hétérogène par sa présentation clinique, ses étiologies et ses comorbidités associées. D'un point de vue épidémiologique, les patients sont souvent des femmes (ratio 2:1) âgées, hypertendues, diabétiques et obèses [1-3]. La physiopathologie détaillée dans un autre chapitre peut être résumée par le développement d'une rigidité artérielle et d'une dysfonction endothéliale (vasculopathie) qui, associées à une rigidité myocardique, provoquent une altération de la réserve diastolique, systolique, du couplage ventriculo-artériel et finalement une rétention hydrosodée [4,5].

Le diagnostic clinique n'est pas toujours aisé dans cette population et le choix des examens paracliniques est guidé notamment par l'âge physiologique et les comorbidités.

Le clinicien se trouve en pratique confronté à deux situations que nous allons détailler.

## Le diagnostic en phase congestive

### 1. Diagnostic clinique

Le diagnostic est en apparence "facilement" posé lorsque le patient est admis avec des symptômes et des signes d'IC congestive (critères de Framingham) et que l'écho-Doppler cardiaque révèle une fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\geq 50\%$ .

Néanmoins, les symptômes et les signes d'IC sont parfois difficiles à discerner de ceux d'une exacerbation d'une bronchopathie chronique devant des râles bronchospastiques. Des crachats hémoptoïques, liés à l'œdème pulmonaire,

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

peuvent aussi égarer vers une embolie pulmonaire ou une pneumopathie.

L'importance des signes congestifs droits est très variable; ils sont parfois massifs (état d'anasarque) ou, à l'inverse, absents en cas d'œdème aigu du poumon "flash" (par redistribution de la volémie vers la circulation pulmonaire en raison d'une augmentation de l'impédance aortique et d'une veinoconstriction) [6]. La pression artérielle est le plus souvent élevée à l'admission en raison de l'hyperactivité sympathique associée à la décompensation cardiaque; une tension artérielle normale ou basse est, en revanche, de mauvais pronostic [7]. Une hypertension artérielle maligne doit faire évoquer un phéochromocytome ou une sténose bilatérale des artères rénale ou unilatérale sur rein unique.

## 2. Examens complémentaires

- **L'ECG** est non spécifique; il peut être normal ou montrer un bloc de branche gauche, une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) électrique, une fibrillation auriculaire ou une bradycardie inadaptée à la situation hémodynamique, spontanée ou induite par des médicaments bradycardisants (bêtabloquant, ivabradine, diltiazem, vérapamil, digoxine, antiarythmiques). Chez les patients porteurs de stimulateurs cardiaques, le tracé montre un rythme électroentraîné.

- **Sur le plan biologique**, une insuffisance rénale et une anémie sont fréquemment observées. L'élévation des peptides natriurétiques est souvent modeste [8,9], mais parfois importante du fait de l'altération de la filtration glomérulaire. Une faible élévation de la troponine cardiaque est fréquente dans le contexte de décompensation, même en l'absence de syndrome coronarien aigu; l'hypoxie, l'anémie, l'inflammation et l'altération des conditions de charge contribuent à cette libération de troponine. Toutefois, une cinétique croissante de la troponine ainsi que des modifications dynamiques

de l'ECG doivent faire évoquer un syndrome coronaire aigu. Une élévation de la CRP est également fréquente en phase de décompensation et peut régresser avec la diminution des signes congestifs (altération de la barrière alvéolo-capillaire et activation inflammatoire de l'endothélium). Elle peut témoigner aussi d'une infection associée, le plus souvent pulmonaire. Une cytolysse et/ou une cholestase hépatique avec baisse du facteur V peuvent être provoquées par la congestion veineuse hépatique et/ou la baisse de la perfusion hépatique.

- **La radiographie thoracique** montre des signes de surcharge alvéolo-interstitielle et/ou des épanchements pleuraux. L'index cardiothoracique peut être important en cas de dilatation du ventricule droit et/ou du massif atrial. Une lecture attentive des coupes parenchymateuses d'une **tomodensitométrie pulmonaire** (souvent réalisée par excès aux urgences à la recherche d'une hypothétique embolie pulmonaire) permet de confirmer la surcharge hydrosodée.

- **L'écho-Doppler cardiaque (fig. 1 à 4)** met en évidence, le plus souvent, un remodelage concentrique du ventricule gauche défini par une épaisseur pariétale relative supérieure à 0,42. L'hypertrophie ventriculaire gauche (définie par une masse ventriculaire gauche > 95 g/m<sup>2</sup> pour les femmes ou > 115 g/m<sup>2</sup> pour les hommes) est inconstante [10]. Une séquelle limitée d'un infarctus du myocarde peut être dépistée. Le débit cardiaque est souvent réduit alors que la fraction d'éjection est préservée (cavité ventriculaire de taille réduite). L'oreillette gauche est en règle générale dilatée (> 34 mL/m<sup>2</sup>), la dilatation atriale étant un marqueur d'élévation chronique des pressions de remplissage ("l'hémoglobine glyquée des pressions de remplissage") en l'absence de fibrillation auriculaire permanente. Une insuffisance mitrale (IM) secondaire charge dépendante, associée ou non à une calcification annulaire mitrale, est fréquente

et régresse avec le traitement diurétique et vasodilatateur [11]. Le remplissage VG est de type restrictif ou de type trouble de relaxation à pression élevée ("relaxation hyperanormale") [12], avec un rapport E/e' élevé lorsque l'écho-Doppler est réalisé avant toute thérapeutique ou peu de temps après le début d'une perfusion de dérivés nitrés. De même, l'hypertension pulmonaire estimée sur le flux d'insuffisance tricuspide et/ou pulmonaire régresse rapidement avec les thérapeutiques [11]. Les cavités droites sont de taille et de contractilité variables. Une dysfonction ventriculaire droite définie par un TAPSE inférieur à 16 mm ou visuellement en 2D était retrouvée dans une étude récente dans 35 et 21 % des cas d'IC-FEP, et cela indépendamment de l'existence d'une maladie pulmonaire [13]. L'insuffisance tricuspide peut être importante, avec un reflux dans les veines sus-hépatiques en cas de dysfonction ventriculaire droite majeure. Fait très important, la veine cave inférieure peut être fine en cas d'œdème pulmonaire et témoigne d'une bonne fonction ventriculaire droite. À l'inverse, elle est dilatée en cas de dysfonction ventriculaire droite et de rétention hydrosodée. Au cours de l'examen échographique, il est important de rechercher une ascite, un épanchement pleural bilatéral ou unilatéral droit (l'épanchement unilatéral gauche est, en règle générale, d'origine exsudative). L'œdème pulmonaire peut également être détecté par échographie pulmonaire ("queues de comètes").

La constatation d'une dysfonction systolique du ventricule gauche réversible dans les 48-72 heures après l'œdème pulmonaire doit faire rechercher en premier lieu une coronaropathie avant d'évoquer une désadaptation à la charge (*afterload mismatch*). Il faut souligner qu'un trouble de cinétique au niveau de la paroi inférolatérale en rapport avec une sténose de l'artère circonflexe ou coronaire droite n'est pas toujours facile à diagnostiquer chez un patient en œdème pulmonaire. Une hypertension artérielle

maligne peut également s'associer à une dysfonction ventriculaire gauche.

Il faut, bien sûr, ne pas porter par excès le diagnostic d'IC-FEP devant la présence d'œdèmes chroniques des membres inférieurs. La constatation d'une veine cave inférieure fine à l'échographie permet

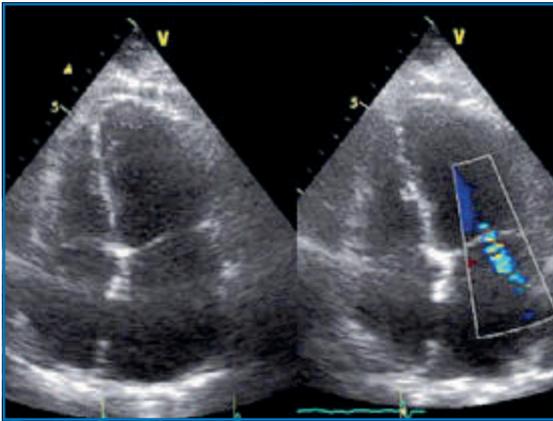
d'exclure en règle générale l'étiologie cardiaque. On recherchera alors une prise d'inhibiteurs calciques, de corticostéroïdes, de glitazone, de prazosine, de minoxidil, de méthylodopa; une insuffisance veineuse (œdèmes épargnant le coup de pied); une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie; un syndrome

néphrotique; une insuffisance rénale; une cirrhose; une dénutrition.

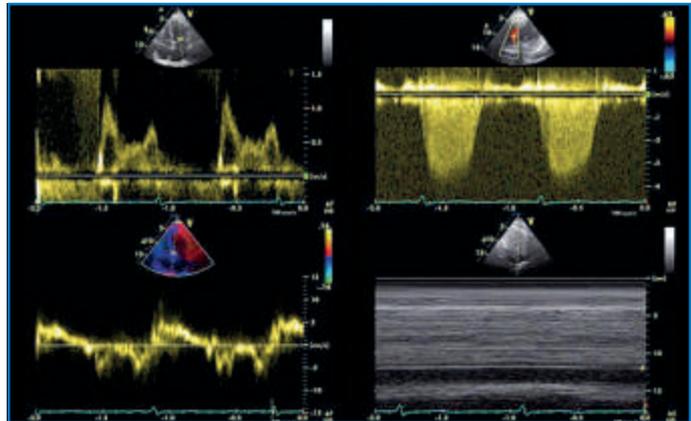
À ce stade, le clinicien-échographiste doit avoir en mémoire une liste d'étiologies à rechercher, qui permettra de remettre en cause le diagnostic d'IC-FEP :

## CAS CLINIQUE

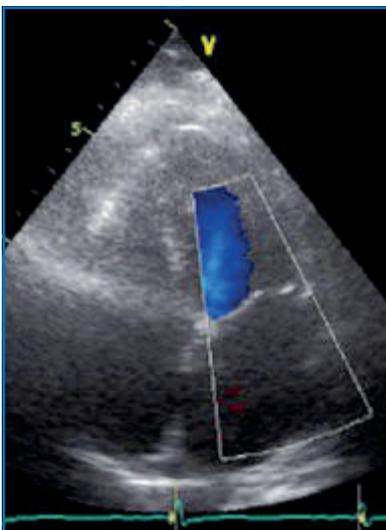
La patiente âgée de 78 ans, obèse (IMC 36), hypertendue, est hospitalisée pour un œdème aigu du poumon. La pression artérielle à l'admission est de 178/75 mmHg.



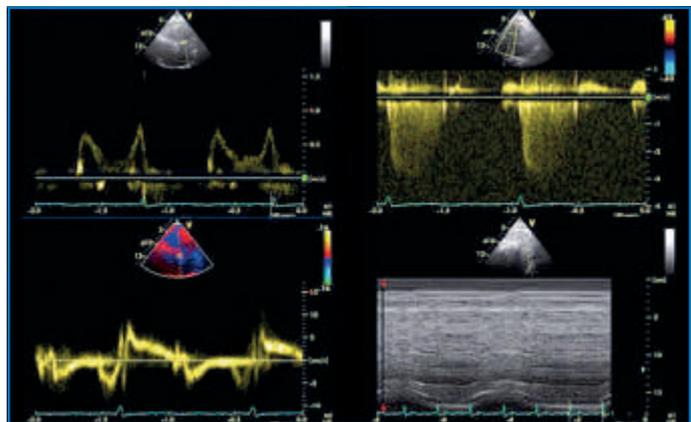
**FIG. 1:** Admission: vue apicale 4 cavités mettant en évidence un remodelage concentrique du ventricule gauche, une oreillette gauche (OG) dilatée et une insuffisance mitrale fonctionnelle minimale.



**FIG. 2:** L'évaluation des pressions de remplissage à l'admission montre un flux mitral de type restrictif avec une onde L, un rapport E/e' à 20. La pression artérielle pulmonaire systolique est estimée à 50 + POD mmHg; la veine cave inférieure est dilatée et non collapsible, la pression de l'oreillette droite (OD) est estimée à > 15 mmHg.



**FIG. 3:** J1: disparition de l'insuffisance mitrale sous traitement diurétique et vasodilatateur (TA 135/65 mmHg) témoignant d'une diminution de la POG.



**FIG. 4:** J1: Diminution de la vitesse maximale de l'onde E, du rapport E/e' à 14 et de l'onde L. La pression artérielle pulmonaire systolique est estimée à 30 + POD mmHg; la veine cave inférieure est non dilatée et collapsible, la POD est estimée à 5 mmHg.

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

- une valvulopathie organique (rétrécissement aortique, maladie de Barlow, prolapsus focal, valvulopathie médicamenteuse, post-radique, rhumatismale, etc.);
- une insuffisance cardiaque à débit élevé (cirrhose, anémie chronique, fistule artério-veineuse): contexte, remodelage excentrique, hypercinésie biventriculaire;
- un cœur pulmonaire chronique sur HTAP du groupe 1 ou post-embolique (groupe 4) ou sur maladie pulmonaire chronique (groupe 3): dilatation ventriculaire droite comprimant un petit ventricule gauche, avec une oreillette gauche de petite taille et des pressions de remplissage du ventricule gauche basses;
- une cardiopathie congénitale (communication interauriculaire, etc.): toute dilatation du ventricule droit doit faire évoquer un *shunt* gauche-droit (le plus souvent communication interauriculaire) et estimer le rapport Qp/Qs;
- une cardiomyopathie hypertrophique (par mutation sarcomérique ou d'origine métabolique): histoire familiale, anomalies ECG, hypertrophie asymétrique, obstruction sous-aortique, anomalies mitrales, dosage de l' $\alpha$ -galactosidase A (maladie de Fabry), signes IRM;
- une cardiomyopathie restrictive avec, en premier lieu, l'amylose cardiaque: microvoltage ECG contrastant avec une hypertrophie biventriculaire, dilatation du massif atrial, remplissage restrictif, vitesses tissulaires effondrées à l'anneau, valves épaissies, lame péricardique;
- une péricardite constrictive: antécédent de chirurgie cardiaque, de radiothérapie ou néoplasique, fessèlement septal et resaut protodiastolique, remplissage ventriculaire restrictif, oreillettes peu dilatées, variation respiratoire des flux, ondes e'septale > e'latérale (*annulus reversus*);
- un syndrome coronaire aigu compliqué d'insuffisance cardiaque (Killip 2-3): troubles de cinétique à l'échocardiographie, élévation de troponine, modifications dynamiques du ST à l'électrocardiogramme; thrombose coronaire confirmée par la coronarographie;

- mise en évidence de la nécrose par IRM cardiaque avec étude du réhaussement après injection de gadolinium;
- une décompensation œdémato-ascitique d'une cirrhose: contexte clinico-biologique d'hépatopathie, pressions de remplissage basses, hyperdébit, veine cave inférieure fine contrastant avec les épanchements des séreuses;
- une cardiopathie rythmique: dysfonction systolique du VG durant le passage en arythmie, avec normalisation plus ou moins rapide après restauration du rythme sinusal.

**Deux points méritent d'être soulignés :**

>>> Les patients en insuffisance rénale préterminale, voire en dialyse, ne devraient pas être classés parmi les patients en IC-FEP; ils ont, certes, des anomalies cardiaques très fréquentes (rigidité cardiaque et vasculaire), mais c'est la défaillance de l'excrétion sodée qui produit des signes congestifs; l'épuration extrarénale est le seul traitement efficace.

>>> Le diagnostic d'exacerbation de maladie pulmonaire chronique (BPCO) est souvent porté par excès devant des râles spastiques conduisant à des prescriptions excessives, voire délétères, de bronchodilatateurs et de corticoïdes inhalés. Une consultation spécialisée de pneumologie avec tests respiratoires est indiquée en cas de doute diagnostique.

### Le diagnostic en phase compensée sous traitement diurétique ou préclinique

**1. Diagnostic clinique**

La dyspnée et la fatigue à l'effort sont des symptômes communs et non spécifiques. Des pathologies extracardiaques variées (anémie, insuffisance respiratoire chronique...), voire un simple déconditionnement chez un(e) patient(e) obèse et sédentaire, peuvent être à l'origine de ces symptômes.

L'hypertension artérielle systémique non contrôlée altère le couplage ventriculo-artériel, et ce tout particulièrement à l'exercice. La réévaluation du patient après contrôle tensionnel permet d'objectiver l'amélioration des symptômes.

**2. Examens complémentaires**

- **L'ECG** est non spécifique (*voir ci-dessus*).

- **L'écho-Doppler cardiaque** de repos peut montrer, chez un patient ambulatoire, un trouble de relaxation avec pressions basses ( $E/e' < 8-12$ ) et des pressions pulmonaires normales. La persistance d'une IM fonctionnelle et d'une hypertension pulmonaire est associée à des pressions de remplissage élevées [14,15]. La fraction d'éjection est préservée alors que la déformation (*strain*) longitudinale globale peut être altérée et de mauvais pronostic [16]. Un certain degré d'asynchronisme intraventriculaire peut être détecté, mais ne semble pas avoir la même signification qu'en cas d'IC avec fraction d'éjection basse [17].

- **Sur le plan biologique**, l'élévation de la troponine T et du NT-proBNP sont des biomarqueurs prédictifs du risque d'insuffisance cardiaque chez les patients porteurs d'une cardiopathie hypertensive [18]. Les biomarqueurs du métabolisme du collagène (TIMP-1, MMP-2, MMP-9) prédisent le risque d'insuffisance cardiaque, mais sont toujours du domaine de la recherche [19]. L'anémie est le plus souvent d'origine multifactorielle, incluant l'activation neurohormonale, la dysfonction rénale, l'inflammation, l'hémodilution et un déficit fonctionnel en fer [20]. La recherche d'une diathèse hémorragique devrait être systématique, d'autant plus si les patients reçoivent des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants. La prévalence d'une dysfonction rénale est élevée, entre 30 et 60 % [21]; elle aggrave la résistance aux diurétiques.

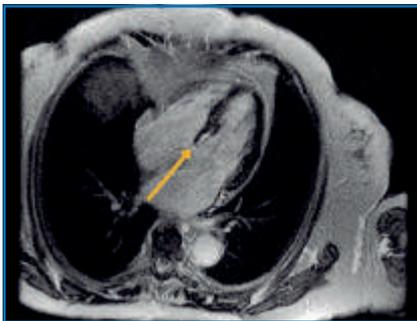
● **L'IRM cardiaque**, avec étude du réhaussement tardif après injection de gadolinium, permet de rechercher des signes d'amylose, d'hémochromatose, de cardiopathie ischémique ou de cardiomyopathie hypertrophique (**fig. 5 à 7**). L'étude en T1-mapping permettra dans l'avenir d'étudier de façon plus fine, en routine, le développement de la fibrose myocardique diffuse chez ces patients.

● **Imagerie des artères rénales**: depuis la publication des études randomisées démontrant l'absence de bénéfice de

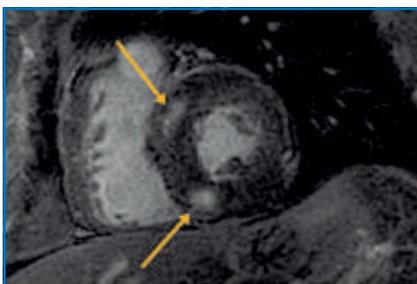
l'angioplastie rénale [22], la recherche de sténoses des artères rénales devrait être réservée aux patients présentant des œdèmes pulmonaires récidivants avec une altération de la fonction rénale, en particulier sous inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Nous avons pu démontrer que l'élévation des résistances intrarénales mesurées par Doppler est associée à un plus mauvais pronostic (**fig. 8**) [23].

