



Le dossier:
Cardiomyopathies métaboliques

Le billet du mois de F. Diévert

**Éducation thérapeutique de l'insuffisant cardiaque :
modalités et résultats**

À qui interdire la conduite après un syndrome coronaire aigu ?

**Place des anticoagulants oraux directs dans l'artériopathie
oblitérante des membres inférieurs**

HTA

TARKA... c'est pour moi !

INHIBITEUR CALCIQUE

Vérapamil

IEC

Trandolapril



TARKA® LP

Vérapamil + Trandolapril

Association EXCLUSIVE de vérapamil + trandolapril

180 mg/2 mg

240 mg/2 mg

240 mg/4 mg

■ TARKA® LP 180 mg/2 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. ■ TARKA® LP 240 mg/2 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie, et chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses. ■ TARKA® LP 240 mg/4 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

Les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel.

Les Résumés des Caractéristiques des Produits sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

Better Health
for a Better World*

Billet du mois

Affaires sensibles, même très sensibles...

“L'exagération de toute sorte est aussi essentielle au journalisme qu'à l'art dramatique : il s'agit en effet d'enfler le plus possible chaque événement. Aussi tous les journalistes sont-ils, par métier, alarmistes ; c'est leur façon de se rendre intéressants. Ils ressemblent en cela aux petits chiens, qui aboient bien fort au plus léger bruit. Il faut donc mesurer l'attention que l'on doit prêter à leur trompette d'alarme, pour qu'elle ne trouble la digestion de personne, et bien se rendre compte que le journal est un verre grossissant, même dans le meilleur cas ; souvent, en effet, ce n'est qu'un jeu d'ombres sur le mur.”

~ Arthur Schopenhauer (1788-1860) in “Parerga et Paralipomena”



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

A lors que j'envisageais de rapporter et commenter les résultats de l'étude ODYSSEY Outcomes récemment présentés lors des sessions scientifiques de l'*American College of Cardiology*, un parent proche, jeune ingénieur en informatique, m'a indiqué qu'il avait appris sur France Inter que le cholestérol n'était pas un facteur de risque cardiovasculaire. En effet, une émission a montré que les nombreuses données mises en avant pour prétendre le contraire étaient fausses et biaisées. Et mon parent était d'autant plus porté à croire cette thèse que l'information venait d'une station de radio sérieuse. J'ai donc écouté cette émission en différé. Elle comporte tellement d'erreurs que j'ai changé le thème de ce billet pour la commenter et rappeler quelques vérités.

France Inter a la réputation d'être une radio sérieuse, culturelle et factuelle, ce qui laisse envisager que les informations qu'elle délivre seraient de meilleure qualité et plus crédibles que celles des autres stations de radio. Cela tient potentiellement à divers éléments : il s'agit d'une radio du service public – elle est donc supposée agir en dehors de certaines contraintes financières et de l'influence de groupes de pression – et, par rapport aux autres stations de radio, le taux de publicité y est faible et l'émotion et le divertissement y tiennent une part moins importante. Cela lui confère un aspect plus sérieux, une image de qualité intellectuelle. Elle diffuse par ailleurs des documentaires sur des sujets rarement traités ailleurs et fait partie d'un groupe, Radio France, comprenant des stations aux noms emblématiques comme France Culture et France Musique. Un journaliste, spécialiste des médias, qualifiait même en octobre 2017 les journaux, magazines et chroniques de France Inter de “*moments d'intelligence et de curiosité informée*”.

Pour des raisons approuvées, cette image de sérieux est aussi véhiculée par la chaîne de télévision Arte. Retenons cependant que ces raisons ne garantissent pas en elles-mêmes la qualité des informations mais constituent le bruit de fond, l'aura qui peut laisser penser que l'information de ces chaînes y est de meilleure qualité que sur des chaînes concurrentes, qu'elles soient radiophoniques ou télévisuelles. On peut aussi penser

I Billet du mois

que le fait de qualifier les produits fournis par France Inter de “*moments d’intelligence et de curiosité informée*” ne reflète pas la qualité intrinsèque de ces produits mais l’image que l’on s’en fait, qui n’est peut-être rien d’autre que l’image que l’on se fait de soi-même en écoutant cette radio. Mais peu importe, l’image de ces chaînes fait que, lorsque France Inter ou Arte proposent des émissions concernant le cholestérol, le public envisage que les messages délivrés sont des informations, des faits à prendre tels quels et, si le message délivré est dérangeant, il constitue de fait “*La vérité cachée sur...*”.

J’ai donc écouté l’émission en question concernant le cholestérol diffusée sur France Inter. Elle date du 6 mars 2018. L’émission s’appelle “*Affaires sensibles*” (durée 55 minutes, téléchargeable en Podcast pour une écoute en différé) et a pour titre “*Cholestérol : de la psychose aux polémiques*”. Elle est animée par un récitant dont on apprend sur Wikipédia qu’il est journaliste et a officié sur cette radio à de nombreuses tranches d’information (8 h 00, 13 h 00-14 h 00, revue de presse...) mais qu’il est aussi comédien (ceci expliquant peut-être certains aspects de l’émission). On peut penser qu’en tant que journaliste, il vérifie les sources des données qui lui sont fournies afin de délivrer l’information sérieuse que l’on est en droit d’attendre d’un “*moment d’intelligence et de curiosité informée*”.

Mais une seule écoute permet de s’apercevoir que l’information délivrée sur le cholestérol a été pour le moins... approximative et, à charge, bien que judicieusement menée puisqu’inscrite dans un schéma narratif amenant progressivement l’auditeur à comprendre en quoi la vérité d’hier ne serait plus que le mensonge d’aujourd’hui. Hélas, les nombreuses erreurs relevées discréditent tout à la fois la thèse défendue par les sceptiques du cholestérol, l’auteur de l’émission, notamment comme journaliste, et finalement la station de radio tout entière et, au-delà, encore une fois le métier qu’exercent certains journalistes. Ces erreurs n’incitent

Si l’on pouvait écrire à la façon dont le texte sur le cholestérol a été lu par le récitant, en reprenant deux des expressions utilisées, cela pourrait donner quelque chose du genre :

« Le choles^lterrrol, un ennemi public qui fè la polém-
 iK...que » ou bien « aK qui profite le cr i mme ? »

pas à écouter les autres émissions de cette série sur des sujets auxquels le médecin n’est pas ou peu formé et ne peut donc analyser le contenu, comme par exemple l’histoire ou l’économie...

Dans ce billet, nous allons restituer quelques-uns des éléments rapportés dans cette émission, montrer en quoi ils sont erronés ou approximatifs et proposer quelques explications possibles sous-jacentes à ces erreurs. Une première partie concernera la forme de l’émission qui n’est pas apparue comme étant particulièrement un “*moment d’intelligence*”. La “*curiosité informée*” viendra ensuite.

La forme : comique malheureusement

Après un long récitatif relatant l’histoire de la prise en charge du cholestérol, le récitant a dialogué avec un invité, médecin, qui indiqua clairement que le cholestérol n’est pas en cause dans les maladies cardiovasculaires. Pour ce médecin, si dans quelques cas de valeurs très élevées de cholestérol – ce qui est le propre de maladies génétiques rares – le risque d’infarctus est élevé, cela n’est pas dû au cholestérol mais à une maladie qui tout à la fois augmente le cholestérol et accroît le risque de maladies cardiovasculaires. En d’autres termes, pour ce médecin, et il en est certain d’après son ton, baisser le cholestérol, ce serait comme traiter le thermomètre quand un patient a de la fièvre...

Quelques enregistrements de voix d’experts, de journalistes et de patients ayant pris une statine parcouraient le récitatif et, en milieu de deuxième partie, il a été inséré un reportage d’une journaliste ayant interrogé, d’une part, une patiente “*victime des statines*” et, d’autre part, un président d’une association de victimes des médicaments.

Ce qui a fait le comique probablement involontaire de cette émission (en dehors de certaines erreurs grossières prêtant à sourire), c’est le récitatif assez particulier dans son prononcé et sa forme, fait notamment de déplacements incongrus de l’accent tonique du français, de déformations de la prononciation de certaines syllabes, d’allitérations et de grandiloquence (*voir encadré*).

Le fond : affligeant et à charge

Si la forme a pu prêter à sourire, concernant un sujet complexe et sérieux, le fond, lui, n’aurait pas dû. Et pourtant...

1. Erreurs factuelles grossières

Cette émission a donc été pleine d’erreurs factuelles rendant compte de la pauvreté de l’analyse des sources prises en compte. Et ces erreurs n’ont pas été corrigées par les divers intervenants, notamment la journaliste lors de son reportage, ou le médecin invité, et surtout pas par le récitant qui est aussi journaliste rappelons-le. Aucun n’a donc

assumé sa fonction. À moins que chacun n'ait d'autres ambitions, telle la volonté de défendre une thèse plutôt que la qualité d'une information : le médecin pour des raisons intellectuelles ? Et le récitant pour des raisons de "public-cible" et d'audience ?