● **Le cathétérisme cardiaque droit** permet de confirmer le diagnostic d'IC en

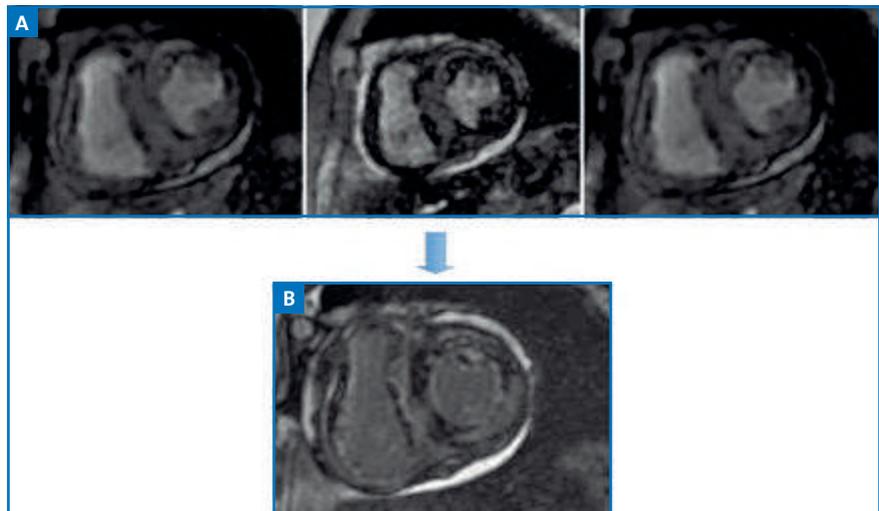
démontrant l'élévation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ( $> 15$  mmHg) et la présence d'une hypertension pulmonaire (PAP moyenne  $\geq 25$  mmHg). Cette dernière est parfois mixte, pré- et postcapillaire, lorsque l'on retrouve un gradient diastolique  $> 7$  mmHg (PAPd-PAPO) témoignant d'une rigidité de l'arbre vasculaire. Parfois, lorsque le cathétérisme cardiaque montre des valeurs subnormales, le test de remplissage ou l'exercice permettent chez ces patients de démasquer les anomalies du remplissage ventriculaire (*voir ci-dessous*).



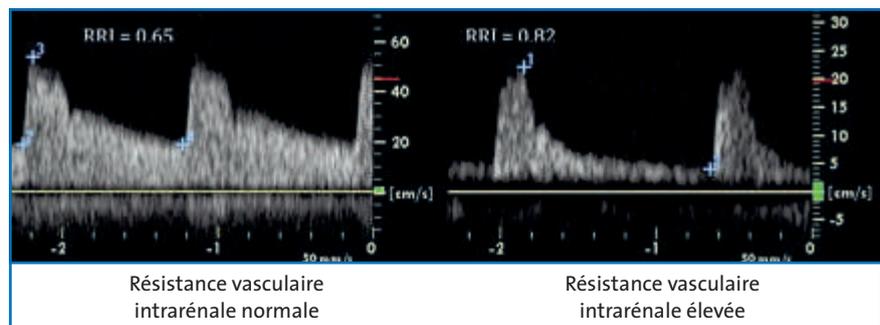
**FIG. 5:** Rétention tardive de gadolinium correspondant à une séquelle sous-endocardique d'infarctus du myocarde limitée chez une patiente hospitalisée pour insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée. L'échocardiographie sous dobutamine n'a pas mis en évidence de signes d'ischémie myocardique (Courtoisie: Pr Maréchaux et Dr Toledano GHICL).



**FIG. 7:** Séquence de réhaussement tardif en IRM chez une patiente de 65 ans hospitalisée pour un épisode d'insuffisance cardiaque avec découverte d'un épaississement du septum basal interventriculaire à l'échocardiographie et une fraction d'éjection VG préservée. Les séquences de réhaussement tardif révèlent l'existence d'une fibrose médiointerventriculaire dans les zones hypertrophiées (flèches) sous la forme de prises de contraste localisées, ce qui renforce le diagnostic échocardiographique de cardiomyopathie hypertrophique (Courtoisie: Pr Maréchaux et Dr Toledano GHICL).



**FIG. 6 A-B:** IRM cardiaque d'une patiente ayant présenté un épisode d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée. À l'IRM, les séquences cherchant à annuler le signal myocardique (recherche du temps d'inversion-Ti) ne permettent pas d'obtenir un Ti satisfaisant (A: plusieurs Ti consécutifs, annulation du myocarde incomplète). Il existe sur les séquences de réhaussement tardif (B) une prise de contraste diffuse non systématisée du myocarde. Ces données IRM sont typiques d'une amylose cardiaque qui sera confirmée histologiquement (Courtoisie: Pr Maréchaux et Dr Toledano GHICL).



**FIG. 8:** Exemple de résultats de Doppler vasculaire intrarénal à gauche chez une patiente hypertendue sans insuffisance cardiaque et à droite chez une patiente hypertendue avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (d'après [23]).

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

● **Le cathétérisme cardiaque gauche :** une coronaropathie doit être évoquée devant tout symptôme d'insuffisance cardiaque. Sa prévalence est estimée entre 30 et 60 % dans les registres d'IC-FEP [24]. Lorsque les tests fonctionnels d'ischémie myocardique non invasifs sont positifs ou non concluants, un cathétérisme cardiaque gauche est discuté *en fonction de l'âge physiologique et de la fonction rénale*. Néanmoins, la revascularisation coronaire (que ce soit par angioplastie ou par pontage) ne s'accompagne pas toujours d'une amélioration des symptômes. Des récurrences d'IC sont régulièrement observées chez les patients revascularisés, dans la mesure où ces patients présentent des OAP alors que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est normale [25]. Par ailleurs, le cathétérisme cardiaque gauche permet de mesurer directement les pressions de remplissage du ventricule gauche (PVG moyenne  $\geq 15$  mmHg). Il faut souligner que certains patients avec HTAP du groupe 1 peuvent présenter

une élévation des pressions gauches en lien avec l'interdépendance interventriculaire.

● **L'évaluation à l'effort** permet de corréler les anomalies myocardiques et/ou circulatoires avec les symptômes. Ces tests ne sont réalisables que chez des patients ambulatoires sans comorbidités qui pourraient les empêcher de réaliser un effort (arthrose invalidante, obésité importante, etc.) :

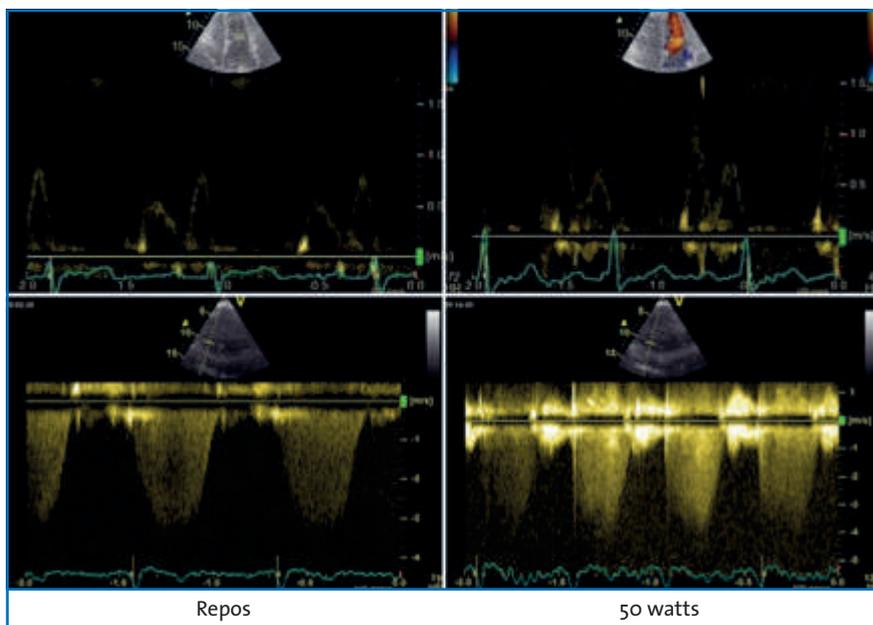
>>> Un test conventionnel d'effort met en évidence la dyspnée d'effort pour un faible palier, une hypertension artérielle excessive et, parfois, une incompétence chronotrope induite ou non par une thérapeutique bradycardisante. Un essai randomisé testant le bénéfice de la stimulation atriale dans ce sous-groupe de patients (RESET) est en cours.

>>> L'épreuve fonctionnelle cardiorespiratoire avec mesure des échanges gazeux (EFX) peut aider à la compréhension physiopathologique des symptômes

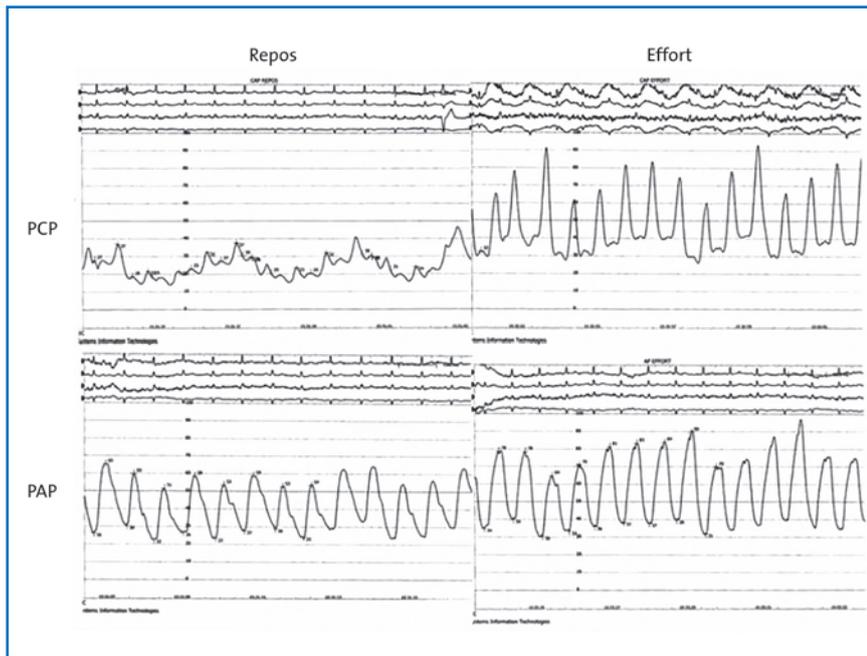
en tentant de distinguer les origines cardiaques, pulmonaires et périphériques.

>>> L'écho-Doppler cardiaque d'effort (**fig. 9**) permet de détecter une ischémie myocardique avec une meilleure spécificité/sensibilité que l'ECG d'effort, une élévation des pressions de remplissage estimées par le rapport E/e', une élévation des pressions pulmonaires estimées à partir du flux d'insuffisance tricuspide ainsi qu'une insuffisance mitrale dynamique [26]. L'absence d'augmentation, voire la diminution de la fraction d'éjection, est régulièrement retrouvée dans cette population, et ce en l'absence de coronaropathie [27].

>>> Cathétérisme cardiaque d'effort (**fig. 10**) : l'étude de l'hémodynamique à l'effort (effort dynamique ou isométrique) permet de démasquer les anomalies du remplissage ventriculaire et l'hypertension pulmonaire secondaire. Physiologiquement, le débit cardiaque est multiplié par 3 à 5 à l'effort grâce à une augmentation couplée de la fréquence cardiaque, de la contractilité et de la précharge ainsi qu'à une vasodilatation artérielle périphérique. L'augmentation de la précharge se manifeste par une augmentation du volume télédiastolique du ventricule gauche de 20 à 40 % pour un exercice de faible intensité, et ce sans augmentation des pressions de remplissage malgré le raccourcissement du temps de remplissage. À l'inverse, chez les patients IC-FEP, l'étude des courbes de pression-volume lors d'un exercice dynamique met en évidence une élévation importante des pressions de remplissage associée à une diminution (ou une non-augmentation) du volume télédiastolique témoignant d'une augmentation de l'élastance diastolique (ou rigidité) du ventricule gauche [28]. D'un point de vue pratique, le cathétérisme cardiaque droit d'effort permet d'identifier ces patients par une augmentation de la pression capillaire pulmonaire au-delà de 25 mmHg avec parfois des ondes V importantes, alors même que la pres-



**FIG. 9 :** Écho-Doppler cardiaque d'effort chez une patiente hypertendue avec antécédent d'œdème pulmonaire et fraction d'éjection préservée. À 50 watts, la patiente interrompt l'effort pour dyspnée. Le flux mitral de type 1 au repos devient restrictif et la pression artérielle pulmonaire systolique passe de 38 à 74 mmHg (d'après [26]).



**FIG. 10 :** Cathétérisme cardiaque droit de repos (à gauche) puis d'effort (effort isométrique : à droite) montrant une augmentation explosive de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et de la pression capillaire pulmonaire (PCP) avec une onde V (d'après [26]).

sion capillaire pulmonaire de repos est normale ainsi que le BNP.

>>> Le cathétérisme cardiaque droit avec test de remplissage (perfusion rapide d'une solution saline) est une autre méthode (moins performante que l'effort toutefois) [29] pour mettre en évidence la rigidité du couple ventriculo-artériel et démasquer une élévation franche des pressions de remplissage chez les patients traités par diurétiques ou en phase préclinique.

### Évaluation des comorbidités

La recherche du syndrome d'apnée du sommeil doit être systématique. L'obésité multiplie par 4 la prévalence de désordres du sommeil. La servo-ventilation adaptative améliore les symptômes, la dysfonction diastolique et la rigidité vasculaire en cas d'IC-FEP. La nécessité de dépister une anémie et une insuffisance rénale a été évoquée plus haut.

**Le diagnostic d'insuffisance respiratoire chronique** associée à l'IC-FEP doit être documenté par des examens complémentaires spécialisés.

### Conclusion

Le diagnostic de l'IC-FEP fait appel à une démarche intégrée. L'écho-Doppler cardiaque est l'examen pivot, aussi bien chez les malades en phase de décompensation qu'en phase compensée. Les tests dynamiques permettent d'établir le diagnostic chez les patients ambulatoires ou en phase préclinique. Le diagnostic d'IC-FEP doit rester un diagnostic d'exclusion, après élimination d'autres causes spécifiques d'insuffisance cardiaque (maladie coronaire et ischémie myocardique, cardiomyopathies, valvulopathies sévères...) Les comorbidités sont essentielles à identifier afin de mettre en évidence des cibles thérapeutiques potentielles chez ces patients complexes.

### Bibliographie

1. KLAPHOLZ M, MAURER M, LOWE AM *et al.* New York Heart Failure Consortium. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:1432-1438.
2. MARÉCHAUX S, SIX-CARPENTIER MM, BOUABDALLAOUI N *et al.* Prognostic importance of comorbidities in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*, 2011;26:313-320.
3. DONAL E, LUND LH, OGER E *et al.* KaRen Investigators. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction included in the Karolinska Rennes (KaRen) study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:112-121.
4. ENNEZAT PV, LE JEMTEL TH, LOGEART D *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: a systemic disorder? *Rev Med Interne*, 2012;33:370-380.
5. MARÉCHAUX S, SAMSON R, VAN BELLE E *et al.* Vascular and Microvascular Endothelial Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*, 2015 Sep 16. [Epub ahead of print]
6. COTTER G, FELKER GM, ADAMS KF *et al.* The pathophysiology of acute heart failure. Is it all about fluid accumulation? *Am Heart J*, 2008;155:9-18.
7. BUICIUC, O RUSINARU D, LÉVY F *et al.* Low systolic blood pressure at admission predicts long-term mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*, 2011;17:907-915.
8. MAISEL AS, McCORD J, NOWAK RM *et al.* Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:2010-2017.
9. SHUAI XX, CHEN YY, LU YX *et al.* Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: which parameters and diagnostic strategies are more valuable? *Eur J Heart Fail*, 2011;13:737-745.
10. SHAH AM, SHAH SJ, ANAND IS *et al.* TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail*, 2014;7:104-115.
11. ENNEZAT PV, MARÉCHAUX S, BOUABDALLAOUI N *et al.* Dynamic nature of pulmonary artery systolic pressure in decompensated heart failure with preserved ejection fraction: role of functional mitral regurgitation. *J Card Fail*, 2013;19:746-752.
12. BOGATY P, MURÉ P, DUMESNIL JG. New insights into diastolic dysfunction as the

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

- cause of acute left-sided heart failure associated with systemic hypertension and/or coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2002;89:341-345.
13. MOHAMMED SF, HUSSAIN I, ABOUEZZEDDINE OF *et al.* Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*, 2014;130:2310-2320.
  14. MARÉCHAUX S, NEICU DV, BRAUN S *et al.* Lille HFpEF Study Group. Functional mitral regurgitation: a link to pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*, 2011;17:806-812.
  15. MARÉCHAUX S, PINÇON C, POUUEYDANETTE M *et al.* Elevated left atrial pressure estimated by Doppler echocardiography is a key determinant of mitral valve tenting in functional mitral regurgitation. *Heart*, 2010;96:289-297.
  16. SHAH AM, CLAGGETT B, SWEITZER NK *et al.* Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*, 2015;132:402-414.
  17. MENET A, GREFFE L, ENNEZAT PV *et al.* Is mechanical dyssynchrony a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction? *Am Heart J*, 2014;168:909-916.
  18. NEELAND IJ, DRAZNER MH, BERRY JD *et al.* Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:187-195.
  19. BARASCH E, GOTTDIENER JS, AURIGEMMA G *et al.* Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly. The cardiovascular health study. *Circ Heart Fail*, 2009;2:303-310.
  20. KASNER M, ALEKSANDROV AS, WESTERMANN D *et al.* Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*, 2013;168:4652-4657.
  21. MENTZ RJ, KELLY JP, VON LUEDER TG *et al.* Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:2281-2293.
  22. JENKS S, YEOH SE, CONWAY BR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;12:CD002944.
  23. ENNEZAT PV, MARÉCHAUX S, SIX-CARPENTIER M *et al.* Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant*, 2011; 26:3908-3913.
  24. OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006;355:251-259.
  25. KRAMER K, KIRKMAN P, KITZMAN D *et al.* Flash pulmonary edema: association with hypertension and recurrence despite coronary revascularization. *Am Heart J*, 2000;140:451-455.
  26. MARÉCHAUX S, TERRADE J, BIAUSQUE F *et al.* Exercise-induced functional mitral regurgitation in heart failure and preserved ejection fraction: a new entity. *Eur J Echocardiogr*, 2010;11:E14.
  27. ENNEZAT PV, LEFETZ Y, MARÉCHAUX S *et al.* Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J Card Fail*, 2008;14:475-480.
  28. BORLAUG BA, NISHIMURA RA, SORAJJA P *et al.* Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2010;3:588-595.
  29. ANDERSEN MJ, OLSON TP, MELENOVSKY V *et al.* Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail*, 2015;8:41-48.

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

## Nouvelles données pour Pradaxa

Le *Brigham and Women's Hospital* de Boston et Boehringer Ingelheim ont annoncé les résultats d'une nouvelle analyse intermédiaire d'une étude à long terme évaluant la tolérance et l'efficacité de Pradaxa (dabigatran éteixilate) *versus* la warfarine en pratique clinique courante. Ces données, recueillies sur 32 mois auprès de 44 672 patients américains atteints de FA non valvulaire, ont montré une réduction de 28 % du risque d'accident vasculaire cérébral et de 26 % du risque de saignement majeur sous Pradaxa *versus* warfarine. Les critères de jugement principaux de l'étude étaient les taux d'accidents vasculaires cérébraux et de saignements majeurs. Ces résultats ont été présentés lors des sessions scientifiques 2015 de l'*American Heart Association* à Orlando.

Cette analyse intermédiaire vient s'ajouter au solide programme de recherche à l'appui de la valeur en vie réelle de Pradaxa, qui dispose aux États-Unis, rappelons-le, d'une autorisation de mise sur le marché pour son agent de réversion spécifique.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Boehringer Ingelheim.

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

# Traitement médical de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (ICFEVGp) est une situation pathologique fréquente, associée à une morbi-mortalité élevée. Les patients sont souvent très gênés dans leur activité quotidienne et le taux de réhospitalisation après une décompensation cardiaque est élevé. En 2015, le traitement des décompensations cardiaques (œdème aigu pulmonaire et rétention hydrosodée) reste symptomatique et vise à contrôler les facteurs déclenchants, les symptômes et la volémie. Le régime pauvre en sel et les diurétiques sont indispensables pour contrôler la volémie. Il faudra ajuster finement le niveau du régime et les posologies des diurétiques afin d'éviter les effets secondaires (hypotension et insuffisance rénale). Dans l'ICFEVGp stable, aucune molécule n'a pu démontrer une diminution significative de la morbi-mortalité. L'éducation thérapeutique semble efficace et permet de diminuer les réhospitalisations. La recherche clinique se poursuit afin de mieux comprendre cette pathologie à multiples facettes dont le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont complexes.



→ P. DE GROOTE

Service de Cardiologie,  
Pôle Cardiovasculaire et Pulmonaire,  
Hôpital Cardiologique, CHRU, LILLE.

**L**e plus souvent, le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (ICFEVGp) est évoqué lors d'une décompensation cardiaque. Il s'agit essentiellement d'un œdème aigu du poumon. Il est rare de faire le diagnostic devant une simple dyspnée d'effort, symptôme majeur du patient chronique stable. Avec l'évolution de la pathologie, les signes droits font leur apparition et la rétention hydrosodée devient le signe clinique prédominant avec, au stade terminal, la possibilité de devoir faire face à une hypertension pulmonaire post-capillaire sévère.

On peut donc distinguer trois prises en charge thérapeutiques distinctes, correspondant aux trois présentations cliniques : l'œdème aigu pulmonaire, la rétention hydrosodée et la dyspnée d'effort chronique.

## Œdème aigu pulmonaire

La prise en charge de cette situation clinique est assez bien codifiée (voir les recommandations européennes 2012 de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque) [1, 2]. Il existe le plus souvent un ou plusieurs facteurs déclenchants de l'œdème pulmonaire : élévation de la pression artérielle, trouble du rythme supraventriculaire, syndrome coronarien aigu, arrêt du traitement, entorse au régime sans sel, anémie, infection... Bien entendu, nous ne développerons pas les prises en charge spécifiques indispensables de ces différents facteurs déclenchants.

Le traitement urgent consiste à faire baisser la pression télédiastolique du ventricule gauche et à assurer une bonne hématose pour éviter l'intubation et la ventilation. L'oxygène est fondamental en présence d'une saturation < 90 %. Si

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

la tension artérielle le permet, il ne faut pas hésiter à administrer des doses répétées de dérivés nitrés, plus efficaces que les diurétiques. Une étude randomisée chez 104 patients de 74 ans d'âge moyen a comparé ces deux classes thérapeutiques [3]. Il s'agit d'une étude ancienne, mais c'est la seule à être randomisée. Tous les patients recevaient un bolus de 40 mg de furosémide, puis, dans le groupe "dérivés nitrés", 3 mg d'isosorbide dinitrate toutes les 5 min. Le groupe "diurétiques" recevait 1 mg/h de dérivés nitrés et 80 mg de furosémide toutes les 15 min. La stratégie "nitrés" s'est révélée supérieure à la stratégie "diurétiques", avec une réduction de l'objectif principal (décès, ventilation et infarctus du myocarde) de 46 % à 25 % ( $p = 0,04$ ). La dose moyenne de nitrés administrée était de  $11,4 \pm 6,8$  mg et celle de furosémide de  $200 \pm 65$  mg, sans aucune différence sur le plan tensionnel. Une petite étude équivalente chez 40 patients a démontré la supériorité des nitrés sur la ventilation non invasive à deux niveaux de pression [4]. Les patients devaient avoir une saturation en  $O_2 \leq 90$  %. Les patients du groupe "nitrés" recevaient, en plus de l' $O_2$ , des bolus de 4 mg d'isosorbide dinitrate toutes les 4 min jusqu'à une saturation en  $O_2 \geq 96$  % ou une tension artérielle systolique  $\leq 110$  mmHg. L'objectif principal était la baisse de la mortalité, de l'infarctus du myocarde et de la ventilation à 24 h. Les nitrés se sont révélés supérieurs à la ventilation non invasive, avec 25 % d'événements vs 85 % ( $p = 0,0003$ ). Les deux décès qui surviennent dans le groupe "ventilation non invasive" ont été secondaires aux complications d'une ventilation prolongée.

Les différentes études réalisées à la phase aiguë d'une décompensation cardiaque sont décevantes. Les molécules étudiées (tezosentan, nésiritide, lévosimendan, rolofylline, tolvaptan...) n'ont pas pu démontrer leur efficacité face au comparateur. Il faut garder à l'esprit la complexité de la situation en raison du choix difficile d'un comparateur (diuré-

tiques, nitrés et dobutamine n'ont pas été plus efficaces dans de grandes études) et du choix de l'objectif principal (score de dyspnée, baisse du BNP, décès). D'autres études sont en cours. Actuellement, la molécule qui semble la plus prometteuse est la sérelaxine, analogue à la relaxine, hormone vasodilatatrice sécrétée pendant la grossesse.

### Rétention hydrosodée

L'élévation chronique des pressions télédiastolique du ventricule gauche et auriculaire gauche va progressivement retentir sur les pressions des cavités droites. Tout en gardant une dyspnée d'effort, les patients vont développer des signes de rétention hydrosodée qui vont les conduire de plus en plus souvent en hospitalisation.

Les diurétiques, dont les doses devront être prudemment augmentées, restent la seule thérapeutique possible. Bien entendu, il est indispensable de leur associer un régime pauvre en sel, mais celui-ci sera moins drastique que dans l'insuffisance cardiaque (IC) systolique. La surveillance rénale est indispensable, car l'aggravation de la fonction rénale n'est pas rare. En l'absence de réponse favorable, ou plus souvent en cas d'épuisement thérapeutique nécessitant des doses importantes de diurétiques de l'anse, on pourra associer de la spironolactone ou des diurétiques thiazidiques. La surveillance biologique est alors indispensable (fonction rénale et kaliémie).

La situation terminale est le développement d'une hypertension pulmonaire, de type post-capillaire. Aucun traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire n'a montré son efficacité dans cette situation. Un nouvel inhibiteur des récepteurs de l'endothéline, le macitentan, est cependant en cours d'évaluation dans une étude en double aveugle (étude MELODY).

### Dyspnée d'effort et/ou traitement de fond

La dyspnée d'effort est le symptôme majeur des patients stables. C'est leur plainte fonctionnelle essentielle, car la dyspnée les gêne au quotidien lors des efforts de la vie courante. De nombreuses études ont montré une élévation très rapide de la pression pulmonaire d'occlusion lors des efforts minimes.

#### 1. Dyspnée d'effort

Aucune thérapeutique n'a démontré une quelconque efficacité et très peu d'études ont évalué des médicaments pour contrôler ce symptôme. De manière empirique, on pouvait proposer la prise de dérivés nitrés juste avant l'effort pour éviter l'élévation de la pression pulmonaire d'occlusion.

>>> Cependant, une étude récente, NEAT-HFpEF, a étudié l'impact des dérivés nitrés dans le traitement de fond de l'ICFEVGp [5]. Il s'agit d'une étude en double aveugle contre placebo et en *cross-over*. L'objectif principal était d'évaluer l'effet de l'isosorbide mononitrate sur les activités quotidiennes des patients pendant 6 semaines. Les patients devaient avoir une augmentation de la pression pulmonaire d'occlusion et une élévation du taux de BNP pour être inclus. L'activité quotidienne était estimée avec un accéléromètre. Pour ce faire, 110 patients ont été randomisés. La dose d'isosorbide mononitrate était augmentée progressivement de 30 mg à 120 mg/j. Sous nitrés, l'activité quotidienne est moindre ( $p = 0,06$ ), la durée des activités est significativement plus courte ( $p = 0,02$ ), avec une diminution des activités inversement proportionnelle à la dose de nitrés. L'isosorbide mononitrate ne modifie pas la qualité de vie, le test de marche de 6 min ou le taux de BNP, mais augmente le risque d'effets secondaires. En résumé, il est inutile, voire dangereux, de proposer un traitement chronique par l'isosorbide mononitrate aux patients ayant une ICFEVGp.

# Bipreterax 10/2,5

PÉRINDOPRIL Arginine 10 mg + INDAPAMIDE 2,5 mg

**HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés par périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie**  
Avant de débiter un traitement antihypertenseur, la mise en place de mesures hygiénodététiques est recommandée



Pour une information complète sur Bipreterax 10/2,5 mg consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

>>> L'étude **RELAX** a évalué, en double aveugle contre placebo, l'effet du sildénafil sur les capacités d'effort de 213 patients stables avec une FEVG  $\geq 50\%$ , un BNP élevé et un pic de  $VO_2 \leq 60\%$  de la valeur maximale théorique [6]. Le choix de cette classe thérapeutique vient de certaines données expérimentales montrant des effets bénéfiques du sildénafil sur un modèle animal. L'âge moyen des patients était de 69 ans, 48 % étaient des femmes, 53 % étaient en classe III de la NYHA. Par rapport au placebo, le sildénafil n'améliore pas le pic de  $VO_2$  des patients et ne modifie pas non plus le score de dyspnée ni la distance parcourue en 6 min.

>>> L'étude **PARAMOUNT** a comparé le LCZ686 – inhibiteur mixte des récepteurs de type I de l'angiotensine II et de la neuro-endopeptidase neutre – au valsartan chez 166 patients stables de plus de 40 ans avec une FEVG  $\geq 45\%$  et une élévation du NT-proBNP [7]. L'objectif principal était la baisse du NT-proBNP après 12 semaines de traitement. Le LCZ686 diminue significativement le taux de NT-proBNP par rapport au valsartan. Le LCZ686 ne modifie pas les

symptômes, mais diminue significativement la taille de l'oreillette gauche. On peut supposer que le LCZ686 induit une baisse rapide et maintenue de la pression auriculaire gauche, expliquant la diminution à la fois du NT-proBNP et de la taille de l'oreillette gauche. Une grande étude de morbi-mortalité, l'étude **PARAGON**, est en cours.

## 2. Traitement de fond : les grandes études de morbi-mortalité

Aucune molécule testée n'a pu démontrer une baisse significative de la morbi-mortalité dans les 6 grandes études internationales menées en double aveugle contre placebo. Les classes thérapeutiques étudiées étaient la digoxine (sous-étude de l'étude **DIG**), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (PEP-CHF avec le périmopril), les bêtabloquants (**SENIORS** avec le nébivolol), les antagonistes des récepteurs de type I de l'angiotensine II ou ARA II (**CHARM-preserved** avec le candésartan et **I-PRESERVE** avec l'irbésartan) et les antagonistes des récepteurs à l'aldostérone (**TOPCAT** avec la spironolactone). Un résumé des prin-

cipaux résultats et des caractéristiques cliniques des patients est présenté dans les **tableaux I** et **II** et la **figure 1**.

On pourrait considérer que la première grande étude dans l'ICFEVGp a été l'étude **CONSENSUS**, évaluant l'éналаpril dans l'insuffisance cardiaque sévère. En effet, les critères de sélection des patients étaient cliniques sans valeur de FEVG nécessaire. Cependant, nous ne la détaillerons pas, le pourcentage de patients ayant une FEVG  $> 45\%$  n'étant pas précisé.

>>> L'étude **DIG** est donc la vraie première grande étude internationale dans l'ICFEVGp évaluant la digoxine chez 988 patients [8]. Les critères d'inclusion étaient simples : avoir une FEVG  $> 45\%$  et être en rythme sinusal. L'objectif principal était la réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'étude s'est révélée négative avec un *hazard ratio* (HR) à 0,82 [0,63-1,07];  $p = 0,14$ . Au cours d'un suivi de 37 mois, 102 patients (21 %) sous digoxine ont présenté un événement contre 119 patients (24 %) sous placebo. On constate une

Études	Année	N	Molécule	FEVG	Autres particularités	Objectif principal	Hazard ratio
<b>DIG</b>	1991-1993	988	Digoxine	$> 45\%$	Sinusal	Mortalité par IC et hosp. IC	0,82 [0,63-1,07], $p = 0,136$
<b>CHARM-preserved</b>	1999-2000	3023	Candésartan	$\geq 40\%$	Hosp. CV	Mortalité CV et hosp. IC	0,89 [0,77-1,03], $p = 0,118$
<b>SENIORS</b>	2000-2002	2128	Nébivolol	-	$\geq 70$ ans + hosp. IC $< 12$ mois ou FEVG basse $> 35\%$	Mortalité totale et hosp. CV	0,86 [0,74-0,99], $p = 0,039$
<b>PEP-CHF</b>	2000-2003	850	Périmopril	$\geq 40\%$	$\geq 70$ ans + hosp. IC $< 6$ mois + dysfonction diastolique Arrêt prématuré du recrutement	Mortalité totale et hosp. IC	0,919 [0,700-1,208], $p = 0,545$
<b>I-PRESERVE</b>	2002-2005	4128	Irbésartan	$\geq 45\%$	$\geq 60$ ans + hosp. IC $< 6$ mois ou NYHA III-IV avec signes d'ICFEVGp	Mortalité totale et hosp. CV	0,95 [0,86-1,05], $p = 0,35$
<b>TOPCAT</b>	2006-2012	3445	Spironolactone	$\geq 45\%$	$\geq 50$ ans + hosp. IC $< 12$ mois ou BNP élevé	Mortalité CV, arrêts cardiaques et hosp. IC	0,89 [0,77-1,04], $p = 0,14$

Abréviations : CV : cardiovasculaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Hosp. : hospitalisation ; IC : insuffisance cardiaque.

**TABEAU I :** Résumé des données principales des 6 grandes études de morbi-mortalité dans l'ICFEVGp.

	DIG	CHARM-preserved	SENIORS	PEP-CHF	I-PRESERVE	TOPCAT
n	988	3 023	2135	850	4 128	3 445
Âge	67	67 ± 11	75	75	72 ± 7	68,7
Femme	40 %	40 %	55 %	55 %	60 %	51 %
FEVG	55 ± 8 %	54 ± 9 %	34 %	64 %	60 %	56 %
Ischémique	56 %	56 %	68 %	30 %*	48 %	59 %
HTA	60 %	64 %	61 %	79 %	88 %	91 %
Diabète	29 %	28 %	25 %	20 %	27 %	32 %
Fibrillation auriculaire	0 %	29 %	34 %	21 %	29 %	35 %
Créatinine mg/L	12,6 ± 3,9	11	12	11	10 ± 3	10
Clairance créatinine mL/min/1,73m <sub>2</sub>	61 ± 20	-	-	-	72 ± 22	65

\*Approximatif ; résultats numériques en médiane ou en moyenne ± écart-type.  
Abréviations : FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA : hypertension artérielle.

TABLEAU II : Principales caractéristiques cliniques et paracliniques des patients inclus dans les grandes études de morbi-mortalité.

tendance à moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR = 0,79 [0,59-1,04] ; p = 0,09) contrebalancée par une augmentation non significative des hospitalisations pour angor instable (HR = 1,37 [0,99-1,91] ; p = 0,06).

>>> L'étude **CHARM-preserved** a comparé l'effet du candésartan au placebo chez 3023 patients [9]. Les critères d'inclusion sont les suivants : un patient en classe II à IV de la NYHA, avec un antécédent d'hospitalisation pour un motif cardiovasculaire et une FEVG ≥ 40 %. L'objectif principal était la réduction de la mortalité cardiovasculaire et celle du nombre d'hospitalisations pour IC. La dose moyenne de candésartan atteinte était de 25 mg/j. La population était atypique, avec une moyenne d'âge de 67 ± 11 ans et seulement 40 % de femmes. En général, dans les grands registres, les patients sont plus âgés, avec une propor-

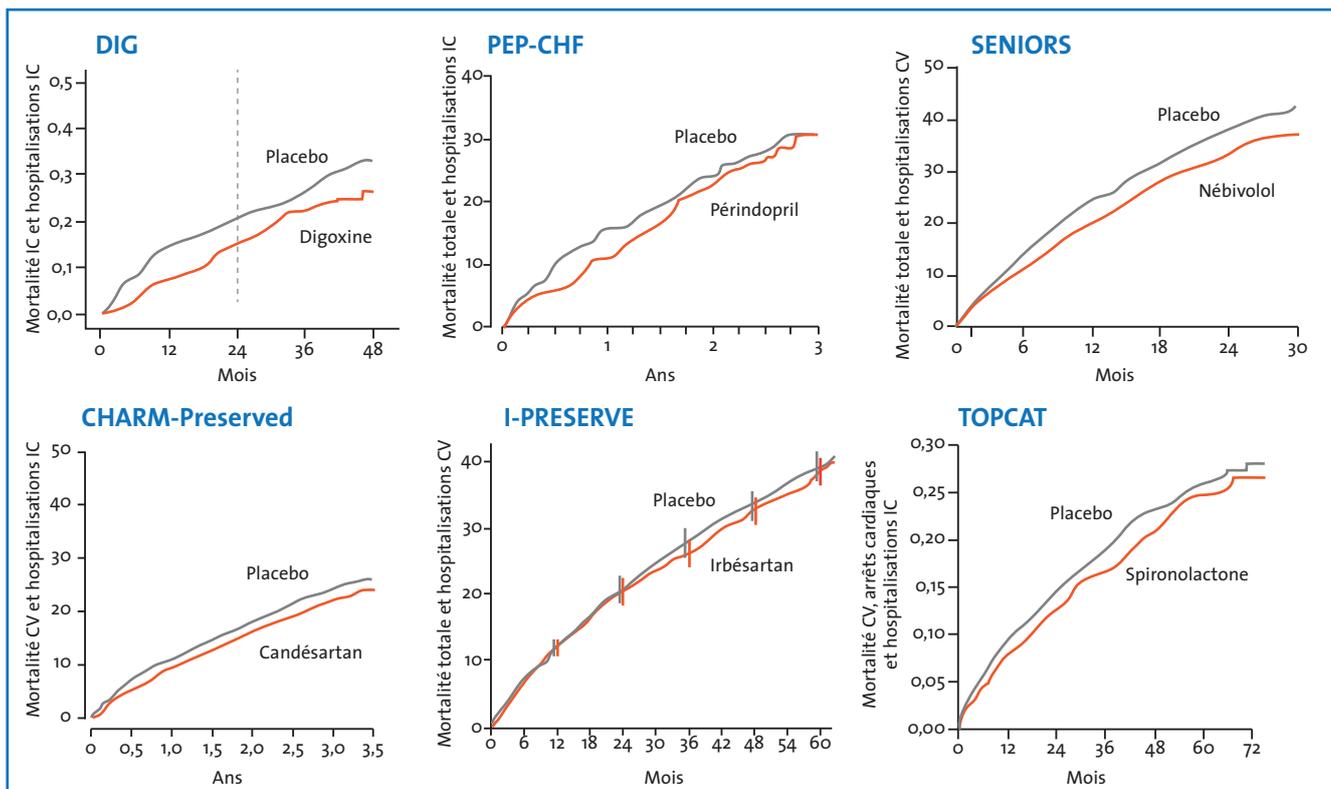


FIG. 1 : Courbes de survie des 6 grandes études de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée. À noter que l'étude SENIORS concerne aussi des patients avec une insuffisance cardiaque systolique. Abréviations : CV : cardiovasculaire ; IC : insuffisance cardiaque.