Cette dernière question est légitime et non diffamatoire car, il y a quelques années, Patrice Bertin, directeur de la rédaction de cette station de radio, avait dit : "Il a été décidé que France Inter devait devenir la radio des intellos de gauche puisqu'Europe 1 est à droite et RTL est une radio populaire." Ainsi, l'objectif de l'information diffusée n'est donc pas que celle-ci soit exacte, intelligente et curieuse, mais qu'elle satisfasse un certain auditoire, qu'elle soit conforme à ce que l'on envisage être le mode de pensée de cet auditoire pour l'attirer et le maintenir.

Notons que ce langage est typiquement celui d'une approche marketing dans laquelle une audience est segmentée et où l'on vise le segment le plus porteur encore disponible. Notons que ce qui prime donc, ce n'est pas la qualité d'une information mais une forme d'information susceptible d'attirer un certain public pouvant garantir une audience. Ainsi, même s'il s'agit d'une radio subventionnée et publique, elle considère qu'elle se situe dans le marché et qu'elle doit en tenir compte même si c'est aux dépens de sa qualité. Sans entrer dans un quelconque débat ou jugement politique, indiquons qu'un sondage de 2012 a permis de constater qu'une partie de l'objectif fixé par Patrice Bertin a été atteinte puisque le public de cette radio est pour 72 % constitué de personnes se définissant comme étant de gauche. Cependant, l'émission sur le cholestérol a permis de constater que l'approche "intellectuelle" semble avoir échoué, sauf à avoir une définition particulière du terme.

Mais, revenons aux faits. Dans cette émission, il y a eu une erreur flagrante ayant aussi pris un aspect "comique".

Une journaliste s'est rendue au domicile d'une personne supposée avoir eu des effets indésirables graves des statines : elle a effectué "un reportage" chez une "victime des statines" comme elle l'a dit. En début de reportage, lorsque la journaliste est censée s'approcher du domicile de la patiente, sa voix devient très basse, chuchotante ("*Nous sommes maintenant devant la porte de Mme X.*"), comme si nous allions découvrir un grand secret derrière cette porte, une terrible vérité. Et que dit la patiente ? Ce que lui fait d'ailleurs répéter la journaliste pour renforcer le message. Elle affirme avoir pris du Staltor® pendant 10 ans et en avoir été très malade. Le fait qu'elle ait pris le médicament pendant 10 ans est répété plusieurs fois. Et la relation de cause à effet entre la maladie de la patiente et le médicament est d'ailleurs établie par un médecin qui a fait un certificat attestant que, chez cette patiente, certaines des maladies sont la conséquence de la prise de Staltor®. La lecture du certificat médical par la journaliste commence alors par "*Mme X. a pris du Staltor® à 1 gramme par jour...*". Enfin, la patiente indique que la statine a été responsable d'une grave maladie du coude et qu'elle a donc subi une arthroscopie du coude pour avoir un grattage... de l'épaule. Et puis, elle dit qu'elle prend maintenant du Crestor® car le médecin veut qu'elle prenne une statine et qu'il lui en prescrit pour 6 mois lorsqu'elle part en Espagne et que, là-bas, en Espagne, un médecin lui a dit que tout ça, c'est à cause des laboratoires, mais que comme son médecin lui prescrit, elle et son mari prennent le Crestor®, même s'ils ne sont pas malades...

Peu important ces derniers éléments paradoxaux, sinon troublants, rappelons simplement en matière factuelle que, d'une part, la cérivastatine (Cholstat®, Staltor®) n'a été commercialisée en France que d'août 1997 à juillet 2001, soit 4 ans au plus et qu'il a donc été difficile à la patiente d'en prendre pendant 10 ans, et que, d'autre part, sa posologie était de 0,3 mg par jour, ce qui laisse perplexe sur la qualité du reportage et sur la

valeur de l'expert qui a rédigé le certificat médical... Et ce d'autant plus que le fondement scientifique et éthique d'un tel certificat laisse à désirer. Ah, approximation, quand tu nous tiens ! Ou du plaisir d'être paresseux et de ne pas vérifier et même comprendre ce que l'on affirme... Ou alors d'abuser de la crédulité de certaines personnes.

L'interrogatoire du président d'une association de victimes des médicaments est tout aussi instructif quant à la valeur du reportage. Cette personne indique qu'elle est en possession "*de conteneurs entiers de dossiers sur les effets des statines*" et la journaliste de lui demander "*des conteneurs ?*" et la réponse est "*Pensez donc, 5 000 dossiers, ça prend de la place !*" [sic]. Puis cette personne indique que, parmi les 5 000 dossiers concernant les statines, celui d'un patient est particulièrement instructif. En effet, ce patient a eu deux infarctus, donc une récurrence, alors qu'il a été successivement sous deux statines différentes, un infarctus sous chacune des statines. On comprend entre les phrases que la personne interrogée souhaite par là-même montrer que, quelle que soit la statine utilisée, ces médicaments sont une cause d'infarctus...

Souhaitons qu'au sein de son association de victimes, ce président n'ait qu'une fonction organisationnelle ou logistique (comme le bon entretien de ses conteneurs par exemple) et pas une fonction d'expert. Car l'argument qu'il met en avant pour critiquer les statines, la relation de cause à effet entre la prise d'une statine et la survenue d'un infarctus du myocarde est, d'une part, impossible à démontrer dans ce cas particulier, notamment à l'échelle individuelle et, d'autre part, en contradiction pleine et entière avec les données disponibles concernant les statines. Ces dernières, en effet, si elles n'évitent pas l'infarctus, en diminuent le risque. On peut même envisager que le patient dont le dossier est cité aurait pu porter plainte s'il avait déjà eu un infarctus du myocarde et

I Billet du mois

n'avait pas reçu de statine dans les suites et que cette plainte-là aurait pu être recevable avec une qualification juridique de "perte de chance", si cette qualification est valide.

Mais, comme il a été dit, ni le récitant ni le médecin invité n'ont relevé les incongruités spécifiques à ce "reportage" de type micro-trottoir conduit chez des personnes concernées et/ou supposées qualifiées. Comme quoi, la désinformation, les fausses nouvelles ou "fake news" touchent aussi une radio culturelle et factuelle qui n'a de cesse par ailleurs de dénoncer les "fake news".

Vous voulez une autre erreur manifeste ? La voici et elle est probablement instructive de l'esprit d'une telle émission. À un moment, le récitant indique qu'en 1999, un médecin français a analysé de façon plus pertinente et adaptée que jusqu'alors l'étude dite des 7 pays d'Ance Keys. Ce médecin aurait alors eu une démarche inverse de celle d'Ance Keys : au lieu d'essayer de comprendre la cause des excès d'infarctus, il aurait essayé de comprendre la cause des faibles incidences d'infarctus dans certains pays. Et là, ce médecin aurait découvert "le régime méditerranéen ou régime du cœur". Et, pour montrer le bien-fondé de sa découverte, ce médecin aurait alors conduit une étude aux résultats magiques, montrant qu'un régime méditerranéen permet de diminuer de 50 % le risque de refaire un infarctus. Et donc, d'après le récitant, à partir des années 2000, les médecins se seraient convertis massivement au régime méditerranéen.

Le problème dans cette prétendue démonstration est d'affirmer que l'analyse de l'étude des 7 pays ayant conduit à découvrir le régime méditerranéen a été faite en 1999, conduisant donc implicitement mais obligatoirement à la mise en route d'une étude de validation de l'hypothèse à partir ou après 1999. Mais la vérité est que les résultats de l'étude citée comme validant l'hypothèse ont été publiés en... 1994. Et ici, on pour-

rait redire "Ah, approximation quand tu nous tiens !" mais je pense que cette erreur n'est pas si anodine. En effet, elle semble s'inscrire dans le cours d'une narration, un schéma narratif sous forme de roman dont une des thèses est "à une époque, avant la nôtre, tout était fait pour que l'on pense que le cholestérol est nocif et, si l'on pense maintenant le contraire, c'est que l'histoire a évolué et a été comprise différemment : et je vais vous raconter les épisodes de cette histoire, chronologiquement pour que vous compreniez bien comment, quand et grâce à qui les choses ont changé".

Dès lors, la date de 1999 devient un élément utile à la narration, à l'histoire, au roman, peu importe qu'elle soit la bonne ou pas. Le subterfuge consiste ensuite à ne pas citer la date de publication de l'étude censée valider l'hypothèse, pour que l'histoire apparaisse bien linéaire et que l'auditeur pense qu'aujourd'hui, il est raisonnable de ne plus penser comme hier. C'est donc probablement une réécriture de l'histoire, orientée vers une thèse, qui a été faite tout simplement...

Il y a eu d'autres erreurs factuelles, grossières et banales. Par exemple, dans une première partie de l'émission, le récitant indique qu'il y a 4 millions de Français sous statines et, dans une deuxième partie, il indique qu'il y en a 5 millions. Par exemple, lorsque le récitant évoque une grande étude conduite avec le clofibrate, il indique que le médicament a été évalué chez 15 000 personnes. Or, si le dépistage de la population pour cette étude a bien été fait auprès de 15 000 personnes, seules 10 700 ont été incluses dans l'essai. Encore une étude non lue comme il aurait fallu... Mais en matière d'inculture scientifique, il y eut pire.

2. Inculture scientifique

Lorsque le récitant raconte "l'histoire du cholestérol", il indique que les résultats de l'étude de Framingham ont été décevants car ils n'ont pas confirmé l'hypothèse lipidique que cette étude était

censée évaluée. Et pourquoi donc ? Parce que, dans cette étude, "il a été montré que certaines personnes meurent d'un infarctus alors que leur cholestérol est très bas alors que d'autres vivent très longtemps alors que leur taux de cholestérol est très élevé. Ainsi, on peine à définir un taux de cholestérol normal". Ici, l'inculture scientifique ou intellectuelle est manifeste pour plusieurs raisons.

>>> La première est de dire que les études épidémiologiques n'ont pas permis de déterminer ce qu'est un cholestérol normal : or, le problème de fond associé à la définition de la "normalité" n'est pas d'établir une valeur opérationnelle de cette "normalité" mais une définition "conceptuelle" de celle-ci. Et ce, notamment dès lors qu'il est à la fois difficile de définir une concentration physiologique de cholestérol plasmatique et qu'une étude met en évidence une relation linéaire et sans seuil entre ce paramètre et un risque. En d'autres termes, le problème n'est pas de dire quelle est la valeur d'un "cholestérol normal" mais de définir ce qu'est "un cholestérol normal".

Si la question est philosophique on peut aussi envisager qu'il y a là plusieurs définitions possible, comme par exemple, la valeur moyenne (plus ou moins deux déviations standard) observée dans une population, ou la valeur à partir de laquelle est associé un risque d'une certaine maladie (donc une valeur seuil si elle existe), ou la valeur en dessous de laquelle, sous traitement ou diététique, il n'est plus possible de réduire le risque de la maladie associée (donc une valeur cible), ou une valeur en dessous de laquelle apparaissent certaines maladies (et donc une valeur physiologique)...

>>> La deuxième raison est une inculture concernant les probabilités, la notion d'incertitude et la notion de corrélation. Ainsi, en indiquant "il a été montré que certaines personnes meurent d'un infarctus alors que le cholestérol est très bas alors que d'autres vivent très longtemps alors que leur taux de cholestérol est très élevé",

le récitant par son inculture encourage implicitement la vitesse excessive en conduite automobile, le tabagisme, la consommation de drogues, l'alcoolisme... puisque c'est une déviance commune de l'esprit que de faire de cas particuliers des généralités. "*On nous dit que le tabac tue et donne le cancer, or, moi, Monsieur, je connais quelqu'un qui a 32 ans et a eu un cancer et en est mort, alors que je connais aussi quelqu'un qui a 80 ans, fume depuis toujours et va bien...*" Une émission d'information sur un problème de santé s'est donc, par ce type de propos, transformée en conversation de café du commerce plutôt qu'en émission de formation. Mais il est vrai qu'il est plus facile et rapide d'asséner de tels propos que d'expliquer le paradoxe apparent de telles observations ponctuelles.

>>> Enfin, troisième raison, le récitant, afin probablement de défendre sa thèse, affirme que l'étude de Framingham n'a pas montré de corrélation entre le cholestérol plasmatique et le risque d'événements cardiovasculaires et que les médecins à l'origine de cette étude ont donc été conduits à "maquiller" cet échec en indiquant qu'en fait il existe des sous-classes de cholestérol, le HDL et le LDL, le bon et le mauvais, et que là, il existe une corrélation. Et c'est donc en fragmentant des résultats que les auteurs de l'étude de Framingham auraient pu continuer à défendre l'hypothèse lipidique.

Or, n'en déplaise à ce journaliste et aux auteurs du texte qu'il a récité, l'étude de Framingham a bien montré qu'il existe une corrélation entre cholestérol total et événements CV et ce, dès 1961. Mais, potentiellement du fait d'un manque de puissance, cette étude n'a pas permis d'établir une corrélation forte entre des valeurs basses de cholestérol (inférieures à 2 g/L) et risque d'événements CV. Ce problème a été résolu plusieurs années plus tard par l'étude MRFIT qui, en ayant enrôlé plus de 260 000 patients, a montré qu'il n'y a pas de seuil dans la relation entre cholestérol total et risque CV, même pour des valeurs très inférieures à 2 g/L.

3. Amalgames et oublis

Une autre approximation a consisté à mettre sur un pied d'égalité des études très disparates et donc à faire des amalgames. Par exemple, les enquêtes épidémiologiques en faveur, éventuellement, d'un effet bénéfique du "régime méditerranéen", qui ne sont pas des études de causalité mais des études générant des hypothèses, ont été mises sur le même pied que des études rigoureusement conduites, des essais thérapeutiques contrôlés évaluant les effets des statines : le sens du récit étant de montrer que les premières ont invalidé et l'hypothèse lipidique et les études conduites avec les statines, puisqu'il n'y aurait pas de bénéfice à diminuer le cholestérol.

En parallèle, le récitant a indiqué que l'étude ayant validé les bienfaits du régime méditerranéen a eu un résultat exceptionnel avec une réduction du risque d'infarctus d'emblée de 50 % alors que, pour autant que les études faites avec les statines aient eu un résultat favorable, ce résultat est modique, voire marginal, et n'aurait aucune commune mesure avec celui obtenu avec le "régime méditerranéen". Mais, n'en déplaise à ce journaliste, la différence entre ces études ne tient pas à leur résultat mais à leur fiabilité, leur puissance, leur qualité ou niveau de preuve. Ainsi, les résultats des études faites avec les statines peuvent être considérés comme de fort niveau de preuve puisque reproduits à plusieurs reprises, obtenus dans des études en double aveugle contre placebo, dans de très grandes populations (plus de 300 000 patients inclus dans ces études) alors que le résultat de l'étude de validation du bienfait du régime méditerranéen n'a pas été reproduit dans une étude fiable, a été obtenu dans une étude ouverte et dont la population a été faible (605 patients).

Il aurait alors été intéressant de citer le fait que plusieurs autres études ont évalué l'apport du régime méditerranéen.

Comme, par exemple, l'étude *Women's Health Initiative-Dietary Modification* (WHI-DM) effectuée en prévention cardiovasculaire primaire et parue en 2006. Cette étude a été conduite chez 48 835 femmes assignées pour moitié à une diététique comprenant 2 des 7 composants du régime méditerranéen et pour moitié à une diététique usuelle. Le suivi moyen a été de 8,1 ans : la taille de la population et le suivi sont importants et le résultat doit être envisagé à cette aune. Mais hélas, au terme de ce suivi et malgré la taille de la population incluse, il n'y a pas eu de réduction des événements CV majeurs et ce, qu'ils soient considérés dans leur ensemble ou séparément. Il n'y a pas eu non plus de réduction de la mortalité totale et pas de réduction de l'incidence du diabète chez les patientes assignées à avoir le régime méditerranéen.

Concernant la prévention cardiovasculaire secondaire, 3 essais ont été conduits dans cette situation clinique et leur résultat, lorsqu'il est analysé sous forme de méta-analyse, est assez paradoxal. En effet, si avec le régime méditerranéen il y a une réduction significative des récurrences d'infarctus du myocarde, celle-ci est d'une ampleur étonnante puisqu'elle atteint 68 % (RR : 0,32 ; IC 95 % : 0,15-0,67) mais cependant, il n'y a pas de réduction de la mortalité CV, pas de réduction des AVC ni de réduction de la mortalité totale. Enfin, soulignons que la méta-analyse de ces essais, publiée en novembre 2015, concluait que le niveau de preuve de ces résultats est faible concernant tous les critères évalués.

Encore une fois, la qualité d'une étude semble être évaluée non à l'analyse de sa méthode mais au résultat qu'elle a obtenu et ce, selon qu'il permet ou non de soutenir une hypothèse. Et partant, si l'étude soutient l'hypothèse voulue *a priori*, elle sera jugée comme fiable et de qualité, si elle ne soutient pas l'hypothèse voulue *a priori*, elle sera jugée comme étant biaisée.

I Billet du mois

Dans la série des oublis et biais de confirmation d'hypothèses, rapportons encore un fait. Le médecin invité a indiqué qu'il y avait un élément troublant dans le dossier des statines. Dans l'esprit, voici son discours : *"Il est indéniable que des études faites avec les statines ont montré que ces médicaments réduisent le risque d'infarctus du myocarde. Mais c'est tellement surprenant et contre-intuitif qu'il est évident que cet effet n'a aucun lien avec la baisse du cholestérol. D'ailleurs, pour le prouver, il y a le fait que les statines réduisent aussi le risque d'AVC alors que cette maladie n'est pas en rapport avec le cholestérol d'après les études épidémiologiques."* Ce que ce

médecin oublie de citer, c'est que :

- la diminution du risque d'événements CV obtenue avec les statines s'inscrit parfaitement sur une droite de régression corrélant diminution absolue du LDL et diminution relative du risque d'événements CV majeurs ;

- une même constatation est faite avec l'ensemble des classes thérapeutiques abaissant le LDL (cf. *JAMA*, novembre 2016), notamment avec l'ézétimibe et les anti-PCSK9 ;

- enfin, dans les deux études de grande ampleur abouties avec les anti-PCSK9, les études FOURIER et ODYSSEY Outcomes, il a aussi été mis en évidence une réduction ample et significative des AVC.