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

tion de femmes plus importante. L'étude s'est révélée négative avec une réduction non significative de l'objectif principal (HR = 0,89 [0,77-1,03]; p = 0,118).

>>> **L'étude SENIORS** est une étude réalisée sur une population hétérogène de 2 128 patients en IC, soit par dysfonction systolique, soit à FEVG préservée [10]. Il s'agit d'une étude du sujet âgé ( $\geq 70$  ans,  $76 \pm 5$  ans) avec 35 % des patients ayant une FEVG  $> 35$  %. La molécule évaluée est le nébivolol, bêtabloquant vasodilatateur cardiosélectif. La dose moyenne atteinte est de  $7,7 \pm 3,6$  mg/j. L'objectif principal est la baisse de la mortalité totale et du nombre d'hospitalisations cardiovasculaires. L'étude est positive, avec une réduction de 14 % de l'objectif primaire (HR = 0,86 [0,74-0,99]; p = 0,039). Malgré ces résultats, il est difficile de conclure que le nébivolol est un médicament efficace dans l'ICFEVGp.

>>> **L'étude PEP-CHF** a évalué, en double aveugle contre placebo, l'effet du périndopril (4 mg) chez 850 patients dont l'âge moyen était de  $76 \pm 5$  ans, avec 55 % de femmes [11]. Les critères d'inclusion étaient des patients de plus de 70 ans recevant des diurétiques pour une hospitalisation pour décompensation cardiaque dans les 6 derniers mois, avec une FEVG  $\geq 40$  % et des critères échographiques de dysfonction diastolique. L'objectif principal était la baisse de la mortalité totale et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les inclusions ont été arrêtées avant d'atteindre le nombre de patients prévu (1 000 patients). L'étude est négative avec un HR à 0,92 ([0,70-1,21]; p = 0,545). L'interprétation des résultats est difficile car les inclusions ont été très longues. De plus, beaucoup de patients du bras placebo ont bénéficié en ouvert d'un IEC après un an de suivi.

>>> **L'étude I-PRESERVE** est l'étude la plus importante en termes de patients inclus dans une étude sur l'ICFEVGp [12]. Il s'agit d'une étude en double aveugle contre placebo évaluant chez

4 128 patients l'irbésartan, un ARA II. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge  $\geq 60$  ans, avec une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 6 mois. En l'absence d'hospitalisation récente, les patients devaient être en classe III-IV de la NYHA, avec des signes cliniques ou échographiques évocateurs d'ICFEVGp. L'âge moyen était de  $72 \pm 7$  ans, avec 60 % de femmes. L'objectif principal était la réduction de la mortalité totale et du nombre d'hospitalisations cardiovasculaires. L'étude est également négative avec un HR à 0,95 ([0,86-1,05]; p = 0,35). Il n'y a aucune baisse significative de la mortalité ni des hospitalisations. La dose moyenne atteinte d'irbésartan était de 275 mg.

>>> **L'étude TOPCAT** est l'étude la plus récente dans l'ICFEVGp [13]. Le but était d'évaluer, en double aveugle contre placebo, la spironolactone administrée à la dose de 25 mg chez 3 445 patients. Les critères d'inclusion étaient un âge  $\geq 50$  ans, une FEVG  $\geq 45$  %, la présence de symptômes ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque et une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois, ou dans les 2 mois précédant un BNP  $\geq 100$  pg/mL ou un NT-proBNP

$\geq 360$  pg/mL. L'objectif principal était la réduction de la mortalité cardiovasculaire, des arrêts cardiaques ressuscités et des hospitalisations pour IC. L'étude est également négative, avec un HR à 0,89 ([0,77-1,04]; p = 0,14). Après 3,3 ans de suivi, 320 patients (18,6 %) prenant de la spironolactone ont présenté un événement de l'objectif principal contre 351 (20,4 %) sous placebo. En revanche, les hospitalisations pour IC sont significativement moins fréquentes, avec un HR à 0,83 ([0,69-0,99]; p = 0,04) (12 % vs 14,2 %).

Un problème important a été soulevé par l'analyse des résultats en fonction des pays d'inclusion des patients [14]. Il faut être très prudent devant ces résultats, car il s'agit d'une sous-analyse avec un test d'interaction négatif. Néanmoins, il existe une différence considérable entre la mortalité des patients sous placebo inclus en Russie et en Géorgie par rapport à la population incluse en Europe et en Amérique (fig. 2). L'incidence annuelle des événements de l'objectif principal dans les deux pays de l'Est est de 2,4 %, soit beaucoup plus faible que dans les autres pays, où elle s'élève à 11,5 %. La spironolactone n'a aucun effet en Russie

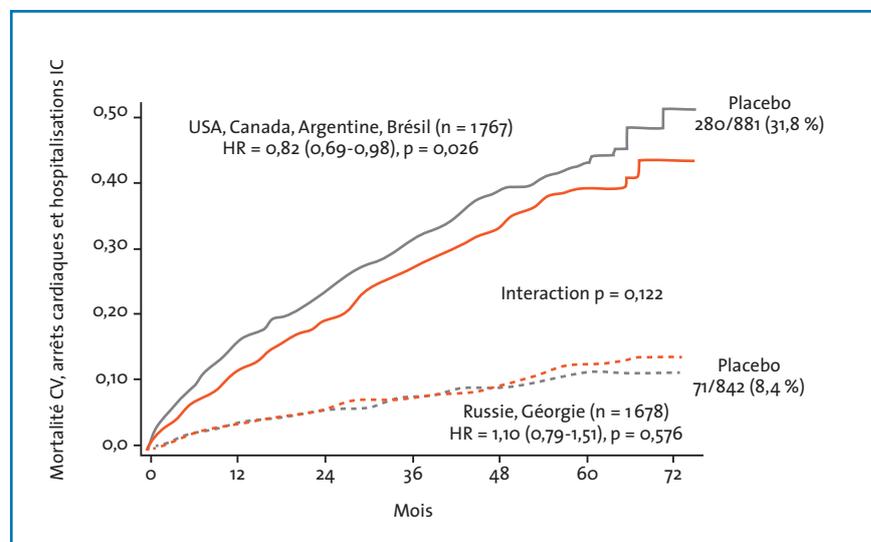


Fig. 2 : Résultats de l'étude TOPCAT selon les pays d'inclusion des patients. En bleu : spironolactone ; en rouge : placebo. Abréviations : CV : cardiovasculaire ; HR : hazard ratio ; IC : insuffisance cardiaque.

et en Géorgie (HR = 1,10 [0,79-1,51]; p = 0,58), mais diminue significativement l'objectif principal dans les autres pays (HR = 0,82 [0,69-0,98], p = 0,026).

## Éducation thérapeutique

Si les résultats des grandes études dans l'ICFEVGp sont décevants, en revanche, beaucoup d'études évaluant l'éducation thérapeutique des patients, ou mettant en jeu un réseau de soins, ont démontré l'efficacité de cette démarche thérapeutique. Ces études ont surtout inclus des patients âgés, hospitalisés à plusieurs reprises pour décompensation cardiaque. L'insuffisance cardiaque est clinique avec, rarement, une FEVG d'inclusion. Par exemple, dans l'étude de Rich *et al.*, la FEVG moyenne était de  $42 \pm 13$  %, avec un âge moyen de  $79 \pm 6$  ans [15]. Grâce à l'éducation des patients et à leur inclusion dans un réseau de soins, les réhospitalisations ont pu être significativement diminuées de 44 %. En France, une démarche similaire (étude nantaise dirigée par le Professeur J.-N. Trochu) a permis une diminution des réadmissions, une amélioration de la qualité de vie et une baisse des coûts de prise en charge. Différentes méta-analyses ont démontré une baisse des réhospitalisations avec un effet moins franc sur la mortalité [16, 17].

## Réadaptation cardiaque

Aucune étude de réadaptation cardiaque n'a évalué l'impact de la réadaptation cardiaque sur la morbi-mortalité des patients suivis pour une ICFEVGp. En revanche, quelques petites études en termes d'effectif ont pu démontrer une amélioration des symptômes et de la qualité de vie. Ces 6 études ont été reprises dans une méta-analyse regroupant 276 patients. Celle-ci montre une amélioration significative du pic de  $VO_2$  et des scores de qualité de vie sans effet sur la fonction diastolique du VG [18].

## Le futur

Pourquoi, contrairement à l'IC systolique, dans l'ICFEVGp, aucune grande étude internationale n'a pu démontrer une réduction de la morbi-mortalité? On pourrait également se poser la question suivante : pourquoi vouloir reproduire dans l'ICFEVGp, avec les mêmes molécules, les résultats obtenus dans l'IC systolique? Dans la forme systolique, le choix des classes thérapeutiques testées s'est basé sur la physiopathologie, essentiellement sur le contrôle de l'activation neuro-hormonale. La symptomatologie de ces deux types d'insuffisance cardiaque est proche (élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche responsable de la dyspnée et de la rétention hydrosodée), mais là s'arrête leur similitude. Une théorie évoque un *continuum* entre l'ICFEVGp et l'IC systolique. Les formes frontières existent, mais il faut bien avoir à l'esprit la différence importante entre les populations étudiées, bien plus âgées et fragiles dans l'ICFEVGp. Surtout, le diagnostic diffère : simple dans l'IC systolique, basé sur l'estimation de la FEVG, il est beaucoup plus complexe dans l'ICFEVGp car aucun marqueur objectif n'a pu être mis en évidence. Le taux des peptides natriurétiques peut être normal en situation stable et s'élève dans de nombreuses pathologies autres que l'IC, mais aussi simplement avec l'âge. L'analyse échographique de la fonction diastolique est difficile et controversée. Finalement, ces deux paramètres objectifs utilisés dans le diagnostic de l'ICFEVGp ont une faible valeur prédictive positive. On ne peut donc que se tromper dans la sélection à grande échelle de patients atteints d'ICFEVGp. Dans l'IC systolique, le pronostic est dominé par le niveau de la FEVG, excellent marqueur pronostique à l'échelle d'une population. Dans l'ICFEVGp, ce sont les comorbidités qui dominent le pronostic des patients. Dans l'IC systolique, les patients se ressemblent. Dans l'ICFEVGp, les patients sont dif-

férents, il faudrait d'ailleurs parler *des* ICFEVGp plutôt que de l'ICFEVGp. Une meilleure distinction des populations atteintes d'ICFEVGp permettra une meilleure compréhension de leur physiopathologie et, finalement, une meilleure prise en charge thérapeutique. La route est encore longue, sinueuse et pleine de bifurcations!

Malgré les résultats négatifs des études précédentes et la complexité de l'ICFEVGp, plusieurs molécules sont en évaluation. On citera l'ivabradine, le riociguat (activateur direct de la guanylate cyclase) et le LCZ686. Par ailleurs, un dispositif vise l'amélioration des symptômes en créant une petite communication auriculaire permettant théoriquement de faire baisser la pression auriculaire gauche à l'effort. Heureusement, la recherche se poursuit. Elle est indispensable si nous voulons améliorer la prise en charge de ces patients.

## Conclusion

En 2015, le traitement de l'ICFEVGp reste symptomatique : il faut contrôler les facteurs de risque (l'hypertension artérielle), lutter contre les facteurs déclenchants et la volémie pour limiter les symptômes à l'effort et la rétention hydrosodée. Aucun traitement de fond ne permet de réduire la morbi-mortalité. Parmi toutes les molécules testées, la spironolactone semble être la plus intéressante, sous réserve des résultats des sous-analyses. Il faudra, bien entendu, être prudent en cas de prescription de cette classe thérapeutique en raison de la fragilité des patients atteints d'ICFEVGp.

## Bibliographie

1. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* 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

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

- with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
2. MEBAZAA A, YILMAZ MB, LEVY P *et al*. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2015;17: 544-558.
  3. COTTER G, METZKOR E, KALUSKI E *et al*. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*, 1998;351:389-393.
  4. SHARON A, SHPIRER I, KALUSKI E *et al*. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36:832-837.
  5. REDFIELD MM, ANSTROM KJ, LEVINE JA *et al*. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2015;373:2314-2324.
  6. REDFIELD MM, CHEN HH, BORLAUG BA *et al*. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:1268-1277.
  7. SOLOMON SD, ZILE M, PIESKE B *et al*. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012;380:1387-1395.
  8. AHMED A, RICH MW, FLEG JL *et al*. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*, 2006;114:397-403.
  9. YUSUF S, PFEFFER MA, SWEDBERG K *et al*. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 2003;362:777-781.
  10. FLATHER MD, SHIBATA MC, COATS AJ *et al*. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005;26:215-225.
  11. CLELAND JG, TENDERA M, ADAMUS J *et al*. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006;27:2338-2345.
  12. MASSIE BM, CARSON PE, McMURRAY JJ *et al*. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008;359:2456-2467.
  13. PITT B, PFEFFER MA, ASSMANN SF *et al*. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2014;370:1383-1392.
  14. PFEFFER MA, CLAGGETT B, ASSMANN SF *et al*. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*, 2015;131:34-42.
  15. RICH MW, BECKHAM V, WITTENBERG C *et al*. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1995;333:1190-1195.
  16. McALISTER FA, LAWSON FM, TEO KK *et al*. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med*, 2001;110:378-384.
  17. McALISTER FA, STEWART S, FERRUA S *et al*. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2004;44:810-819.
  18. PANDEY A, GARG S, KHUNGER M *et al*. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation*, 2015;132:1786-1794.

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

## Symposium Daiichi Sankyo au CNCH

Dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV), les anticoagulants oraux directs (AOD) ont aujourd'hui démontré leur non-infériorité vis-à-vis de la warfarine en termes de prévention de la survenue d'AVC/événements emboliques systémiques et une supériorité de la classe sur les saignements majeurs vs AVK. Ils ont tous montré une meilleure prévention de la survenue d'AVC hémorragiques allant dans le sens d'un rapport bénéfice/risque optimisé avec des adaptations de dose chez les patients à risque majoré de saignements.

Dans la maladie thromboembolique veineuse, les AOD apportent une réponse à un véritable problème de santé publique. Ils ont ainsi une place justifiée dans le traitement de l'embolie pulmonaire (EP), avec des niveaux de preuve à la fois d'efficacité et de sécurité. Dans l'EP, la stratification du risque associé repose sur l'association des données cliniques, des données morphologiques et des biomarqueurs cardiaques. Comme dans la FANV, le bénéfice en faveur des AOD est net sur la survenue des hémorragies majeures, qu'il s'agisse des hémorragies intracrâniennes ou des saignements fatals.

L'objectif de ce symposium était aussi de favoriser le bon usage des AOD. Il a été rappelé les précautions d'emploi liées aux profils-patients (sujets âgés, insuffisants rénaux, petit poids) avec la possibilité, notamment pour l'edoxaban, d'administrer une dose réduite (de 60 à 30 mg) qui s'accompagne de la même efficacité clinique et d'un profil de tolérance optimisé.

J.N.

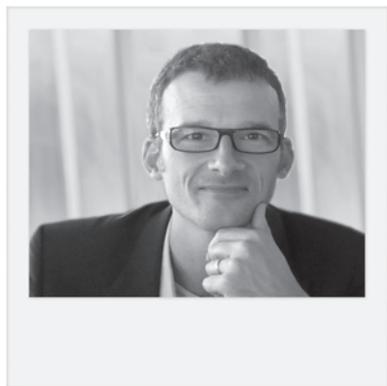
## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

# Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : le rôle des comorbidités

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée est un enjeu cardiologique très important par sa fréquence et ses conséquences en termes de morbi-mortalité et de coût engendré pour l'Assurance maladie. Certaines comorbidités, définies comme une pathologie chronique simultanée chez un même patient, sont très fréquentes et participent probablement en partie au développement de ce syndrome. C'est le cas de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité.

D'autres comorbidités, elles aussi fréquentes, en constituent clairement un facteur de risque. Il s'agit de l'insuffisance rénale chronique et de la bronchopathie chronique obstructive (BPCO). D'autres enfin, comme l'anémie, constituent au minimum un marqueur de risque. Toutes doivent être recherchées et prises en compte, car elles peuvent modifier la prise en charge mais, surtout, parce qu'elles sont associées à un pronostic moins bon.



## → N. LAMBLIN

Clinique de Cardiologie,  
Pôle des Maladies Cardiovasculaires  
et Pulmonaires, CHRU de LILLE.  
Faculté de Médecine, Université de  
Lille 2, Inserm UMR 744,  
Institut Pasteur, LILLE.

L'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée est, depuis plus d'une décennie, un problème cardiologique quotidien. Il s'agit d'un problème de cardiologie hospitalière (publique et privée) en raison des nombreuses décompensations aiguës, mais également de cardiologie ambulatoire en raison de la fréquence des patients atteints (avec dyspnée chronique et/ou antécédent d'hospitalisation pour décompensation). Quelles que soient les études (essais thérapeutiques, registres et/ou enquêtes épidémiologiques), les comorbidités sont fréquentes. Ainsi, dans le registre européen EORP Pilot, 74 % des patients ont au moins une comorbidité [1]. Certaines sont tellement fréquentes que l'on peut se demander s'il s'agit "seulement" de comorbidités (au sens littéral, autres pathologies souvent chroniques, concomitantes, c'est-à-dire présentes simul-

tanément chez un même patient) ou si elles ne participent pas directement (c'est-à-dire si elles ne représentent pas un facteur de risque, voire une condition nécessaire) au syndrome de l'IC à FEVG préservée.

Qu'il s'agisse d'une comorbidité "fortuite", car pathologie fréquente, ou d'un authentique facteur de risque de l'IC à FEVG préservée, ces comorbidités perturbent parfois la prise en charge et aggravent souvent le pronostic. Nous verrons donc, pour les comorbidités les plus souvent observées chez les patients atteints d'IC à FEVG préservée, quels sont les données épidémiologiques et les liens physiopathologiques potentiels. Ces comorbidités peuvent appartenir à "la sphère" des facteurs de risque cardiovasculaires habituels (hypertension artérielle, diabète, obésité abdominale) ou bien être des pathologies extracardiaques (anémie, insuffisance rénale,

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

bronchopathie chronique ou encore apnée du sommeil).

### Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est observée, selon les registres et les essais randomisés, chez 55 % (registre de l'Ontario) à 89 % (dans l'essai I-PRESERVE) des patients atteints d'IC à FEVG préservée [2, 3]. L'HTA est l'exemple type d'une pathologie qui est probablement plus un facteur de risque d'IC à FEVG préservée (voire le principal facteur de risque) qu'une simple comorbidité. L'HTA ancienne et/ou insuffisamment maîtrisée entraîne, en raison de l'élévation de la post-charge qu'elle représente pour le ventricule gauche (VG), un remodelage progressif du ventricule gauche de type concentrique, avec ou sans hypertrophie pariétale. Ce remodelage anatomique est progressivement associé à une augmentation de la rigidité myocardique responsable d'une dysfonction diastolique passive (trouble de compliance) du VG. Cette augmentation de la rigidité comporte une composante intracellulaire essentiellement par dysfonction de la titine et une composante extracellulaire par l'existence d'une fibrose interstitielle.

Parallèlement aux conséquences sur le VG, l'HTA augmente la rigidité vasculaire des gros troncs artériels (augmentation de l'élastance artérielle) par prolifération cellulaire de la média, mais aussi, et surtout, par fibrose interstitielle de la paroi artérielle. Contrairement à ce qui se passe au cours du vieillissement physiologique (augmentation proportionnée de l'élastance télésystolique ventriculaire et de l'élastance artérielle), le rapport des deux élastances – appelé couplage ventriculo-artériel – est anormal au cours de l'IC à FEVG préservée. Cette anomalie du couplage ventriculo-artériel est particulièrement présente et associée aux symptômes lors de l'effort. Cela traduit l'incapacité du VG à

s'adapter à cette rigidité artérielle. Par ces mécanismes, l'HTA (et/ou la rigidité artérielle qu'elle entraîne) est probablement le principal facteur causal d'IC à FEVG préservée. Compte tenu de sa présence quasi constante, il est difficile de savoir si l'HTA mal équilibrée aggrave le pronostic de l'IC à FEVG préservée une fois qu'elle est installée. C'est d'autant plus difficile qu'au niveau épidémiologique, la tension artérielle est associée au pronostic en décrivant une courbe en U, puisque dans toutes les études, la mortalité hospitalière et à 1 an est inversement associée aux chiffres de pression artérielle. Cela s'explique par le fait que les chiffres bas de pression artérielle reflètent la diminution du volume d'éjection systolique liée au défaut de remplissage et à l'altération du couplage ventriculo-artériel.

### Diabète

Le diabète, surtout de type II, est fréquemment observé chez les patients atteints d'IC à FEVG préservée. La proportion de patients diabétiques déclarée dans les différents registres et essais thérapeutiques se situe aux alentours de 25-30 % (avec des extrêmes allant de 20 % dans l'étude PEP-CHF à 46 % dans le registre new-yorkais rapporté en 2004 [4, 5]). Ce taux atteint 40 % dans les registres de patients hospitalisés pour IC aiguë (registres ADHERE [6] et OPTIMIZE-HF [7]). On observe une augmentation de cette fréquence des patients diabétiques en fonction des années de réalisation des différents registres, suggérant, comme dans la population générale, une augmentation de la prévalence du diabète. Cependant, cette fréquence élevée ne semble pas différente de celle observée au cours de l'IC à FEVG altérée [8, 9]. Il est donc difficile d'affirmer un rôle certain du diabète dans la genèse de ce syndrome. Il a pourtant été montré que le diabète, et plus particulièrement l'hyperglycémie chronique, s'accompagnait d'une hyper-

trophie cellulaire et d'une augmentation de la fibrose interstitielle myocardique. Il est logique de penser qu'à terme, ces anomalies peuvent favoriser un trouble de la fonction diastolique et l'apparition d'une IC à FEVG préservée. En outre, le diabète peut être associé à une augmentation de l'ischémie myocardique par lésions coronaires épicaudiques ou microvasculaires et, enfin, à une dysfonction mitochondriale.

La question de l'impact pronostique du diabète est difficile. En effet, comme dans l'IC à FEVG altérée, il existe probablement un lien important avec l'existence d'une maladie coronaire, avec un impact négatif sur le pronostic quand l'IC est ischémique. Cela rend délicate l'interprétation de cohortes rétrospectives, surtout quand l'IC est à FEVG préservée, cas pour lequel la recherche d'une coronaropathie n'est pas aussi fréquente que lors d'une IC à FEVG altérée. De même, si certaines études retrouvent une augmentation de la mortalité parallèlement à l'existence d'un diabète [10] chez les patients avec IC chronique, cette donnée n'est pas retrouvée dans d'autres études [8,11]. Dans les registres d'IC aiguës également, les données sont discordantes, certaines étant en faveur d'un risque de décès hospitalier ou de décès précoce plus élevé [12], d'autres non [13].

Enfin, s'il est possible que le diabète soit associé à une augmentation des réhospitalisations après un épisode d'IC aiguë [13], il s'agit surtout de réhospitalisations pour motif non cardiovasculaire en cas d'IC à FEVG préservée [8]. La problématique du traitement du diabète de type II dans le contexte de l'IC à FEVG préservée est également complexe, compte tenu du risque plus élevé (surtout théorique chez les patients stables) d'acidose lactique liée à la metformine en cas d'IC (à FEVG préservé ou altéré) et des risques d'aggravation de l'IC liés aux antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones et aux inhibiteurs de dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Il

semble que les agonistes du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et le tout récent résultat de l'empaglifozine, un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2, ne soient pas délétères dans le contexte d'un patient IC. Au final, le choix des molécules antidiabétiques dépasse le cadre de cette mise au point.

## Obésité

Contrairement au diabète, l'obésité est beaucoup plus observée au cours de l'IC à FEVG préservée que chez les patients avec IC à FEVG altérée. Dans l'étude d'Ather *et al.* ayant inclus, parmi les vétérans américains (plus de 90 % d'hommes), des patients ambulatoires atteints d'IC, le taux d'obèses (défini par un indice de masse corporelle, ou IMC,  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) est de 51 % chez les 2843 patients avec IC-FEVG préservée *versus* 34,7 % chez les 6 599 patients avec IC-FEVG altérée [8]. Le taux d'obèses est de 42 % dans le groupe IC-FEVG préservée de l'étude prospective de Mohammed *et al.* [11]. Dans une étude épidémiologique prospective en population générale, l'obésité à l'inclusion apparaît comme un facteur de risque indépendant (risque relatif 1,6) de l'incidence d'une IC à FEVG préservée au cours du suivi [14].

Plus que l'obésité, il est probable que ce soit l'obésité abdominale (donc viscérale) qui constitue un facteur de risque d'IC à FEVG préservée. En effet, l'existence d'un "syndrome métabolique" a été associée à des troubles de la fonction diastolique en échocardiographie, et ce indépendamment de la masse ventriculaire gauche et/ou d'un diabète éventuel [15]. Les adipokines, sécrétées dans la circulation systémique par le tissu adipeux viscéral abdominal (et dont beaucoup sont également pro-inflammatoires), participent au développement des anomalies ventriculaires gauches diastoliques et de la rigidité myocardique. Ce rôle de l'obésité est aussi montré par la régression des anomalies ventriculaires diastoliques à

distance d'une intervention de chirurgie bariatrique avec une perte importante de poids. Il est cependant très difficile de faire la part des effets respectifs de l'obésité abdominale d'un côté, et du diabète et de l'HTA qui lui sont souvent associés de l'autre.

S'il est avéré que l'obésité favorise le risque de développer une IC, son impact sur le pronostic en cas d'IC est plus controversé, plus complexe. Plusieurs travaux montrent même une possible amélioration du pronostic vital, ce qui a donné lieu au terme de "paradoxe de l'obésité" [9]. Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer ce paradoxe. Parmi celles-ci, il est probable que l'association du poids avec le pronostic de l'IC ne soit pas linéaire, mais décrive une courbe en "U". Ainsi, il a été rapporté que les patients ayant un IMC  $\geq 35$  avaient un pronostic défavorable, identique aux patients ayant un IMC  $< 23,5$  [16].

## Insuffisance rénale

En physiologie, le cœur et les reins forment normalement un "couple parfait". Or, depuis de nombreuses années, il est connu que les pathologies du premier s'accompagnent souvent d'une altération de la fonction rénale et que l'insuffisance rénale chronique est, de façon globale, un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire. Ces observations épidémiologiques sont à l'origine du concept de "syndrome cardio-rénal", dont le type dépend de l'organe atteint en premier et du caractère aigu ou chronique de cette atteinte [17]. Il a bien été montré que l'altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) était associée de façon exponentielle au risque de décès toutes causes et de décès cardiovasculaire [18]. Il a aussi été observé, dans le registre HEMO de patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) débutant un programme d'hémodialyse, que 40 % des patients présentaient

des antécédents d'IC congestive [19]. Réciproquement, l'IC est fréquemment associée à une altération du DFG, voire à une insuffisance rénale, ce qui peut expliquer la fréquence élevée de cette association chez les patients IC sévères (pour synthèse [20]).

La fréquence de l'IRC dépend beaucoup de la définition choisie (seuil de créatininémie et/ou de la clairance de la créatinine et formule), de la sévérité de l'IC et du caractère stable ou décompensé de cette insuffisance cardiaque. En revanche, il ne semble pas que l'IRC soit plus fréquente au cours de l'IC à FEVG préservée par rapport à l'IC à FEVG altérée [6, 21]. Néanmoins, récemment, une étude a montré, chez des patients *a priori* indemnes de cardiopathies, que des marqueurs urinaires de dysfonction rénale étaient associés, au cours du suivi, à l'augmentation de survenue d'une IC à FEVG préservée, mais pas à FEVG altérée [14].

De nombreux éléments physiopathologiques peuvent participer au développement de l'IC à FEVG préservée en cas d'IRC. Dès 1995, un travail prospectif de R. Foley *et al.* avait montré, sur une cohorte de patients débutant une épuration extra-rénale, une prévalence très élevée d'antécédents d'insuffisance cardiaque clinique (31 % des patients) et d'hypertrophie ventriculaire gauche en échographie (74 %, dont 30 % présentaient une hypertrophie dite concentrique); seuls 15 % des patients présentaient une diminution de la FEVG [22]. Cette hypertrophie VG n'est qu'en partie dépendante de l'HTA [23]. En plus de ce remodelage VG, les patients avec IRC terminale cumulent souvent l'ensemble des éléments qui concourent au développement de l'IC à FEVG préservée: l'HTA, la rigidité artérielle et l'altération du couplage ventriculo-artériel, favorisées par la fibrose et les calcifications artérielles induites par l'IRC. En outre, l'IRC est aussi associée à une fibrose interstitielle du myocarde [24], potentiellement responsable d'un trouble de compliance

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

important. D'autres anomalies observées au cours de l'IRC peuvent participer au développement de l'IC: les dyslipidémies et les anomalies inflammatoires induites par l'IRC, le stress oxydant, l'anémie et le défaut d'utilisation du fer [9]. Enfin, les patients avec une IRC sévère présentent une tendance à la rétention hydrosodée qui peut s'ajouter à l'IC ou rendre symptomatique un patient avec un VG moins compliant.

Tous les travaux montrent que l'IRC aggrave le pronostic de l'IC, et ce même lorsque la FEVG est préservée [25]. En cas d'IC aiguë, une IRC à l'entrée est également associée à la mortalité [26]. Mais les causes de cette association à un pronostic défavorable sont compliquées. Souvent, il existe des facteurs confondants (âge, autres comorbidités, moindre utilisation des thérapeutiques usuelles) et, à nouveau, il est difficile de savoir si l'IRC est un marqueur de risque ou un authentique facteur de risque qui participe à l'aggravation des patients [9]. Il ne semble pas exister d'interaction entre cet impact pronostique et la FEVG, à savoir que l'augmentation du risque est identique entre l'IC à FEVG préservée et l'IC à FEVG altérée [8, 27].

### Anémie

Comme pour les précédentes comorbidités, l'anémie est fréquemment observée chez les patients présentant une IC à FEVG préservée. Cette fréquence est variable d'une étude à l'autre (patients stables ou IC aiguë, mesure à l'entrée ou au cours de l'hospitalisation) et dépend aussi de la définition retenue. Elle est de 33 % dans l'étude des vétérans américains [8] et dépasse parfois 50 % [11]. Plusieurs études montrent que l'anémie est un peu plus fréquente au cours de l'IC à FEVG préservée que de l'IC à FEVG altérée [9]. Dans le programme CHARM (candésartan *versus* placebo dans l'IC), il existe même une corrélation inverse directe entre anémie et FEVG

[28]. L'anémie est très corrélée au genre féminin, au diabète et/ou à l'existence d'une insuffisance rénale chronique associée. Au cours de l'IC, l'origine de l'anémie est multiple, liée à un certain degré d'inflammation, d'hémodilution, de résistance médullaire à l'érythropoïétine (EPO), éventuellement associée à un défaut de synthèse d'EPO en cas d'insuffisance rénale chronique, et à des carences vitaminique et martiale.

Contrairement aux comorbidités précédentes, l'anémie n'est sans doute pas un facteur de risque d'IC mais plutôt une conséquence. En effet, l'anémie n'est pas associée à des modifications cardiaques structurales spécifiques [11] mais à une augmentation de la mortalité [11] constamment observée. Il n'existe pas d'interaction entre l'impact pronostique négatif de l'anémie et la FEVG [29]. Il est possible que l'anémie puisse aggraver l'IC en générant des phénomènes d'ischémie myocardique, en aggravant le syndrome cardio-rénal, en activant encore le système neuro-hormonal. Cependant, il est très probable que l'anémie soit davantage un marqueur de risque qu'un facteur de risque. En effet, même s'il n'existe pas d'essai thérapeutique, spécifiquement dans l'IC à FEVG préservée, de supplémentation par transfusion sanguine ou par EPO exogène, la neutralité de ces essais dans l'IC à FEVG altérée ne plaide pas pour un rôle direct autre que celui de marqueur de risque. En revanche, des travaux sont actuellement en cours dans l'IC à FEVG préservée pour traiter une éventuelle carence martiale, dont la fréquence au cours de l'IC est plus importante que l'anémie, et qui est associée à la sévérité et à la mortalité de l'IC.

### Bronchopathies chroniques obstructives

La fréquence de la bronchopathie chronique obstructive (BPCO) se situe entre 30 et 35 % chez les patients atteints

d'IC à FEVG préservée, avec une grande constance dans les différentes études [9]. La BPCO est un peu plus fréquente au cours de l'IC à FEVG préservée qu'au cours de l'IC à FEVG altérée. Les explications solides pour cette fréquence élevée sont encore méconnues. En dehors de facteurs de risque communs (dont le tabagisme), il est possible que la BPCO induise un état inflammatoire systémique modéré, mais chronique, favorisant l'IC. Il est également possible que l'IC, entraînant des phénomènes d'œdème des parois bronchiques, génère une réduction de calibre et une obstruction des petites voies aériennes. Cependant, ce dernier élément ne peut se concevoir qu'au cours des décompensations cardiaques, lors des efforts ou chez les patients les plus sévères, c'est-à-dire lorsque les pressions intracardiaques gauches sont plus élevées.

Chez les patients les plus sévères, il est possible que l'IC puisse modifier la "mécanique ventilatoire" et mimer, lors des épreuves fonctionnelles respiratoires, un trouble ventilatoire obstructif avec atteinte des petites voies aériennes. Enfin, certains évoquent des anomalies du couplage entre le remplissage ventriculaire gauche et la circulation veineuse pulmonaire induites par les anomalies du parenchyme pulmonaire [30]. Le dernier élément est peut-être un diagnostic de BPCO rapporté en excès avant le diagnostic d'IC, en l'absence de FEVG altérée [9].

Quels que soient les liens (ou erreurs de diagnostic), l'existence d'une BPCO aggrave le pronostic. La BPCO est associée à une augmentation de la mortalité hospitalière (surtout non cardiovasculaire, en cas de décompensation aiguë), de la mortalité à long terme et des hospitalisations. Cela est en partie expliqué par la moindre prescription, chez les patients avec BPCO, des médicaments de l'IC, en particulier des bêtabloquants, bien que leur utilité en cas d'IC à FEVG préservée ne soit pas démontrée. Il pourrait aussi s'agir, chez les patients IC, d'un

effet néfaste des agonistes des  $\beta$ -récepteurs utilisés dans la BPCO. Cela n'a jamais non plus été clairement démontré. Il semble que cette aggravation du pronostic soit plus marquée encore dans l'IC à FEVG préservée que dans l'IC à FEVG altérée [8].

## Syndrome d'apnée du sommeil

Ces dernières années, le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) a été largement étudié dans le cadre des maladies cardiovasculaires et particulièrement de l'IC [31]. Il existe 2 types de SAS, parfois concomitants chez un même patient : le SAS obstructif (qui semble fréquent dans l'IC à FEVG préservée) et le SAS central (plus fréquent au cours de l'IC à FEVG altérée et associé à la sévérité [32]). Dans certains registres, la prévalence des SAS dépasse 50 % dans l'IC à FEVG préservée [9,31]. L'obésité est un facteur de risque de SAS obstructif. Si l'existence d'un SAS est liée à un pronostic péjoratif au cours de l'IC à FEVG altérée, la démonstration n'est pas faite en cas d'IC à FEVG préservée.

## Conclusion

L'identification des comorbidités au cours de l'IC à FEVG préservée est un enjeu important de la cardiologie. En effet, certaines comorbidités sont très fréquentes et représentent clairement un facteur de risque d'IC à FEVG préservée. D'autres accompagnent ou compliquent l'IC à FEVG préservée et en aggravent, de façon indépendante ou pas, le pronostic. Les comorbidités constituent un défi pour les cardiologues, car elles nécessitent une prise en charge globale, souvent pluridisciplinaire. C'est pourtant à cette seule condition que la prévalence de l'IC à FEVG préservée pourra être maîtrisée et que son impact en termes de morbi-mortalité pourra être limité.

## Bibliographie

1. VAN DEURSEN VM, URSO R, LAROCHE C *et al.* Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:103-111.
2. BHATIA RS, TU JV, LEE DS *et al.* Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 2006;355:260-269.
3. MASSIE BM, CARSON PE, McMURRAY JJ *et al.* I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008;359:2456-2467.
4. CLELAND JG, TENDERA M, ADAMUS J *et al.* PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006;27:2338-2345.
5. KLAPHOLZ M, MAURER M, LOWE A *et al.* Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York heart failure registry. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:1432-1438.
6. YANCY CW, LOPATIN M, STEVENSON LW *et al.* ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*, 2006;47:76-84.
7. FONAROW GC, STOUGH WG, ABRAHAM WT *et al.* OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:768-777.
8. ATHER S, CHAN W, BOZKURT B *et al.* Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:998-1005.
9. MENTZ RJ, KELLY JP, VON LUEDER TG *et al.* Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:2281-2293.
10. MACDONALD MR, PETRIE MC, VARYANI F *et al.* CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 2008;29:1377-1385.
11. MOHAMMED SF, BORLAUG BA, ROGER VL *et al.* Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*, 2012;5:710-719.
12. PARISSIS JT, RAFOULI-STERGIOU P, MEBAZAA A *et al.* Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*, 2012;157:108-113.
13. GREENBERG BH, ABRAHAM WT, ALBERT NM *et al.* Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*, 2007;154:277.e1-8.
14. BROUWERS FP, DE BOER RA, VAN DER HARST P *et al.* Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*, 2013;34:1424-1431.
15. DE LAS FUENTES L, BROWN AL, MATHEWS SJ *et al.* Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J*, 2007;28:553-559.
16. HAASS M, KITZMAN DW, ANAND IS *et al.* Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*, 2011;4:324-331.
17. RONCO C, HAAPIO M, HOUSE AA *et al.* Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:1527-1539.
18. GO AS, CHERTOW GM, FAN D *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004;351:1296-1305.
19. CHEUNG AK, SARNAK MJ, YAN G *et al.* HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*, 2004;65:2380-2389.
20. DAMMAN K, VALENTE MA, VOORS AA *et al.* Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014;35:416-418.
21. STEINBERG BA, ZHAO X, HEIDENREICH PA *et al.* Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*, 2012;126:65-75.
22. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD *et al.* Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*, 1995;47:186-192.
23. NARDI E, PALERMO A, MULE G *et al.* Left ventricular hypertrophy and geometry in

## LE DOSSIER

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

- hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*, 2009;27:633-641.
24. SALVETTI M, MUESAN ML, PAINI A *et al.* Myocardial ultrasound tissue characterization in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2007;18: 1953-1958.
25. HILLEGE HL, NITSCH D, PFEFFER MA *et al.* Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 2006;113:671-678.
26. HEYWOOD JT, FONAROW GC, COSTANZO MR *et al.* ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*, 2007;13:422-430.
27. SMITH DH, THORP ML, GURWITZ JH *et al.* Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013;6: 333-342.
28. O'MEARA E, CLAYTON T, MCENTEGART MB *et al.* CHARM Committees and Investigators. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*, 2006; 113:986-94.
29. FELKER GM, SHAW LK, STOUGH WG *et al.* Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J*, 2006;151:457-462.
30. SMITH BM, PRINCE MR, HOFFMAN EA *et al.* Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest*, 2013; 144:1143-1151.
31. BITTER T, FABER L, HERING D *et al.* Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2009;11:602-608.
32. HERRSCHER TE, AKRE H, ØVERLAND B *et al.* High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*, 2011;17:420-425.

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

## Liptruzet pour le traitement de l'hypercholestérolémie

Liptruzet, la nouvelle association fixe d'ézétimibe et d'atorvastatine du laboratoire MSD, est disponible en France comme traitement adjuvant au régime alimentaire chez les patients adultes qui présentent une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée, c'est-à-dire :

- chez les patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- chez les patients déjà traités avec de l'ézétimibe et une statine.

Liptruzet en une prise par jour agit sur les deux principales sources de cholestérol, grâce à un double mécanisme d'action : l'inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol grâce à l'ézétimibe et l'inhibition de la production hépatique du cholestérol grâce à l'atorvastatine.

Dans le cadre d'une étude clinique réalisée chez des patients à risque modéré de maladie coronarienne et ayant un taux de LDL-cholestérol élevé et non contrôlé par l'atorvastatine 20 mg, l'association de l'ézétimibe 10 mg a permis une réduction du LDL-cholestérol significativement plus importante que celle obtenue en doublant la dose d'atorvastatine (-31 % vs -11 % dans l'étude). Elle a en outre aidé davantage de patients à atteindre un taux cible de LDL-cholestérol < 1 g/L.

Dans une autre étude clinique menée chez des patients à risque élevé et ayant un LDL-cholestérol élevé et non contrôlé par l'atorvastatine 40 mg, l'association de l'ézétimibe 10 mg a permis une réduction du LDL-cholestérol significativement plus importante que celle obtenue en doublant la dose d'atorvastatine (-27 % vs -11 % dans l'étude). Elle a de même aidé davantage de patients à atteindre un taux cible de LDL-cholestérol < 0,7 g/L.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire MSD.

**LE DOSSIER****Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée****EN PRATIQUE, ON RETIENDRA****Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée**

- ↳ Elle est caractérisée par une rigidification de l'appareil cardiovasculaire. Il existe également un couplage défavorable cœur/vaisseaux occasionnant un mauvais rendement du travail cardiaque.
- ↳ L'oreillette gauche joue probablement un rôle important.
- ↳ Les hypothèses physiopathologiques actuelles comme celle de "l'état pro-inflammatoire" se veulent unicistes et tiennent compte des comorbidités.

**Comment diagnostiquer et évaluer une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ?**

- ↳ Le diagnostic d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée repose en première intention sur l'écho-Doppler cardiaque avec une analyse précise de la fonction de remplissage.
- ↳ L'élévation des peptides natriurétiques est souvent modeste même en phase de décompensation.
- ↳ L'IRM cardiaque peut aider à éliminer certaines causes spécifiques d'insuffisance cardiaque comme l'amylose ou la cardiomyopathie hypertrophique.
- ↳ Les tests dynamiques, comme l'échocardiographie d'effort, voire le cathétérisme cardiaque droit d'effort, peuvent être très utiles lorsqu'il y a une discordance entre les symptômes d'effort et les paramètres échographiques de repos.

**Traitement médical de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée**

- ↳ Il convient de rester symptomatique, de corriger les facteurs de décompensation et de contrôler la volémie.
- ↳ Il faut traiter à la carte les décompensations cardiaques (œdème aigu pulmonaire et rétention hydrosodée).
- ↳ Aucun traitement de fond n'est efficace.
- ↳ L'éducation thérapeutique et les réseaux de soins ont une place importante.

**Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : le rôle des comorbidités**

- ↳ L'insuffisance cardiaque est très nettement favorisée, voire purement la conséquence de plusieurs comorbidités, elles-mêmes conséquences des défauts de notre mode de vie occidental.
- ↳ Certaines comorbidités sont très fréquentes et ont des liens physiopathologiques démontrés avec la survenue et/ou l'aggravation de la maladie.
- ↳ Seules la recherche et la prise en charge éventuelle des comorbidités peuvent faire espérer une amélioration du pronostic des patients.



# ASPIRINE<sup>®</sup> PROTECT 100 mg

Acide acétylsalicylique

## 1<sup>ère</sup> Aspirine à 100 mg en comprimé gastro-résistant\*

- Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique).
- Prévention des événements thrombo-emboliques après chirurgie ou intervention vasculaire telle que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux.
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.

Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence. Réservé à l'adulte.

Pour plus d'informations, reportez-vous aux Recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquetaires (disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

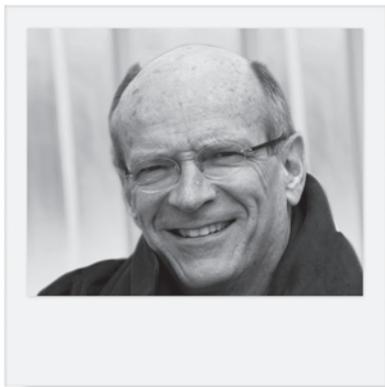


\* Commercialisée en France à partir du 19 juin 2014.

Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site Bayer HealthCare (<http://www.bayerhealthcare.fr>)

# Abord du fumeur : identifier les idées fausses et les freins au sevrage tabagique

**RÉSUMÉ :** Facteur de risque majeur, le tabagisme reste le parent pauvre de la prévention cardiovasculaire avec une prise en charge globalement insuffisante, tant en prévention primaire que secondaire. Outre l'utilisation plus systématique des outils du sevrage tabagique, que les cardiologues doivent s'approprier, il est nécessaire de connaître et de savoir gérer un certain nombre d'idées fausses concernant le sevrage tabagique, et de travailler avec les fumeurs sur les éléments de motivation positifs personnels les plus susceptibles de les accompagner dans leur démarche de sevrage.



→ **D. THOMAS**  
Institut de Cardiologie,  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,  
PARIS.

**A**ctuellement, une infime minorité de fumeurs continue de fumer par conviction. Les effets délétères du tabac sur la santé sont bien connus de tous les fumeurs, ne serait-ce que par les avertissements sanitaires mentionnés et à présent illustrés sur les paquets de cigarettes. Ces effets sont cependant largement sous-estimés par les fumeurs : une enquête de l'INPES (2009) montre que moins de 60 % d'entre eux craignent le cancer et moins de 40 % les maladies cardiovasculaires. En réalité, la majorité des fumeurs a déjà essayé à plusieurs reprises d'arrêter et se trouve en situation d'échec, pensant avoir épuisé toutes les ressources d'aide à l'arrêt.

Il faut reconnaître que les médecins n'ont pas toujours, vis-à-vis de ce facteur de risque, une attitude active et cohérente de prise en charge. En pratique, ils n'utilisent que peu ou pas les aides au sevrage scientifiquement validées (substituts nicotiniques, varénicline, bupropion et thérapies cognitivo-comportementales). Or, un fumeur devrait être pris en charge de façon aussi systématique, intense et suivie que le sont une HTA, un diabète,

une hypercholestérolémie ou tout autre facteur de risque. Enfin, une autre difficulté possible est le tabagisme des médecins, même s'il est en diminution. Contrairement aux autres facteurs de risque, être personnellement concerné par ce facteur constitue pour le médecin un handicap réel pour la prise en charge.

En pratique, le fumeur doit être accompagné d'une aide concrète, avec une stratégie de prise en charge précise et un suivi prolongé de son sevrage tabagique. Une partie importante de la démarche consiste, dans un premier temps, à repérer les idées fausses vis-à-vis du sevrage et à identifier les éléments de motivation les plus susceptibles de l'aider.

## Repérer et combattre les idées fausses

### 1. "Je n'ai pas assez de volonté, Docteur..."

Même si arrêter de fumer nécessite effectivement de le vouloir, cela n'est pas uniquement un problème de volonté.

## REVUES GÉNÉRALES

### Tabacologie

Le tabac est une “drogue dure” avec, pour une majorité de fumeurs, une forte dépendance. Il faut donc aborder le sevrage comme une addiction et savoir utiliser les outils susceptibles d'aider concrètement le fumeur à en sortir, en lui prescrivant une substitution nicotinique (SN) adaptée à son niveau de dépendance, donc suffisamment dosée. Beaucoup d'échecs de la SN sont liés à un sous-dosage en nicotine. Pour optimiser cet ajustement, il convient également d'associer de principe les timbres à la nicotine et les formes buccales (gommes, comprimés ou pastilles).

Par ailleurs, sous-jacent à l'expression de ce manque de volonté, est souvent présent un sentiment de culpabilité, actuellement encore renforcé par une certaine stigmatisation sociale du fumeur, sentiment qu'il convient de combattre. Le fumeur est victime d'une dépendance et n'est pas coupable d'être fumeur. Une approche bienveillante et empathique est indispensable. À l'inverse, toute attitude culpabilisante ou injonction comminatoire d'arrêter de fumer ne peuvent être que contre-productives.

#### 2. “Je suis passé aux cigares, c'est moins dangereux, il n'y a que du tabac...”

Qu'il s'agisse des complications cardiovasculaires ou carcinologiques, cigares, *cigarillos* et pipe, mais également *chicha* (narguilé), sont aussi nuisibles pour la santé que les cigarettes, que celles-ci soient manufacturées ou roulées [1]. C'est la “combustion” du tabac (et pas seulement celle du papier de la cigarette) qui produit le monoxyde de carbone et les produits carcinogènes. Il n'existe pas de type de consommation de tabac qui soit dénué de risque.

#### 3. “Je ne fume que quelques cigarettes, ce n'est certainement pas grave...”

Même si les gros fumeurs sont relativement plus exposés aux complications, le

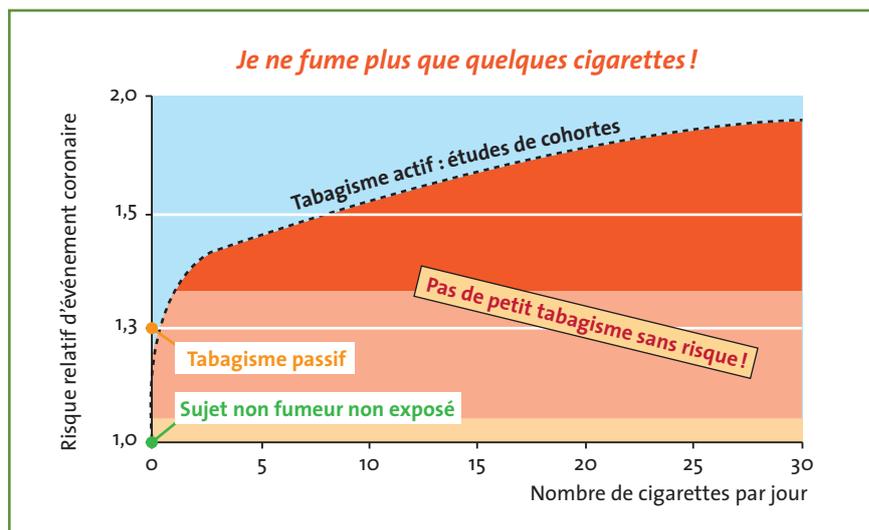


FIG. 1 : Risque relatif d'événement coronaire en fonction de l'exposition tabagique. Les effets cardiovasculaires sont déjà présents et importants pour des expositions faibles, y compris celle à un tabagisme passif. [D'après Law MR et al. *Prog Cardiovasc Dis*, 2003;46:31-38].

tabagisme intervient sans seuil d'intensité. Des consommations faibles, y compris de seulement quelques cigarettes, de même qu'une exposition au tabagisme passif, sont associées à un risque très significatif par rapport à l'absence d'exposition, en particulier au plan cardiovasculaire. Le rapport exposition/risque n'est pas linéaire, augmentant très rapidement pour une faible exposition (fig. 1) [2]. Dans tous les cas, l'objectif est donc un arrêt total de toute consommation, tant en prévention secondaire que primaire.

#### 4. “Les timbres de nicotine vont remplacer ma cigarette, mais cela reste aussi toxique...”

Il s'agit d'une idée fautive encore très répandue. En fait, la nicotine est essentiellement le constituant du tabac induisant et entretenant la dépendance du fumeur, mais elle intervient de façon marginale dans les effets délétères liés au tabagisme. Si elle a, lors du pic de nicotémie circulante lié à chaque cigarette fumée, des effets hémodynamiques et vasomoteurs artériels directs, ces effets sont en revanche absents avec la

SN pharmaceutique, qui n'induit pas de pic de nicotémie. Rester dépendant de façon prolongée à la nicotine délivrée en substitution ne représente en soi aucun danger réel, dans la mesure où tous les autres constituants toxiques du tabac ont disparu. Ainsi, contrairement aux idées reçues, il n'y a :

- pas de posologie standard de SN, celle-ci devant être ajustée au niveau de dépendance du fumeur. Or, celui-ci peut avoir une tolérance majeure à la nicotine et nécessiter des posologies très importantes, supérieures à celles indiquées de façon arbitraire dans les AMM et à celles figurant dans les notices ;
- pas de durée standard de prescription de la SN. Certains fumeurs peuvent rester sans problème avec, à leur disposition, des formes buccales pendant des années, dans le but de prévenir une rechute.

#### 5. “Mon cardiologue m'a dit que je n'avais pas droit aux patches de nicotine...”

L'innocuité cardiovasculaire de la SN pharmaceutique, avec des affirmations claires sur la possibilité de la prescrire chez les patients coronariens, figure

depuis mai 2003 dans les recommandations de l'AFSSAPS [3]: "La SN est bien tolérée chez les patients coronariens et ne provoque pas d'aggravation de la maladie coronarienne ou de troubles du rythme. La SN est recommandée chez les patients coronariens fumeurs. La SN peut être prescrite dès la sortie de l'unité de soins intensifs au décours immédiat d'un infarctus du myocarde."

Malgré cela, une réticence injustifiée est encore parfois exprimée par certains cardiologues. Il faut bien faire la différence entre :

– la pharmacocinétique aiguë de la nicotine délivrée par une cigarette, avec des effets hémodynamiques sensibles sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle, et des effets directs sur la vasomotricité artérielle;

– la pharmacocinétique de la SN pharmaceutique, qui est dénuée de pic et d'effets cardiovasculaires significatifs.

La SN peut et doit être utilisée de principe chez les patients coronariens fumeurs dépendants, au même titre que les autres traitements de prévention secondaire.

## 6. "Fumer m'aide à gérer mon stress... mon anxiété... ma dépression..."

La sensation de détente et de contrôle de l'anxiété recherchée et trouvée à chaque cigarette par le fumeur lui laisse penser que le tabac lui permet de gérer une tendance anxieuse ou dépressive. À partir de ces constatations, les médecins eux-mêmes ont depuis longtemps pensé également qu'un sevrage tabagique pouvait être en lui-même à l'origine de l'apparition ou de l'aggravation d'une dépression. Il n'y a pas si longtemps, la distribution de cigarettes faisait encore partie du quotidien dans les services hospitaliers de psychiatrie. En réalité, le paradigme a actuellement totalement changé. On sait à présent, grâce à des études spécifiques, que le tabagisme est susceptible d'entretenir, voire de créer

des états anxio-dépressifs. En effet, ces études montrent que le sevrage tabagique apporte une amélioration significative sur le plan psychique (après une possible exacerbation de l'anxiété ou de la dépression de quelques semaines ou mois à prendre en compte dans la prise en charge des fumeurs) [4].

## 7. "Je fume depuis trop longtemps, cela ne servira plus à rien d'arrêter..."

La mortalité des fumeurs âgés est multipliée par 2 à 3 par rapport à celle des sujets n'ayant jamais fumé et 70 % des décès liés au tabagisme surviennent au-delà de 60 ans. Le tabagisme reste un facteur de risque de décès prématuré, y compris chez les sujets les plus âgés. Le Baromètre santé 2010 des Français indique que le tabagisme actif est encore présent chez 10 % des hommes et 6 % des femmes de 65 à 74 ans, et chez plus de 5 % des hommes et 3,5 % des femmes de 75 à 85 ans. La plupart de ces sujets pensent qu'ayant fumé pendant la plus grande partie de leur vie, il n'y a plus de bénéfice à attendre d'un sevrage tabagique. Beaucoup d'entre eux souhaitent néanmoins arrêter. Et ils

ont raison, car même à un âge avancé, les bénéfices d'un sevrage sont encore présents, particulièrement vis-à-vis du risque cardiovasculaire. Le sevrage tabagique augmente l'espérance de vie, même chez les sujets de plus de 60 ans, avec une réduction relative du risque de décès de l'ordre de 20 à 30 %, y compris au-delà de 80 ans [5] (fig. 2). À cet âge, le bénéfice le plus rapide et le plus important reste cardiovasculaire, notamment dans le cadre de la prévention secondaire. Le sevrage n'est pas plus difficile que chez les sujets jeunes et répond de façon équivalente aux différentes approches thérapeutiques. En pratique, même si le message essentiel est d'arrêter le plus tôt possible, il n'y a pas d'âge au-delà duquel cela soit totalement inutile [6].