L'avantage du discours et des paradoxes soulevés par ce médecin a quand même été d'indiquer que les statines réduisent et le risque d'infarctus du myocarde et le risque d'AVC. Une petite goutte de vérité dans un océan de... (à vous de trouver le terme qui vous convient le mieux).

4. Et une antienne

Enfin, comme toujours dans ce type d'émission, la même antienne est reprise : pourquoi a-t-on pu croire que le cholestérol est nocif ? Mais, c'est tout simple, ma bonne dame, parce que les enjeux économiques sont très importants pour l'industrie pharmaceutique et l'industrie agroalimentaire ! Et ces

groupes de pression sont à l'origine de tous les arguments fallacieux allant en faveur de l'hypothèse lipidique.

C'est donc encore la théorie du complot, cette fois industriel, qui est mise en avant pour tout expliquer. Et tant la forme de cette émission que les arguments sélectionnés ont été là pour étayer cette théorie. Il est vrai que c'est tellement plus simple comme cela : il y a d'un côté les preux chevaliers de la vérité qui, eux, ont compris, parce qu'ils sont rigoureux et intelligents, et qui luttent contre le complexe pharmaco-industriel et, de l'autre côté, il y a les médecins véreux à la solde de ce complexe pharmaco-industriel. Dès lors, toutes les études publiées et présentées sur le sujet ne doivent plus être analysées en fonction de leur valeur scientifique (question posée, méthode utilisée, résultats) mais uniquement à l'aune de la théorie que défend l'étude, notamment si elle est en accord avec une possibilité de commercialisation d'un médicament ou autre produit. Il n'y a donc aucune controverse scientifique : tous les éléments allant en faveur de l'hypothèse lipidique sont par nature faux puisqu'influencés par le complexe pharmaco-industriel. Et donc, dès demain, ne traitons plus l'hypertension artérielle puisque cela profite aux marchands de médicaments, ne faisons plus d'angioplastie en phase aiguë d'infarctus puisque cela profite aux marchands de dispositifs médicaux, ne faisons plus d'échocardiographie puisque cela profite aux marchands de matériels médicaux ! Nourrissons-nous de fruits, de légumes et de poissons, de céréales, d'huile d'olive ! Sauf, bien sûr, si cela doit profiter à une grande chaîne de distribution, à un grand groupe d'agroalimentaire, à une société de pêche industrielle en mer.

■ Que conclure ?

Encore, une fois, des journalistes ne font pas honneur à leur profession en ne vérifiant pas leurs informations, en ne profitant pas d'avoir presque une heure

d'antenne pour aborder des questions difficiles et en expliquer les tenants et aboutissants. Ils auraient ainsi pu tenter d'expliquer certains des ressorts de la médecine, les questions qu'elle essaye de résoudre, comme par exemple : comment juge-t-on qu'un paramètre est un facteur de risque ? Qu'est-ce qu'un facteur de risque ? Quelles sont les méthodes à utiliser pour démontrer une hypothèse en médecine ? Quelles en sont les limites ? Comment sait-on qu'un traitement est efficace ? Et, s'il est efficace, comment juge-t-on de son utilité ? Sur quel degré d'incertitude repose une décision médicale ? Quelle est la différence entre corrélation et causalité ? Qu'est-ce que l'effet placebo ? Et l'effet nocebo ? Voire même : y a-t-il de la fraude en science et comment la démontrer ? Quels sont les moyens psychologiques pour influencer un jugement, une prise de décision ? etc. De quoi offrir des *"moments d'intelligence et de curiosité informée"*.

Mais non, simplement une heure gâchée à offrir du spectacle, un divertissement, une histoire racontable avec des protagonistes, des bons et des méchants et une émission probablement conforme à ce que ses protagonistes pensent être son public-cible afin d'agrandir ou de pérenniser l'audience. Alors que la santé est une affaire très sensible, cette émission n'a été que de la médecine spectacle. Et, au milieu, des auditeurs sincères, parfois des patients, parfois des médecins qui ont l'impression qu'ils ne comprennent plus rien, qu'on leur ment et qui par ailleurs ne sont pas tentés de réfléchir aux questions qui n'ont pas été posées par ce type d'émission.

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

Pour prévenir l'AVC, faites circuler.

Les nouvelles recommandations 2018 de la HAS dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de Fibrillation Atriale Non Valvulaire par anticoagulants oraux sont désormais disponibles.

Vous pouvez les consulter sur le site de la HAS.
<https://www.has-sante.fr>



Bristol-Myers Squibb



COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, 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. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. 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. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziadaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafaneli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2018

Sommaire

Avril 2018

n° 336



BILLET DU MOIS

- 3 Affaires sensibles, même très sensibles...**
F. Diévert

LE DOSSIER

Cardiomypathies métaboliques

- 11 Éditorial**
L. Rochette
- 13 Mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation du métabolisme cardiaque**
C. Beauloye, S. Horman, L. Bertrand
- 18 La protéine kinase MK2, une cible thérapeutique prometteuse dans l'inflammation, le diabète et ses complications cardiaques**
M. Ruiz, C. Des Rosiers
- 25 Cardiomypathies et thérapeutiques anticancéreuses**
Ch. Guenancia
- 29 En pratique, on retiendra**

REVUES GÉNÉRALES

- 30 Éducation thérapeutique de l'insuffisant cardiaque : modalités et résultats**
M. Galinier, M. Labrunée, S. Ayot-Mazon, P. Fournier, E. Cariou, O. Lairez, C. Delmas, J. Roncalli
- 37 À qui interdire la conduite après un syndrome coronaire aigu ?**
B. Pavy
- 42 Place des anticoagulants oraux directs dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs**
I. Désormais, V. Aboyns

Un bulletin d'abonnement est en page 36.

Image de couverture :
Photomontage réalisé à partir des images de
© Liya Graphics@shutterstock.com
et ©Montri Thipsorn@shutterstock.com

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

Éditorial



L. ROCHETTE

Laboratoire de Physiopathologie
et Épidémiologie Cérébro-Cardiovasculaires,
Université de Bourgogne,
Faculté des Sciences de Santé, DIJON.

Si l'on s'en réfère aux publications en langue française ou anglaise, il existe depuis ces dernières années une évolution exponentielle des articles ayant pour thème les “cardiomyopathies métaboliques”. Cette évolution est la conséquence du développement significatif de secteurs tels que la génétique, la biologie cellulaire ou moléculaire et des approches par imagerie, mais aussi de la genèse de nouveaux concepts comme la régénération tissulaire et la flexibilité métabolique. Des techniques nouvelles ont permis de suivre de manière concomitante le métabolisme et la fonction d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe, de manière spatiale et temporelle.

Notre objectif, dans ce dossier de *Réalités Cardiologiques*, n'est pas de passer en revue les types de cardiomyopathies ou d'appréhender l'épidémiologie de ces pathologies ni même de rappeler les pathologies cardiaques liées à des atteintes héréditaires du métabolisme liées, par exemple, à une anomalie de gènes codant pour une protéine de structure du sarcomère. Nous avons souhaité dans ce numéro aborder trois volets complémentaires en relation avec la “**flexibilité métabolique**” aux incidences physiopathologiques et cliniques, en sollicitant des auteurs reconnus pour leur expertise dans ces domaines.

>>> Le premier volet de ce numéro traite des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation du métabolisme cardiaque. Il est rédigé par **Christophe Beauloye**, **Sandrine Horman** et **Luc Bertrand** de l'Université catholique de Louvain. Ce groupe possède une expertise reconnue dans ce domaine et la revue fait le point sur les mécanismes moléculaires impliqués dans le maintien de la flexibilité métabolique du cœur. Comme le rappellent les auteurs, cette flexibilité métabolique cardiaque est un élément essentiel à la bonne fonction de l'organe. Un dysfonctionnement de cette flexibilité métabolique est un des éléments majeurs qui sous-tend la survenue de certaines pathologies cardiaques. Il est également rappelé que les régulations fines du métabolisme permettent des adaptations à court et plus long terme. C'est l'organe le plus “énergivore” du corps, qui travaille en flux tendu avec une production énergétique continue adaptée à ses besoins et qui varie en fonction de l'âge et des situations physiques, nutritionnelles et hormonales du patient. Le métabolisme cardiaque est sous le contrôle de régulations transcriptionnelles et ces régulations s'accompagnent de modifications de l'expression de gènes. Il est proposé dans cette revue que les perturbations métaboliques ne peuvent pas être considérées comme de simples “marqueurs” mais comme des éléments majeurs participant à la genèse des pathologies. Une connaissance plus fine des processus moléculaires associés à la survenue de certaines atteintes cellulaires du myocarde et/ou de ses organites tels que les mitochondries est susceptible d'ouvrir des axes nouveaux pour des cibles thérapeutiques efficaces.

>>> Nous nous sommes proposés dans un deuxième volet d'aborder de manière plus spécifique le rôle d'une protéine kinase, MK2, dans une réflexion sur les liens qui unissent une voie du métabolisme cardiaque à l'installation du dysfonctionnement

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

de l'organe, situation rencontrée dans le diabète. Le thème est : “*La protéine kinase MK2, une cible thérapeutique prometteuse dans l'inflammation, le diabète et ses complications cardiaques*”. Les auteurs en sont **Matthieu Ruiz** et **Christine des Rosiers**, de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Le laboratoire animé par le Pr Christine des Rosiers a développé une thématique de recherche autour des perturbations du métabolisme des lipides afin de mieux appréhender les mécanismes moléculaires associés à des pathologies telles que les diabètes, dans le contexte des liens qui unissent la dysfonction mitochondriale et la pathologie cardiaque. Une réflexion sur la relation entre le génotype et le phénotype impose de réfléchir à une “**dynamique du métabolisme**”. Sous ce versant dynamique, **l'analyse des flux métaboliques** apporte des informations sur le métabolisme des niveaux d'ARN (transcriptomique), des protéines (protéomique) et des métabolites (métabolomique).

S'il est une pathologie où il est évident qu'une “interrelation dynamique” existe entre orientations métaboliques et incidences fonctionnelles, c'est bien le cas des diabètes. Dans le panorama de la “flexibilité et l'inflexibilité métaboliques”, il est des relais qui occupent des places de “stratégues” dans le métabolisme énergétique : c'est le cas de MK2. Le groupe de Christine des Rosiers a publié en 2016 une étude selon laquelle la délétion de MK2 prévenait chez la souris les perturbations du métabolisme lipidique et les dysfonctions cardiaques associées à la présence d'un diabète.

Les auteurs établissent ici des rappels très didactiques :

- de l'incidence de l'inhibition de MK2 sur les voies métaboliques et des intermédiaires moléculaires ;
- des principaux mécanismes d'action liant MK2 à la réponse inflammatoire ;
- des bénéfices attendus suite à l'inhibition et/ou l'inactivation de MK2 dans le diabète.

Le développement d'inhibiteurs spécifiques de MK2 constitue une voie nouvelle pertinente dans la correction de certaines perturbations délétères métaboliques et fonctionnelles qui accompagnent cette pathologie. Il est important, dans ce cadre, de rappeler que l'inhibition de MK2 dans le diabète permet de préserver la fonction diastolique cardiaque *via* une modulation de l'activité de la protéine SERCA2a (*Sarcoplasmic reticulum* Ca²⁺ + ATPase 2a) qui présente un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie calcique.

>>> Le troisième volet que nous avons souhaité évoquer dans ce dossier ciblé sur les cardiomyopathies métaboliques est l'insuffisance cardiaque congestive, qui reste la complication cardiaque la plus délétère lors des traitements anticancéreux. **Charles Guenancia** de l'Université-CHU de Dijon traite dans sa revue des bases physiopathologiques de la cardiotoxicité des anthracyclines, du trastuzumab et des inhibiteurs de tyrosine kinase. Les mécanismes qui participent à l'installation et à l'évolution des atteintes fonctionnelles cardiaques associés à la chimiothérapie sont multiples et interdépendants : processus radicalaires majorés non compensés, dysrégulation de l'homéostasie du fer, dysfonctions mitochondriales... La complication cardiaque la plus sévère des thérapies anticancéreuses est l'insuffisance cardiaque congestive.

Lors d'un consensus d'experts, l'*European Society of Cardiology* (ESC 2016) a défini et détaillé les atteintes coronaires, les troubles du rythme et les incidences thromboemboliques spécifiques à chaque groupe de molécules anticancéreuses. La diversité des effets secondaires et leurs caractéristiques spatiales et temporelles témoignent de la complexité des mécanismes métaboliques impliqués. Les thérapeutiques à envisager correspondant à des “cibles moléculaires” spécifiques devraient permettre de “favoriser la flexibilité métabolique” en améliorant les capacités d'une production adaptée d'énergie, tout en préservant les propriétés antitumorales des composés proposés.

Comme nous l'avons indiqué, notre objectif, dans ce dossier de *Réalités Cardiológicas*, n'a pas été de passer en revue les types de cardiomyopathies ou d'appréhender l'épidémiologie de ces pathologies. Nous avons souhaité aborder trois volets complémentaires en relation avec la flexibilité métabolique, aux incidences physiopathologiques et cliniques. Les relations entre l'installation d'une cardiomyopathie aux caractéristiques fonctionnelles bien définies et les altérations du métabolisme énergétique myocardique apparaissent complexes, interdépendantes et souvent difficiles à appréhender. Cette difficulté est liée à différents facteurs et en particulier à cette flexibilité métabolique qui constitue toutefois une sécurité d'adaptation. Le cœur, avec sa symbolique, gardera peut-être toujours une part du mystère de son intimité.

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

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

Mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation du métabolisme cardiaque

RÉSUMÉ : Dû à son travail intensif et à son fonctionnement continu, le cœur est un organe énergivore nécessitant une production continue et importante d'énergie. Le cœur produit cette énergie à partir d'une grande variété de substrats parmi lesquels les principaux sont les acides gras et le glucose. Une régulation fine de l'utilisation de ces différents substrats est réalisée afin de continuellement fournir le niveau adéquat d'énergie, lié à l'intensité du travail à fournir qui varie en fonction des conditions dans lesquelles se trouve le sujet. Cette flexibilité métabolique cardiaque est un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organe.

Il est aujourd'hui largement reconnu qu'un dysfonctionnement de cette flexibilité métabolique est un des éléments majeurs dans le développement de bon nombre de pathologies cardiaques. Les mécanismes moléculaires impliqués dans le maintien de cette plasticité métabolique du cœur sont en grande partie connus et font l'objet de cette revue.



**C. BEAULOYE^{1,2}, S. HORMAN¹,
L. BERTRAND¹**

¹ Université catholique de Louvain, Institut de Recherche expérimentale et clinique, Pôle de Recherche cardiovasculaire, BRUXELLES.

² Cliniques universitaires Saint-Luc, Division de Cardiologie, BRUXELLES.

Le cœur, une pompe "presque" infatigable

Comparé à d'autres organes du corps humain tels que le cerveau, le cœur est un organe à la fonction peu complexe. Il peut être comparé à une simple pompe musculaire permettant la circulation du sang vers les poumons afin d'y être oxygéné, puis vers tous les organes du corps afin d'y distribuer, entre autres, l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur bon fonctionnement tout en les nettoyant de leurs déchets potentiels (CO₂, etc.).

Si sa fonction peut paraître quelque peu rudimentaire, le cœur n'est pas pour autant un muscle comme les autres et peut être considéré comme un organe exceptionnel à différents points de vue. Il détient notamment plusieurs records qui méritent d'être rappelés. En effet, le cœur est le seul muscle qui fonctionne

en continu tout au long de notre vie. Le cœur humain a une fréquence cardiaque moyenne de 75 battements par minute. Il effectue ainsi plus de 100 000 battements par jour, ce qui fait approximativement 40 millions de pulsations chaque année. Avec l'allongement important de l'espérance de vie atteint par notre civilisation actuelle, le cœur humain bat près de 3 milliards de fois au cours de notre existence. Il fournit le travail le plus élevé en comparaison aux autres mammifères, dont le cœur bat entre ½ à 1 milliard de fois maximum au cours de leur vie [1].

À chaque battement, l'équivalent d'une petite tasse à café (80 mL) est déplacé par le cœur humain. Si ce volume paraît modeste à première vue, la perpétuité de la fonction cardiaque permet d'atteindre des volumes plus conséquents au bout d'une minute (6 litres, 80 x 75 battements) et d'une heure (360 litres) pour abou-

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

tir au nombre vertigineux de plus de 8 500 litres au bout de la journée. Autrement dit, le cœur humain est un muscle qui déplace quotidiennement plus de 8 tonnes de sang. Il va de soi que ce travail incessant nécessite une grande quantité d'énergie. Le cœur puise cette énergie dans une molécule appelée adénosine triphosphate ou ATP. Pour assurer son fonctionnement, les besoins quotidiens du cœur humain en ATP se situent entre 5 et 6 kg, c'est-à-dire 20 fois son poids, ce qui en fait l'organe le plus énergivore du corps, toutes proportions gardées [2].

Le cœur possède une réserve énergétique intracellulaire (sous forme d'ATP mais également sous la forme d'une seconde molécule énergétique, la phosphocréatine). Malheureusement, cette réserve est insignifiante par rapport à ses besoins. En l'absence des mécanismes de secours mis en route par le cœur en situation de stress énergétique (une ischémie, par exemple) provoquant l'arrêt rapide de la contraction et permettant le maintien de cette réserve énergétique pour plusieurs minutes, cette dernière serait théoriquement épuisée en moins de quelques secondes. Le cœur doit donc continuellement produire son énergie à partir de nutriments/substrats issus de son environnement. C'est un organe qui travaille donc en flux tendu avec une production énergétique continue permettant d'alimenter ses besoins, lesquels varient en fonction de la situation physique, nutritionnelle et hormonale de l'individu.

Cette homéostasie énergétique, c'est-à-dire le maintien constant d'un équilibre fin entre production et consommation énergétique, est nécessaire au fonctionnement optimal du cœur. Tout déséquilibre énergétique aura, *de facto*, des conséquences négatives sévères sur la fonction cardiaque. Il est d'ailleurs de plus en plus reconnu dans la littérature scientifique actuelle que ce type de déséquilibre énergétique n'est pas uniquement une conséquence (une signature)

de différentes pathologies telles que l'insuffisance cardiaque mais qu'il est aussi un élément majeur lié à l'établissement de ces pathologies [3].