## Ne pas négliger les craintes exprimées et les freins extérieurs vis-à-vis du sevrage

### 1. "J'ai peur de grossir!"

Dans une enquête réalisée auprès de 809 fumeurs, la peur de prendre du

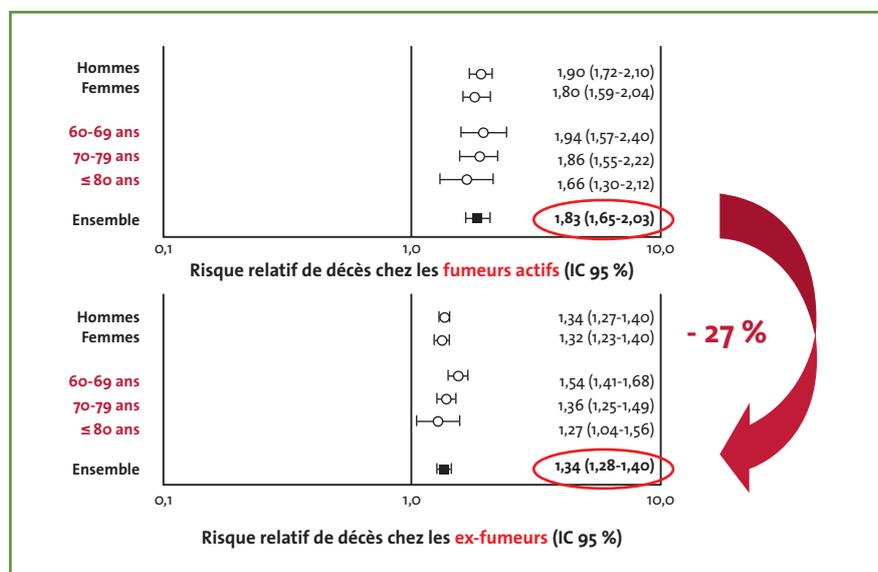


FIG. 2: Risque relatif de décès toutes causes et sujets âgés fumeurs et ex-fumeurs. Il y a toujours un bénéfice à arrêter de fumer, même à un âge avancé [d'après Gellert C et al. Arch Int Med, 2012;172:837-844] [5].

## REVUES GÉNÉRALES

### Tabacologie

poids est considérée comme un obstacle à l'arrêt par 33 % des sujets et la prise de poids est identifiée comme une cause de rechute dans 18 % des cas [7]. Il est donc important d'aborder cette question et de prendre en compte cette crainte en fournissant des informations utiles et pertinentes.

Les fumeurs, bien qu'ayant en moyenne un poids inférieur à celui des non-fumeurs, ont un rapport taille/hanche augmenté en raison de l'insulinorésistance induite par leur tabagisme. En pratique, à l'arrêt de son tabagisme, le fumeur devrait retrouver le poids qu'il aurait eu au même âge s'il avait été non fumeur. Dans une méta-analyse de 62 études, le sevrage tabagique est associé à une prise de poids moyenne de 4,5 kg après 12 mois d'abstinence. La majorité de la prise de poids survient dans les 3 premiers mois. Les modifications de poids sont cependant très variables puisque, si 13 % des sujets prennent plus de 10 kg, 16 % d'entre eux perdent du poids [8].

Les mécanismes induisant cette prise de poids sont la suppression de l'activation sympathique et l'augmentation de la prise alimentaire. Il convient donc, lors du sevrage, d'assurer un suivi diététique individualisé et, au moyen des thérapies cognitivo-comportementales, d'aider le fumeur à accepter une prise de poids modérée.

À court terme, la SN, la varénicline et le bupropion ont chacun un léger effet sur la prévention de la prise de poids, mais cet effet semble en partie disparaître lors de leur arrêt. Seule une augmentation soutenue et prolongée de l'activité physique paraît être un moyen efficace à long terme de prévenir cette prise de poids. Enfin, il est important de souligner que la prise de poids lors du sevrage, malgré ses effets spécifiques en termes de risque cardiovasculaire, ne peut annuler les bénéfices importants attendus du sevrage [9].

### 2. "Les traitements ne sont pratiquement pas remboursés..."

Une augmentation significative du taux de sevrage est obtenue à l'aide de la SN, traitement de première intention du sevrage. C'est le cas également du bupropion et de la varénicline, ces deux médicaments n'étant actuellement prescrits qu'en deuxième intention, derrière la SN et les thérapies cognitivo-comportementales. Actuellement, seule la SN (formes percutanée et buccale) sur prescription médicale – à condition que celle-ci soit faite sur une ordonnance à part de celle concernant les autres médicaments – donne droit au forfait de prise en charge par l'Assurance maladie de 50 € par année civile et par personne. Une prise en charge de 150 € par an est accordée aux jeunes de 20 à 30 ans, aux femmes enceintes, aux patients ayant une ALD (affection longue durée) pour cancer, ainsi qu'aux bénéficiaires de la CMU [10].

**À noter :** alors que le bénéfice du sevrage en prévention cardiovasculaire secondaire est majeur, cette prise en charge de 150 € n'est pas prévue pour les patients en ALD pour pathologie cardiovasculaire... Ainsi, un patient fumeur qui présente un infarctus du myocarde à 40 ans, et dont le seul facteur de risque est un tabagisme, reçoit une prise en charge totale de l'ensemble de ses traitements de prévention secondaire... sauf de son sevrage tabagique, alors que c'est la poursuite ou non de son tabagisme qui est l'élément le plus déterminant de l'évolution de sa maladie coronarienne ! Une évaluation médico-économique française a pourtant confirmé que le sevrage tabagique avait le meilleur rapport coût/efficacité parmi toutes les mesures de prévention cardiovasculaire [11].

### 3. "Mon médecin me dit d'arrêter de fumer, mais il ne me propose pas d'aide spécifique !"

Conscients de l'importance de ce facteur de risque, la majorité des médecins

collectent l'information sur le statut tabagique de leur patient, parlent du tabagisme et insistent pour un arrêt de la consommation de tabac. Mais la prescription des médications d'aide au sevrage tabagique et le recours aux consultations spécialisées, même dans le contexte de la prévention secondaire, restent très insuffisants [12]. Ce défaut de prescription semble lié :

- essentiellement à un manque de formation initiale et de formation continue sur le sevrage tabagique, avec incapacité à prescrire et à gérer efficacement les produits d'aide au sevrage ;
- à la méconnaissance de l'intensité de l'addiction induite par le tabac, laissant penser que tout repose sur la simple volonté du fumeur alors qu'en réalité, il est dans l'incapacité de gérer cette dépendance sans aide médicale ;
- probablement au peu de confiance accordé par les médecins et les patients aux traitements ne bénéficiant pas d'une prise en charge complète par l'Assurance maladie.

Une enquête publiée en 2009 et concernant des cardiologues français montre que ceux-ci classent bien l'arrêt du tabagisme comme une priorité chez le coronarien et les patients avec AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs). Un tabagisme actif est recherché dans 96 % des cas et un tabagisme passif dans 43 % des cas. Cependant, si 39 % d'entre eux déclarent connaître le conseil minimal, seulement 29 % se disent bien informés sur la prise en charge du tabagisme. De même, si 85 % conseillent systématiquement l'arrêt du tabac, seulement 5 % prennent directement en charge la conduite du sevrage. Plus surprenant encore, près de 30 % disent que ce n'est pas leur rôle de prescrire la SN... Enfin, les cardiologues fumeurs interrogent plus rarement leurs patients sur leur tabagisme et les adressent moins souvent à un tabacologue. Cette enquête confirme que ce facteur de risque est très nettement moins pris en charge que les autres [13].

## Trouver des éléments de motivation personnels et directement perceptibles

Les éléments de motivation concernant les bénéfices du sevrage pour la santé devraient *a priori* être porteurs pour décider d'un sevrage et assurer sa réussite. En fait, surtout en prévention primaire, les pathologies induites par le tabagisme sont très sous-estimées par le fumeur, car elles restent pour lui plus ou moins virtuelles. Il a, en effet, tendance à penser qu'il n'en sera pas personnellement affecté. En concertation avec le fumeur, il faut donc trouver des éléments susceptibles de le motiver plus personnellement.

### 1. Chez le sportif, même petit fumeur

Si la plupart des études montrent que, dans la population générale, la pratique d'un sport est inversement associée à la prévalence du tabagisme, beaucoup de jeunes sportifs sont fumeurs. Compte tenu, d'une part, des risques majeurs pour la santé liés à ce facteur, d'autre part, de l'impact du monoxyde de carbone (CO) sur le confort de la pratique sportive et sur les performances, ce sujet doit être systématiquement abordé avec les sportifs. Il existe une sous-estimation importante de l'impact du CO sur cette activité, même en cas de tabagisme modéré. Dans l'enquête du *Baromètre cancer 2010*, 70,4 % des personnes interrogées pensaient à tort que "faire du sport permet de nettoyer les poumons". Après soustraction à toute exposition à la fumée de tabac active ou passive, l'excès de CO est très rapidement éliminé dans un délai d'environ 24 h et le handicap vis-à-vis de la capacité à l'effort peut donc très rapidement régresser. Cette amélioration rapidement perceptible du confort et de la capacité à l'effort à l'arrêt du tabac peut constituer un élément de motivation concret dans un entretien de sevrage avec un sportif. Il convient, en particulier, de lui souligner qu'arrêter de fumer est un moyen direct

et rapide d'améliorer significativement ses performances sportives (fig. 3) [14].

### 2. Des éléments de motivation selon le sexe

Chez les hommes, la constatation d'une impuissance chez un fumeur peut constituer un élément de motivation important pour un sevrage tabagique. Cet impact mérite d'être évoqué de principe. Chez les femmes, la crainte d'un vieillissement cutané prématuré, qu'elles peuvent constater chez la plupart des fumeuses de la cinquantaine, peut également être décisive chez les plus jeunes. Ce risque est pour elles plus facile à imaginer que les pathologies lourdes liées au tabagisme (cancer, maladie cardiovasculaire...).

### 3. Entourage, famille, enfants...

Arrêter de fumer pour un proche, pour son conjoint ou ses enfants, peut constituer un élément de motivation personnelle particulièrement fort. Pour les enfants, au-delà de les protéger vis-à-vis d'une exposition au tabagisme passif, cette démarche permet également de leur donner un exemple susceptible de leur éviter de devenir fumeurs. Il est,

en effet, démontré que les enfants de parents fumeurs ont environ 2 fois plus de risques d'avoir déjà fumé avant l'âge de 15 ans et de rester fumeurs que ceux dont les parents ne fument pas.

### 4. Les économies

Il s'agit là d'un élément de motivation plus trivial, mais réellement efficace. Le coût annuel de la consommation de 20 cigarettes par jour est de l'ordre de 2 500 € (fig. 4). On sait que l'augmentation du prix du paquet de cigarettes est



FIG. 3 : Tabagisme et sport font mauvais ménage. Fumer altère de façon constante et importante la capacité aérobie à l'effort et les performances sportives, en particulier d'endurance.



FIG. 4 : Sevrage tabagique et économies. Fumer 20 cigarettes/jour revient à 2 500 €/an, 50 000 € sur 20 ans, 100 000 € sur 40 ans. Les économies liées au sevrage peuvent constituer un élément de motivation important.

## REVUES GÉNÉRALES

### Tabacologie

#### POINTS FORTS

- ➔ Le tabac est une drogue dure : arrêter de fumer n'est pas seulement un problème de volonté.
- ➔ Au-delà de l'utilisation des outils d'aide au sevrage (substituts nicotiques, varéclique, bupropion, thérapies cognitivo-comportementales), il faut repérer les idées fausses vis-à-vis du sevrage et identifier les éléments de motivation les plus susceptibles d'aider le fumeur.
- ➔ La substitution nicotinique pharmaceutique, du fait de sa pharmacocinétique, n'a pas d'effet délétère cardiovasculaire et peut même être utilisée chez les patients coronariens.
- ➔ Un changement de paradigme important : l'arrêt de la consommation de tabac est susceptible d'améliorer à terme un état anxio-dépressif.
- ➔ Il n'y a pas d'âge au-delà duquel il n'y a pas d'intérêt à arrêter de fumer.
- ➔ Une prise de poids lors du sevrage n'est pas inéluctable et doit être gérée de façon optimale : même importante, elle n'annule pas le bénéfice attendu du sevrage.
- ➔ Des éléments de motivation plus personnels sont à rechercher et valoriser : pratique sportive, troubles de l'érection, impact cutané, impact sur l'entourage familial, économies...
- ➔ Il ne faut pas en rester à une démarche volontariste du fumeur, mais "traiter" le tabagisme comme les autres facteurs !

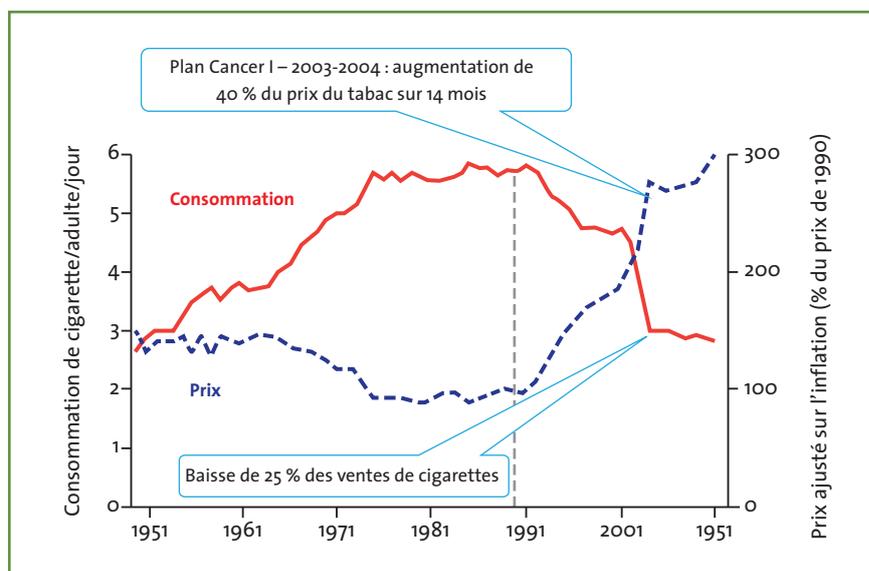
laire. Dans le cadre de la prévention secondaire, même s'il faut également savoir repérer les idées fausses et les différents freins au sevrage, l'élément de motivation à privilégier est, bien sûr, le bénéfice pour la santé. Même si le taux de sevrage dans ce contexte est très supérieur à ce qui est obtenu en prévention primaire, il est encore très insuffisant compte tenu des bénéfices à attendre de l'arrêt du tabac, avec une réduction de mortalité toutes causes de 36 % et de récurrence d'infarctus de 32 % [16]. Dans la dernière des enquêtes EUROASPIRE, 16 % des patients étaient encore fumeurs à 6 mois d'un infarctus, d'un SCA, d'un pontage ou d'une angioplastie coronaire, soit une persistance du tabagisme 1 fois sur 2 chez ceux qui étaient fumeurs au moment de l'événement [17]. Or, 18,6 % seulement d'entre eux disaient avoir été accompagnés dans leur sevrage par une consultation et/ou une aide pharmacologique.

Le tabagisme doit être pris en charge de façon aussi intensive et suivie que les autres facteurs de risque et être "traité"

universellement le meilleur moyen de faire baisser les ventes de ce produit. Cela a été particulièrement bien démontré en France lors du Plan Cancer I en 2003-2004 [15] (fig. 5). Il faut pour cela augmenter significativement et rapidement le prix, contrairement à ce qui a été fait ces dernières années et qui est resté sans effet sur la consommation. Dans le contexte économique actuel, les économies réalisées par le sevrage peuvent être rapidement et concrètement perçues de façon positive par le fumeur et sa famille.

**En prévention secondaire, les éléments de motivation santé doivent être privilégiés et il faut "traiter le tabagisme"!**

Une attention toute particulière doit être portée à la prise en charge immédiate et au suivi des patients cardiovascu-



**FIG. 5 :** Une augmentation rapide et importante du prix du tabac s'accompagne d'une baisse significative des ventes de cigarettes. Cela a été démontré en France en 2003-2004 lors du Plan Cancer I. À l'inverse, ces dernières années, des augmentations progressives et modérées ont été sans effet visible sur les ventes. L'augmentation de la fiscalité, lorsqu'elle est bien menée, est une des mesures les plus efficaces dans la lutte contre le tabagisme [d'après Jha P et Peto R. *N Engl J Med*, 2014;370:60-8] [15].

avec les outils d'aide au sevrage. Pour cela, il est nécessaire d'apprendre à utiliser ces outils pour accompagner efficacement les fumeurs vers une abstinence totale.

## En conclusion

De quoi a besoin le fumeur pour réussir son sevrage ?

- D'un médecin bien formé sur le sujet, motivé pour agir, abordant systématiquement le sujet, prenant en charge ce facteur de risque avec autant d'énergie et de constance que les autres facteurs de risque, et utilisant les aides pharmacologiques au sevrage tabagique.

- Mais également d'un médecin qui prenne son temps, évite la confrontation et analyse soigneusement les freins et moteurs vis-à-vis du sevrage, attitude qui ne peut que renforcer la confiance en soi du fumeur et son sentiment de liberté de choix dans sa démarche de sevrage, et donc ses chances de réussite.

## Bibliographie

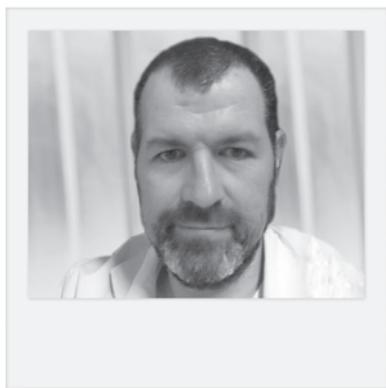
1. CHANG CM, COREY CG, ROSTRON BL *et al.* Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC Public Health*, 2015;15:390.
2. THOMAS D. Bénéfices cardiovasculaires du sevrage tabagique: revue. *BEH*, 2011;20-21:236-239.
3. AFSSAPS. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandations de bonne pratique. Mai 2003. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/tabac/sommaire.htm>
4. TAYLOR G, McNEILL A, GIRLING A *et al.* Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014;348:g1151.
5. GELLERT C, SCHÖTTKER B, BRENNER H. Smoking and all-cause mortality in older people. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2012;172:837-844.
6. THOMAS D. Faut-il arrêter le tabac quand on est âgé ? Oui ! Le sevrage tabagique est bénéfique à tout âge. *Presse Med*, 2013;42:1019-1027.
7. AUBIN HJ, PEIFFER G, STOEJNER-DELBARRE A *et al.* The French Observational Cohort of Usual Smokers (FOCUS) cohort: French smokers perceptions and attitudes towards smoking cessation. *BMC Public Health*, 2010;10:100.
8. AUBIN HJ, FARLEY A, LYCETT D *et al.* Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*, 2012;345:e4439.
9. CLAIR C, RIGOTTI NA, PORNEALA B *et al.* Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA*, 2013;309:1014-1021.
10. Assurance maladie. L'arrêt du tabac : une prise en charge des substituts nicotiques. <http://www.ameli.fr/assures/offre-de-prevention/l-arret-du-tabac.php>
11. CHEVREUL K, CADIER B, DURAND-ZALESKI I *et al.* Cost effectiveness of full coverage of the medical management of smoking cessation in France. *Tob Control*, 2014;23:223-230.
12. ABOYANS V, THOMAS D, LACROIX P. The cardiologist and smoking cessation. *Curr Opin Cardiol*, 2010;25:469-77.
13. ABOYANS V, PINET P, LACROIX P *et al.* Knowledge and management of smoking-cessation strategies among cardiologists in France: A nationwide survey. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009;102:193-199.
14. THOMAS D. Sport et tabagisme: une association délétère. *Cardio & Sport*, 2015;45:33-38.
15. JHA P, PETO R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med*, 2014;370:60-68.
16. CRITCHLEY JA, CAPWELL S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. A systematic review. *JAMA*, 2003;290:86-97.
17. KOTSEVA K, WOOD D, DE BACQUER D *et al.* EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*, 2015; pii: 2047487315569401. [Epub ahead of print].