Le cœur, un organe omnivore à la flexibilité métabolique hautement régulée

La production énergétique cardiaque provient quasi exclusivement (à plus de 90 %) de l'oxydation de substrats par les mitochondries présentes en grand nombre dans le cardiomyocyte (représentant 30 à 40 % du volume cellulaire). Le cœur est capable d'oxyder un grand nombre de substrats incluant le glucose, les acides gras, le lactate, les corps cétoniques et certains acides aminés (*fig. 1*) [2].

Il est largement reconnu que le glucose et les acides gras sont les principaux substrats utilisés par le cœur adulte. Il faut cependant savoir que l'oxydation des autres substrats alternatifs devient prépondérante lorsque ceux-ci deviennent

plus abondants. Par exemple, une période de jeûne prolongé sera caractérisée par une augmentation de la concentration plasmatique en corps cétoniques, qui deviendront alors les substrats préférentiels du cœur. De la même manière, le lactate produit en grande quantité par les muscles lors d'un exercice intense sera préférentiellement utilisé par le cœur dans cette condition.

Plus récemment, il a été démontré que certains acides aminés branchés comme la leucine, dont la concentration plasmatique peut augmenter après un repas riche en cet acide aminé ou au contraire après une période de sous-alimentation prolongée (s'accompagnant de cachexie et d'atrophie musculaire), peuvent également être utilisés comme substrats énergétiques par le cœur. Cette flexibilité métabolique liée à la disponibilité des différents substrats permet au cœur d'optimiser sa production énergétique, fournissant ainsi l'ATP nécessaire à une fonction contractile adéquate, quelles que soient les conditions physiologiques auxquelles il est exposé.

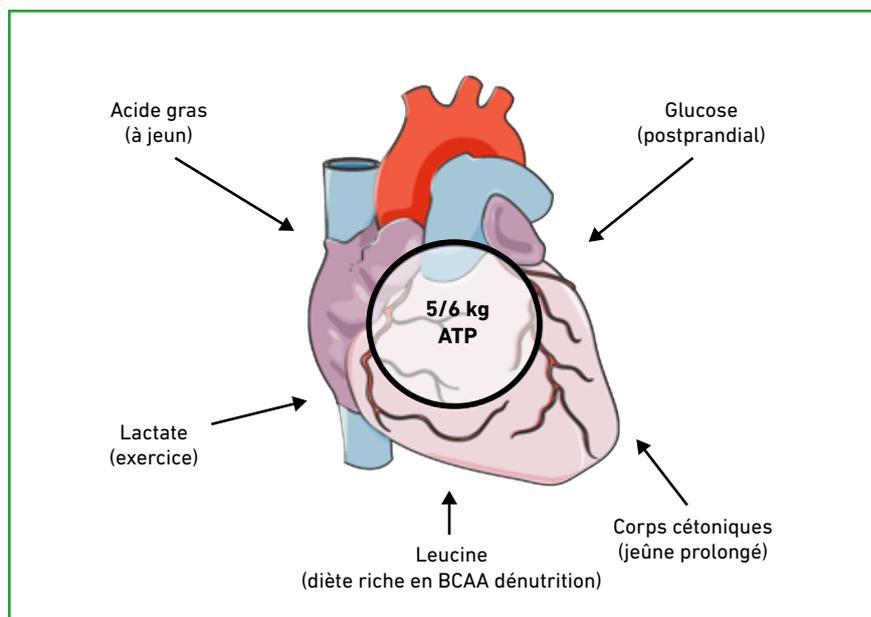


Fig. 1 : Le cœur, un organe omnivore. Le cœur est un organe aux besoins énergétiques importants. Ses besoins quotidiens, approximativement 6 kg d'ATP, sont fournis par l'oxydation mitochondriale de différents substrats incluant le glucose, les acides gras, le lactate, les corps cétoniques et certains acides aminés tels que les acides aminés branchés (BCAA pour *Branched-chain amino acids*) comme la leucine.

Les règles qui déterminent la flexibilité métabolique cardiaque dépassent toutefois la simple disponibilité des différents substrats. En effet, le choix métabolique est également sous le contrôle de nombreux mécanismes moléculaires. Ces mécanismes font appel à des régulations à court terme telles que la modulation allostérique et la phosphorylation d'enzymes, ainsi qu'à des régulations à long terme faisant intervenir la modulation transcriptionnelle de gènes.

Randle et son équipe, en 1963, ont été les premiers à décrire le phénomène par lequel le cœur en situation physiologique oxyde préférentiellement les acides gras au détriment du glucose pour produire son ATP [4, 5]. Ce phénomène, appelé cycle de Randle, peut se résumer par le fait que l'oxydation des acides gras provoque intrinsèquement l'inhibition de l'utilisation du glucose.

Les mécanismes moléculaires permettant d'expliquer cette inhibition sont multiples (fig. 2A) [6, 7]:

>>> Premièrement, l'oxydation des acides gras mène à la production intra-mitochondriale d'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) et d'équivalents réducteurs tels que la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide (NADH), ces molécules étant ensuite utilisées par la mitochondrie pour produire de l'énergie sous forme d'ATP. Cependant, l'acétyl-CoA et le NADH sont également des régulateurs allostériques négatifs de la pyruvate déshydrogénase (PDH), enzyme clé de l'oxydation du glucose. Ces deux molécules sont, de plus, des stimulateurs des PDH kinases responsables de la phosphorylation et de l'inactivation de la PDH. Via cette double régulation négative, l'acétyl-CoA et le NADH sont de puissants inhibiteurs de l'oxydation du glucose (fig. 2A).

>>> Deuxièmement, l'acétyl-CoA peut être métabolisé en citrate qui, une fois transporté dans le cytoplasme, est un puissant inhibiteur de la 6-phosphofructo-1-kinase (PFK1), enzyme qui détermine la vitesse du flux glycolytique (fig. 2A). Enfin, l'oxydation des acides gras réduit le transport de glucose à travers la membrane plasmique. Le mécanisme moléculaire sous-jacent est largement débattu dans la littérature et doit encore être formellement identifié (fig. 2A).

En résumé, l'oxydation des acides gras empêche l'utilisation du glucose en inhibant à la fois son entrée dans la cellule, sa transformation en pyruvate et son oxydation. On peut se questionner sur les raisons pour lesquelles la nature a sélectionné les acides gras comme substrats préférentiels. Il faut savoir que le rendement énergétique des acides gras est supérieur à celui du glucose.

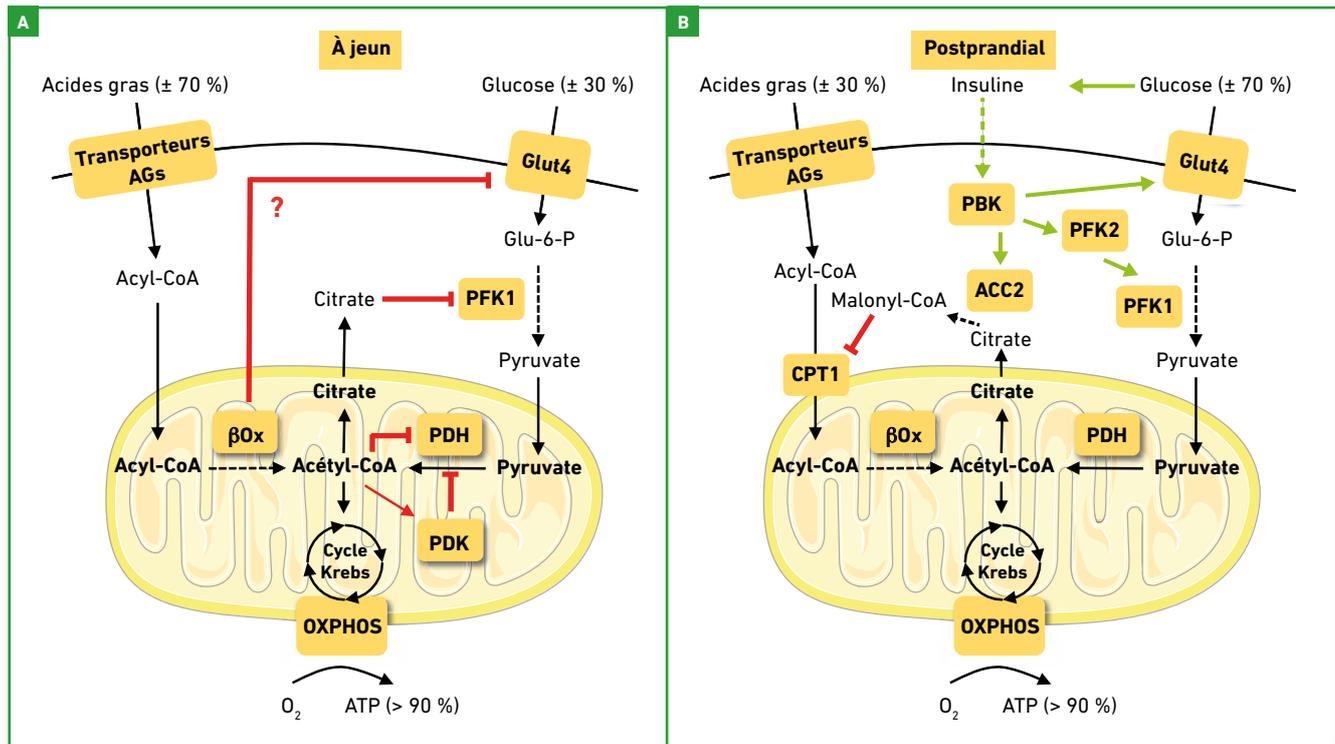


Fig. 2 : Flexibilité métabolique cardiaque. Le cœur utilise principalement les acides gras et le glucose comme source d'énergie. (A) En condition basale, l'oxydation des acides est la source majeure d'ATP (pour plus de 70 %). Le cycle de Randle permet d'expliquer cette préférence. (B) En condition postprandiale, la sécrétion d'insuline vient inverser cette balance pour favoriser l'oxydation du glucose. Acyl-CoA : Acyl-coenzyme A; AGs : acides gras; βOx : β-oxydation des acides gras; CPT1 : carnitine palmitoyltransférase 1; Glu-6-P : glucose-6-phosphate; OXPHOS : phosphorylation oxydative; PDK : PDH kinase; PFK2 : 6-phosphofructo-2-kinase.

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

Par exemple, l'oxydation du palmitate (contenant 16 carbones) permet une production réelle de 105 équivalents ATP (6,6 ATP/carbone) alors que le glucose (6 carbones) ne produit que 31 ATP (5,2 ATP/carbone) [8]. Cependant, ce que l'on gagne d'un côté, on le perd de l'autre. En effet, l'oxydation des acides gras est plus grande consommatrice d'oxygène que le glucose. L'oxygène n'étant pas une molécule limitante en condition physiologique, cet inconvénient reste mineur mais peut devenir contraignant en situation de restriction en apport d'oxygène, par exemple dans des pathologies ischémiques ou hypertrophiques.

Cette balance en faveur des acides gras évolue toutefois au cours de la journée et en fonction de l'état nutritionnel du sujet. En effet, alors que le cycle de Randle joue un rôle prépondérant à jeun, il se voit contre-régulé en situation postprandiale. Après un repas, le taux de glucose plasmatique augmente rapidement, entraînant la production d'insuline. L'insuline va ensuite activer son récepteur présent en grand nombre à la surface des cellules cardiaques, activant une voie de signalisation intracellulaire spécifique dont la protéine kinase B (PKB) est un élément majeur (**fig. 2B**) [6].

Tout d'abord, PKB stimule l'entrée du glucose. Cette stimulation implique la stimulation de la translocation des transporteurs de glucose Glut4 (qui sont à l'origine maintenus dans des vésicules intra-cytoplasmiques) à la membrane plasmique. PKB induit également la stimulation du flux glycolytique. En fait, PKB phosphoryle et active la 6-phosphofructo-2-kinase, l'enzyme produisant le fructose-2,6-bisphosphate, le stimulateur le plus puissant de la PFK1.

Enfin, l'insuline empêche l'entrée (et donc l'oxydation) des acides dans la mitochondrie (**fig. 2B**). Le mécanisme sous-jacent fait intervenir une régulation post-transcriptionnelle non encore totalement identifiée de l'acétyl-CoA carboxylase2 (ACC2). L'insuline induit ainsi l'activation de l'ACC2 permettant l'augmentation de la concentration en malonyl-CoA, un puissant inhibiteur de la carnitine palmitoyltransférase 1, le transporteur intra-mitochondrial des acides gras. Ainsi, *via* le cycle de Randle et sa contre-régulation par l'insuline, le cœur s'autorise un champ de variation entre les acides gras et le glucose qui va osciller tout au long de la journée en fonction de l'état nutritionnel et hormonal du l'individu (**fig. 3**).

À côté de ces régulations à court terme, le métabolisme cardiaque est également sous le contrôle de régulations transcriptionnelles. Ces régulations, modifiant l'expression de gènes, mettent plus de temps à s'établir et se maintiennent également sur une période de temps plus longue. La famille des récepteurs nucléaires *peroxisome-proliférateur-activé* (PPARs) joue un rôle certain dans la régulation du métabolisme cardiaque [9, 10]. Les PPARs sont notamment régulés positivement par les acides gras qui sont des ligands de ces récepteurs. PPAR α , une fois activé, permet l'expression de nombreux gènes impliqués dans le catabolisme des acides gras. À l'inverse, il diminue l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme du glucose. Il participe donc, à sa manière, au maintien du cycle de Randle.

Pathologies cardiaques et inflexibilité métabolique

De nos jours, il est largement reconnu que de nombreuses pathologies cardiaques sont caractérisées par une perturbation du métabolisme énergétique et particulièrement par une perte de la flexibilité métabolique, favorisant l'utilisation d'un seul substrat. C'est le cas par exemple de la condition hypertrophique dans laquelle le glucose devient le substrat préférentiel de base. Cette inflexibilité favorisant le glucose provient d'une modification de l'expression d'une série de gènes favorisant l'entrée et l'utilisation de ce substrat au détriment des acides gras [3]. Une diminution de l'expression de PPAR α intervient, entre autres, dans ce mécanisme.

Inversement, le cœur de patient diabétique de type 2 utilise quasiment exclusivement les acides gras pour produire de l'énergie, quelles que soient les conditions nutritionnelles et hormonales. De nombreux mécanismes moléculaires interviennent dans l'apparition de cette inflexibilité métabolique caractéristique de la cardiomyopathie diabétique [10] :

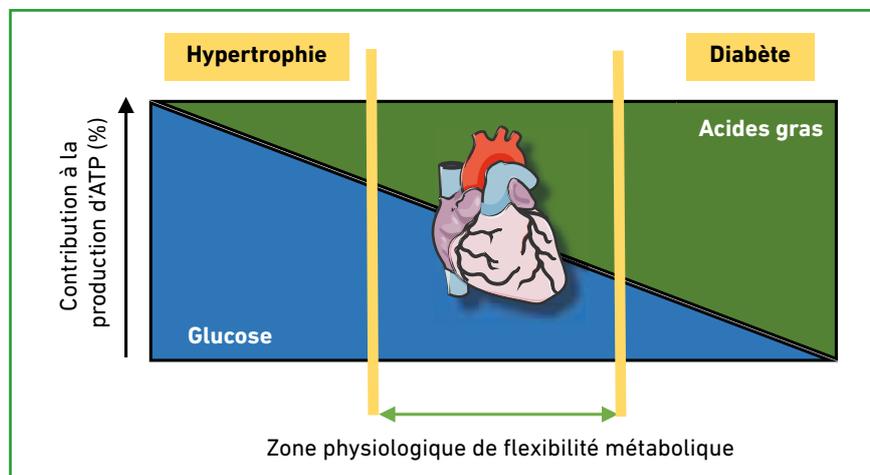


Fig. 3 : Contribution respective des acides gras et du glucose dans la production d'énergie dans le cœur et inflexibilité métabolique dans les pathologies cardiaques. Il existe une zone physiologique dans laquelle le cœur va osciller pour produire son énergie. Diverses situations pathologiques sont caractérisées par une inflexibilité métabolique au cours de laquelle un seul substrat est préférentiellement utilisé pour produire de l'énergie. Dans ce schéma, seuls les substrats majeurs, acides gras et glucose, sont pris en compte.

>>> Premièrement, l'augmentation des acides gras circulants, caractéristique des patients souffrant de syndrome métabolique et de diabète de type 2, augmente l'activité de PPAR α .

>>> Deuxièmement, ces patients souffrent également d'insulinorésistance. Cette insulinorésistance empêche la contre-régulation du cycle de Randle et la stimulation de l'utilisation du glucose par l'insuline.

>>> Enfin, les sujets diabétiques sont également caractérisés par une augmentation des taux circulants de substrats alternatifs tels que les corps cétoniques et les acides aminés branchés comme la leucine. Ces substrats alternatifs sont connus pour bloquer l'entrée – et donc l'utilisation – de glucose par la cellule cardiaque [11]. Tous ces éléments réduisent l'utilisation du glucose en faveur de celui des acides gras dans la production d'énergie.

Il est particulièrement intéressant de noter que ces modifications métaboliques apparaissent de manière précoce dans l'évolution de ces pathologies, bien avant l'apparition de toute dysfonction myocardique. Il est d'ailleurs proposé que ces perturbations métaboliques ne sont pas de simples marqueurs mais bien des éléments majeurs intervenant dans l'établissement de ces pathologies. En effet, la perte de la flexibilité métabolique cardiaque semble entraîner des dysfonctions cellulaires, notamment des dysfonctions mitochondriales, induisant une réduction de la fonction contractile de la cellule cardiaque [10].

Il est donc facile de comprendre que le monde actuel de la recherche étudie différentes stratégies visant à cibler le métabolisme cardiaque et plus particulièrement les mécanismes moléculaires impliqués dans les dysfonctions métaboliques associées à diverses pathologies cardiaques, et ce dans le but de limiter leur développement. Favoriser la flexibilité métabolique, et ainsi améliorer les capacités de production d'énergie, est

conceptuellement la stratégie thérapeutique qui semble être la plus appropriée.