L'auteur déclare avoir été consultant pour les laboratoires Pfizer, Pierre Fabre Santé et Novartis, et participé à des conférences organisées par les laboratoires Pfizer, Pierre Fabre Santé, Mc Neill, Novartis et Johnson & Johnson dans le domaine du tabagisme.

# Quelle stratégie antithrombotique après fermeture d'auricule gauche dans la fibrillation atriale ?

**RÉSUMÉ :** Dans le cadre de la prévention des accidents thromboemboliques artériels associés à la fibrillation atriale (FA), il s'est récemment développé une procédure d'occlusion percutanée de l'auricule gauche, structure la plus impliquée statistiquement dans la genèse des thrombi. La faisabilité de la procédure et la validité du concept sont désormais entérinés.

Néanmoins, l'indication de la procédure au vu des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) et des autres autorités de santé européennes est la contre-indication définitive aux anticoagulants oraux dans le cadre d'une FA à haut risque thromboembolique, situation dans laquelle nous manquons de données. Dans ce groupe de patients, la prescription d'antithrombotiques en post-procédure, afin d'éviter la thrombose de prothèse, est cruciale et repose sur une décision multidisciplinaire. L'échographie transœsophagienne (ETO) à J45 de la procédure est essentielle.



→ F. BRIGADEAU  
Service de Cardiologie, CHRU, LILLE.

**L**e risque d'accident thromboembolique (ATE) dans la fibrillation atriale (FA) est multiplié par 5. Ce chiffre revêt une variabilité importante selon que le patient a un ou plusieurs facteurs de risque prothrombotique associé : c'est le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. En FA, les patients ont, dans leur oreillette gauche (OG), les éléments nécessaires à la triade de Virchow, à savoir l'activation de la coagulation, la stase sanguine et les lésions endothéliales. Pour diminuer la propension de thrombose atriale gauche et donc d'ATE, il faut prescrire des anticoagulants oraux (les antiagrégants n'ont pas un rapport efficacité/sécurité suffisant dans ce contexte) quand le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc excède 1.

L'auricule est un appendice atrial situé à la face antérolatérale de l'OG, entre la mitrale et la veine pulmo-

naire supérieure gauche. C'est la zone la plus propice à la constitution de cette thrombose, même si elle est non exclusive. L'hypothèse initiale sur laquelle repose la fermeture percutanée est d'occlure cet appendice afin de réduire le risque d'ATE et d'éviter ainsi aux patients l'exposition à un traitement anticoagulant oral définitif dont on sait qu'il majore le risque de saignement grave.

Ce concept a été validé par l'étude PROTECT-AF [1], qui a montré la non-infériorité de l'implantation d'un dispositif d'occlusion (Watchman) par rapport à un groupe de patients placés sous anti-vitamine K. Les résultats à long terme confirment, et même renforcent, les résultats initiaux. Actuellement, il y a essentiellement deux types de prothèses implantées en Europe : le Watchman (Boston Scientific) et l'Amulet (St-Jude Medical).

## Pourquoi placer les patients sous antithrombotiques après implantation ?

Les prothèses sont implantées par voie transseptale percutanée sous anesthésie générale. La prothèse est déployée dans l'auricule, après vérification de la solidité de son ancrage et de son étanchéité. Sa libération se fait en dévissant le câble situé au centre de la prothèse. Ces prothèses sont en Nitinol, parfois recouvertes de Dacron. L'une des faces endoatriales de la prothèse est donc exposée au flux sanguin atrial en post-procédure. Cette face va progressivement s'endothélialiser. Sur des modèles animaux canins, la durée médiane de recouvrement était de 45 jours [2]. C'est au cours de cette période que la thrombose de prothèse est possible, particulièrement au niveau du pas de vis central. C'est l'une des raisons du suivi systématique par échographie au 45<sup>e</sup> jour. Dans l'étude PROTECT-AF, une image de thrombus en surface de prothèse [3] a été découverte à l'ETO de contrôle systématique chez 20 des 478 patients (4,2 %) implantés. Sur ces 20 patients, 3 ont eu des symptômes en rapport avec un accident thromboembolique. Les autres patients sont restés asymptomatiques. Sur ces données, il est conclu que le risque thromboem-

bolique est faible dans cette complication. Toutefois, les effectifs sont trop modestes pour conclure de façon définitive sur le risque thromboembolique de cette complication.

La période la plus critique est donc le mois ou les deux mois qui suivent la procédure. Les patients doivent avoir une ETO de contrôle 45 jours après l'implantation (*fig. 1 et 2*). Cette ETO est déterminante pour la décision thérapeutique concernant le traitement antithrombotique.

## Quel traitement pour quel patient ?

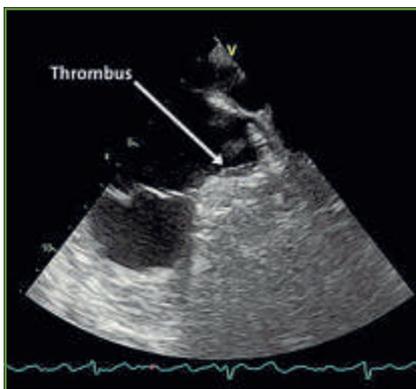
Rappelons que la HAS [4] recommande une discussion multidisciplinaire sur l'indication (caractère définitif de la contre-indication aux anticoagulants oraux) et la prise en charge post-procédure de l'occlusion de l'auricule. Les cardiologues, grands prescripteurs de traitements antithrombotiques, sont très rarement amenés à gérer les complications de ces traitements, qui sont essen-

tiellement les saignements intracrâniens, les hémorragies digestives et les hémorragies musculaires (hématomes de psoas, rétropéritonéal, de cuisse...). Le médecin le plus à même de statuer sur le risque éventuel d'une récurrence hémorragique après un premier accident est donc le médecin spécialiste de l'hémorragie constatée, avec lequel la décision de l'implantation et du traitement antithrombotique devra être discutée.

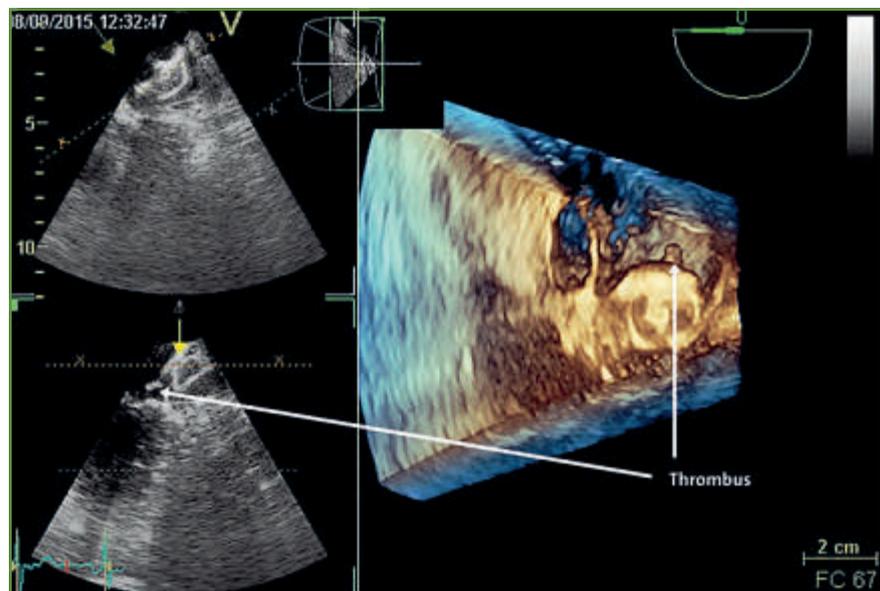
On peut néanmoins dégager plusieurs grandes situations cliniques :

### 1. Cas particuliers des AVC itératifs sous anticoagulants

Après avoir éliminé les causes secondaires de thromboses (hémopathie, néoplasie sous-jacente...), il arrive à certains patients d'avoir des récurrences d'AVC sous anticoagulation efficace. L'option d'un anticoagulant oral direct, comme l'apixaban ou le dabigatran, qui ont montré une supériorité aux AVK, se discute dans ce contexte. On peut également proposer une occlusion de l'auricule avec maintien au long cours de l'anti-



**FIG. 1:** ETO chez un patient ne recevant que de l'aspirine 75 mg/jour, à J45. Thrombus de 5 mm à la surface de la prothèse de type Watchman 24 mm. Disparition du thrombus en 6 semaines d'anticoagulation efficace.



**FIG. 2:** ETO 3D à J45 de la procédure. Thrombus en bordure de disque externe sur une prothèse de type Amulet 20 mm. Patient sous aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg depuis l'implantation. Remise sous anti-vitamine K avec contrôle ETO prochainement.

## REVUES GÉNÉRALES

### Rythmologie

coagulation orale bien qu'en la matière il n'y ait pas de travaux spécifiques.

#### 2. L'occlusion de l'auricule en alternative aux anticoagulants

La HAS recommande de ne pas proposer l'occlusion de l'auricule dans ce contexte, arguant d'un niveau de preuve encore trop modeste (PROTECT-AF) alors que les anticoagulants oraux (directs ou non) ont été utilisés avec succès dans des études portant sur plusieurs milliers de patients.

En revanche, un certain nombre de patients ont une contre-indication au long cours aux anticoagulants en raison d'un risque hémorragique élevé, mais peuvent être soumis aux anticoagulants sur une période de 6 semaines post-procédure. Dans ce cas de figure, on peut proposer le traitement antithrombotique post-procédure issu de PROTECT-AF, à savoir : 45 jours d'AVK avec un INR entre 2 et 3, puis double traitement antiplaquettaire aspirine 81 mg (75 mg en pratique en France) et clopidogrel 75 mg pour 6 mois, puis aspirine seule. On range dans cette catégorie, par exemple, les patients victimes d'un hématome intracérébral spontané lobaire.

Cette option thérapeutique, si elle est envisageable, est toujours souhaitable. Rappelons que la majorité des implantations réalisées en France sont faites pour une population de patients à très haut risque thromboembolique. Par ailleurs, un des facteurs limitant la procédure est sa iatrogénie potentielle. Il faut donc minimiser, autant que faire se peut, le risque d'AVC par thrombose externe de prothèse avant endothélialisation.

#### 3. Les patients ne pouvant pas avoir d'anticoagulants oraux

L'étude ASAP [5] a enrôlé 150 patients avec contre-indication permanente et définitive aux anticoagulants oraux. La raison de la contre-indication aux

### POINTS FORTS

- ↳ La procédure d'occlusion d'auricule doit être suivie si possible d'un traitement anticoagulant pour une durée de 45 jours, reconvertible en fonction des données échographiques transœsophagiennes.
- ↳ Certains patients ayant une contre-indication formelle aux anticoagulants peuvent être temporairement traités par l'association aspirine-clopidogrel, respectivement à 75 mg et 75 mg.
- ↳ Chaque patient doit bénéficier d'une discussion multidisciplinaire préalable à la procédure pour établir *a priori* la stratégie antithrombotique post-procédure.
- ↳ Le niveau de preuve dans ce contexte est faible et ouvert à de nombreux travaux en perspective.

anticoagulants oraux était, dans 93 % des cas, un antécédent de saignement majeur contre-indiquant les anticoagulants au long cours. Il s'agit par ailleurs d'une population à haut risque thrombotique (score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC médian à 4,4 ± 1,7). Le résultat principal de l'étude est un taux d'événement réduit de 75 % dans le groupe implanté d'un système Watchman par rapport à un risque théorique identique d'une population appariée au score de CHADS<sub>2</sub>. En post-procédure, il était proposé une double antiagrégation plaquettaire aspirine-clopidogrel, respectivement à 75 mg et 75 mg pour une durée de 6 mois, puis l'aspirine seule. Il n'y a pas de rationnel évident pour proposer une double antiagrégation plaquettaire en lieu et place d'une anticoagulation orale. Dans l'essai comparatif AVK vs association aspirine-clopidogrel ACTIVE-W [6], le risque hémorragique de l'antiagrégation plaquettaire était identique à celui des AVK pour les saignements majeurs et intracrâniens, mais en défaveur de l'antiagrégation pour les saignements toutes causes et les saignements mineurs sur un suivi médian de 1,3 an. C'est néanmoins la préconisation des groupes d'experts sur le Watchman et également la thérapeutique proposée dans les registres des prothèses de type ACP [7].

#### 4. Les patients ne pouvant recevoir de thérapeutique antithrombotique

La décision se fait au cas par cas avec le praticien qui prend en charge habituellement les complications hémorragiques du patient. L'étude ASAP, dans ce contexte, plaide pour une procédure d'occlusion si le risque thrombotique de la FA est important. Reconnaissons que nous manquons de données randomisées intervention vs pas d'intervention dans ce contexte. Cette situation est assez rare mais pas exceptionnelle.

#### 5. Stratégie au-delà de l'ETO du 45<sup>e</sup> jour

Les éléments qui doivent faire discuter la prolongation du traitement antithrombotique au-delà du 45<sup>e</sup> jour sont la présence d'une fuite périprothétique de diamètre (arbitrairement choisi à 5 mm) et la présence d'un thrombus en surface de prothèse.

L'indication actuelle validée par les recommandations de la HAS concerne les patients définitivement contre-indiqués aux anticoagulants. On préconise, dans ce contexte, de maintenir le traitement anticoagulant aussi longtemps que le thrombus ou la fuite reste visible en ETO, laquelle doit donc être

répétée à 6 semaines d'intervalle. Cette situation, en plus de l'inconfort majeur que représentent les ETO itératives, est donc hautement à risque dans ce groupe de patients à la prise en charge difficile. Pour l'éviter, il faut donc, le plus souvent possible, maintenir 45 jours d'anticoagulants.

En l'absence de fuite ou de thrombus, le traitement à poursuivre est si possible et/ou indiqué de l'aspirine seule à 75 mg ou sinon aucun traitement antithrombotique.

## Conclusion

Il existe une différence substantielle entre les études proposées dans l'occlusion de l'auricule gauche (essentielle en alternative aux AVK), la pratique clinique et les recommandations nationales. La très grande majorité des patients implantés a une contre-indication formelle aux anticoagulants au long cours. Cette différence se traduit directement par le manque de données fiables pour

la prise en charge des patients au décours de la procédure en ce qui concerne le traitement antithrombotique. Il ressort néanmoins des groupes d'experts [8] qu'il faut, autant que faire se peut, poursuivre le traitement anticoagulant le plus souvent possible jusqu'à l'ETO de contrôle à J45. À défaut, on choisit l'association aspirine-clopidogrel 75/75. Le temps d'une étude randomisée comparant la procédure d'occlusion à l'absence de procédure chez les patients contre-indiqués aux traitements anticoagulants est venu.

## Bibliographie

- HOLMES DR, REDDY VY, TURI ZG *et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009;374:534-542.
- SICK PB, SCHULER G, HAUPTMANN KE *et al.* Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1490-1495.
- REDDY VY, HOLMES D, DOSHI SK *et al.* Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011;123:417-424.
- Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcathéter. Saint-Denis La Plaine:HAS;2014.
- REDDY VY, MÖBIUS-WINKLER S, MILLER MA *et al.* Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:2551-2556.
- ACTIVE Investigators, CONNOLLY SJ, POGUE J *et al.* Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;360:2066-2078.
- TSIKAS A, SHAKIR S, GAFOOR S *et al.* Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 2015;10. pii: 20140825-01. doi: 10.4244/EIJY15M01\_06 [Epub ahead of print].
- Anticoagulation strategies before, during and after left atrial appendage occlusion procedures. Speakers and proctors meeting notes. Frankfurt 11 avril 2014.

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

## Nouvelle étude pour Xarelto

Le laboratoire Bayer vient d'annoncer les résultats de l'étude XALIA chez 5 142 patients suivis pendant 12 mois et présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) associée ou non à une embolie pulmonaire (EP). Cette étude a montré de faibles taux d'événements hémorragiques majeurs et de récives d'événements thromboemboliques veineux (EDEV) avec Xarelto (rivaroxaban). Les résultats de cette étude ont été présentés au congrès annuel 2015 de l'ASH et XALIA a également été acceptée pour publication dans le *Lancet Haematology*.

Dans cette analyse, des événements hémorragiques majeurs ont été observés chez 0,8 % des patients du groupe rivaroxaban et 2,1 % des patients du groupe recevant le traitement anticoagulant habituel (HR ajusté sur le score de propension 0,77; IC 95 % : 0,40-1,50; p = 0,44) et des récives d'EDEV se sont produites chez respectivement 1,4 % et 2,3 % des patients (HR ajusté sur le score de propension 0,91; IC 95 % : 0,54-1,54; p = 0,72). La mortalité toutes causes confondues a concerné 0,4 % des patients du groupe rivaroxaban versus 3,4 % des patients du groupe recevant le traitement anticoagulant habituel (HR ajusté sur le score de propension 0,51; IC 95 % : 0,24-1,07; p = 0,07). Par ailleurs, XALIA a confirmé des durées d'hospitalisation plus courtes avec le rivaroxaban versus le traitement anticoagulant habituel.

Ces études complètent le vaste programme de développement du rivaroxaban, qui devrait inclure au final plus de 275 000 patients dans les études cliniques et les études en condition réelle d'utilisation.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Bayer



**NOUVEAU**

Inhibiteur direct du facteur Xa

# UN NOUVEL AOD, EN 1 SEULE PRISE PAR JOUR<sup>1</sup>



## FANV

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq 75$  ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en deuxième intention, à savoir chez : les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible [2-3] n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR<sup>2</sup>.

## TVP / EP

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes\* (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable\*\*).

La place de Lixiana<sup>®</sup> dans le traitement de la TVP/EP et la prévention des récurrences de la TVP et de l'EP n'a pas encore été définie en octobre 2015.

\* Après une anticoagulation initiale par voie parentérale pendant au moins 5 jours<sup>1</sup>.

\*\* Lixiana<sup>®</sup> n'est pas recommandé en alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles d'être traités par thrombolyse ou embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité de l'edoxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques<sup>1</sup>.



Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site <http://www.ema.europa.eu> ou scanner ce code.



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

Lixiana<sup>®</sup> fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques visant à minimiser le risque de saignement et comprend un guide destiné aux professionnels de santé que nous vous recommandons de consulter avant toute prescription, ainsi qu'une carte de surveillance destinée à être remise à vos patients.

Lixiana<sup>®</sup> est non disponible, non remboursé, non agréé aux collectivités en octobre 2015 (demande d'admission à l'étude).



AOD : Anticoagulant Oral Direct ; AVK : Antivitamine K ; INR : *International Normalized Ratio* ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Lixiana<sup>®</sup>.

2. HAS. Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Juillet 2013 - Mise à jour septembre 2015.

LIX15/174/AP - 15/10/66261727/PM/010 - Date de diffusion : Janvier 2016.  
© Daiichi Sankyo France - SAS au capital de 7 182 320 € - RCS Nanterre 382 677 144.