Parmi les stratégies étudiées, on peut citer l'utilisation d'(ant)agonistes des PPARs, ou la stimulation de voies de protection de la fonction mitochondriale, ainsi que de voies de signalisation visant à rétablir l'insulinosensibilité, telles que celle de l'AMP-activated protein kinase [8, 3, 7-10, 12, 13]. Cette dernière, connue pour être activée en situation de stress métabolique, est particulièrement intéressante parce qu'elle joue de nombreux rôles protecteurs qui vont au-delà de la régulation du métabolisme [13, 14].

■ Conclusion

Une régulation fine et coordonnée du métabolisme énergétique est un élément fondamental du bon fonctionnement cardiaque. Des perturbations de ce métabolisme font partie des éléments majeurs impliqués dans l'établissement de nombreuses pathologies cardiaques. Le métabolisme cardiaque est sous le contrôle de nombreux mécanismes moléculaires qui peuvent, dans le futur, devenir de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement de ces pathologies myocardiques.

REMERCIEMENTS

Les recherches réalisées par les auteurs de cet article sont financées par des Fonds provenant de l'Université catholique de Louvain (Belgique), de la Communauté Wallonie-Bruxelles (Action de Recherche Concertée, Belgique), du Fonds National de la Recherche Scientifique et Médicale (FNRS, Belgique) et par AstraZeneca Belgique. SH et LB sont, respectivement, chercheur qualifié et maître de recherche du FNRS (Belgique). CB est médecin spécialiste post-doctorant du FNRS (Belgique).

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVINE HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*, 1997;30: 1104-1106.
2. KOLWICZ SC, PUROHIT S, TIAN R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res*, 2013;113: 603-616.

3. PETERZAN MA, LYGATE CA, NEUBAUER S *et al*. Metabolic remodelling in hypertrophied and failing myocardium: a review. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017;313:H597-H616.
4. RANDLE PJ, GARLAND PB, HALES CN *et al*. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963;1:785-789.
5. HUE L, TAEGTMEYER H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol*, 2009;297:E578-591
6. BERTRAND L, HORMAN S, BEAULOYE C *et al*. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res*, 2008;79:238-248.
7. JASWAL JS, KEUNG W, WANG W *et al*. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation--a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochim Biophys Acta*, 2011; 1813:1333-1350.
8. FILLMORE N, LOPASCHUK GD. Targeting mitochondrial oxidative metabolism as an approach to treat heart failure. *Biochim Biophys Acta*, 2013;1833:857-865.
9. LEE TW, BAI KJ, LEE TI *et al*. PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes. *J Biomed Sci*, 2017;24:5.
10. BUGGER H, ABEL ED. Molecular mechanisms for myocardial mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*, 2008;114:195-210.
11. RENGUET E, GINION A, GELINAS R *et al*. Metabolism and acetylation contribute to leucine-mediated inhibition of cardiac glucose uptake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017;313:H432-H445.
12. DASKALOPOULOS EP, DUFFEYS C, BEAULOYE C *et al*. AMPK in Cardiovascular Diseases. *EXS*, 2016;107:179-201.
13. HORMAN S, BEAULOYE C, VANOVERSCHELDE JL *et al*. AMP-activated protein kinase in the control of cardiac metabolism and remodeling. *Curr Heart Failure Rep*, 2012;9:164-173.
14. ANGIN Y, BEAULOYE C, HORMAN S *et al*. Regulation of Carbohydrate Metabolism, Lipid Metabolism, and Protein Metabolism by AMPK. *EXS*, 2016;107:23-43.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. Les organismes qui financent leurs recherches n'ont joué aucun rôle dans le design et le suivi de leur programme de recherche expérimentale, dans le contenu de leurs publications et dans la préparation de cet article.

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

La protéine kinase MK2, une cible thérapeutique prometteuse dans l'inflammation, le diabète et ses complications cardiaques

RÉSUMÉ : De nombreux mécanismes cellulaires et moléculaires ont été décrits comme acteurs dans la physiopathologie du diabète, lesquels peuvent aussi contribuer au développement de pathologies cardiaques. Parmi celles-ci, la voie de signalisation p38MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) joue un rôle majeur dans la mise en place des perturbations cellulaires à l'origine des complications associées au diabète.

Toutefois, dans cette voie de signalisation, la protéine kinase MK2 émerge comme une cible thérapeutique de choix. Cette voie a en premier lieu été proposée comme cible thérapeutique potentielle dans des pathologies inflammatoires. Par la suite, à la lumière de son rôle dans l'inflammation mais aussi dans le métabolisme lipidique et l'homéostasie calcique, l'inhibition de MK2 devient également attrayante dans un contexte de diabète.

Il s'agit donc ici de faire un état des lieux de nos connaissances actuelles sur le rôle de MK2 et son intérêt thérapeutique dans l'inflammation ainsi que le diabète, avec une emphase sur une de ses conséquences pathophysiologiques importantes : la cardiomyopathie diabétique.



M. RUIZ, C. DES ROSIERS

Laboratoire de métabolisme et de métabolomique, Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal et Département de nutrition de l'Université de MONTRÉAL (Canada).

Le diabète et ses complications, un fléau foudroyant

Le diabète est un acteur majeur de mortalité à travers le monde et constitue une problématique phare de santé publique malgré les efforts de prévention et de traitement. En France, 8 % de la population est concerné par cette pandémie et, selon la Fédération internationale du diabète (www.idf.org), d'ici 2040, 1 adulte sur 10 sera atteint de diabète. Cette augmentation de la prévalence du diabète est parallèle à une recrudescence des facteurs de risque tels que l'obésité, le manque d'activité physique ou encore un régime alimentaire inadéquat et hypercalorique mais également en raison d'une

espérance de vie plus élevée. Ces chiffres alarmants s'accompagnent d'un fardeau économique écrasant estimé à plus de 590 milliards d'euros dans le monde, dont environ 19 milliards en France, en termes de dépenses relatives à la prise en charge, l'hospitalisation et le traitement des patients diabétiques (www.who.int/fr, www.idf.org). Parvenir à endiguer ce fléau reste donc un enjeu mondial prioritaire pour lequel la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques est cruciale.

1. Le diabète, sa pathophysiologie et ses complications

La résistance à l'insuline et l'hyperglycémie sanguine sont sans contredit deux événements majeurs contribuant à la

physiopathologie du diabète et à ses multiples complications. Ces changements métaboliques sont la principale cible des thérapies actuelles, lesquelles toutefois ne parviennent pas à contrôler complètement la maladie. De fait, ces changements métaboliques s'accompagnent également de perturbations importantes au niveau de l'homéostasie lipidique impliquant entre autres le tissu adipeux et des mécanismes inflammatoires.

De plus, parmi les complications reliées au diabète, l'atteinte cardiaque – qui est indépendante d'une maladie coronarienne ou d'une hypertension artérielle – est nommée cardiomyopathie diabétique (CMD). Celle-ci se caractérise par un remodelage structural et une hypertrophie cardiaque du ventricule gauche ainsi que par des altérations fonctionnelles diastolique et systolique, la dysfonction diastolique étant un signe précoce de la CMD. Toutefois, le diabète, au même titre que l'obésité, favorise la rigidification artérielle et accélère le développement de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle, autant de facteurs prédisposant au développement de pathologies cardiaques coronariennes [1]. En conséquence, les patients diabétiques ont un risque 2 à 4 fois plus élevé de subir un infarctus du myocarde et ~ 80 % périront d'une complication cardiovasculaire.

Ainsi, renforcer la recherche sur la physiopathologie du diabète est un enjeu majeur pour limiter les complications cardiovasculaires et la mortalité des patients diabétiques.

2. La cardiomyopathie diabétique, une pathologie multifactorielle

Au niveau cellulaire, de nombreux processus ont été décrits comme participant au développement des atteintes cardiaques chez les patients diabétiques [2]. Parmi les événements les plus décrits, mentionnons :

- une augmentation de la mortalité cellulaire, du stress du réticulum endoplasmique et du stress oxydant ;

- des perturbations du métabolisme du calcium ;
- la mise en place d'une fibrose interstitielle ;
- l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires ;
- une dysfonction mitochondriale.

Cette dernière dysfonction s'accompagne également d'un remodelage majeur en termes d'utilisation de substrats énergétiques avec une nette augmentation de la contribution des lipides, comparativement au glucose [2]. Cela favorise l'accumulation de diverses espèces lipidiques qui participent en retour aux perturbations décrites ci-dessus [3]. **Un effort de recherche important a donc été alloué ces dernières décennies pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques afin de pallier ces perturbations cellulaires.**

Signalisation des MAPK : de p38 à MK2, une nouvelle orientation de recherche

1. p38MAPK, une cible thérapeutique potentielle

La voie de signalisation des MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*), en particulier la protéine p38MAPK (p38) a suscité un intérêt considérable dans de nombreuses pathologies. P38 régit un grand nombre de fonctions indispensables au maintien de l'homéostasie cellulaire, ce qui inclut entre autres la viabilité cellulaire, le métabolisme énergétique et l'inflammation [4]. Quatre isoformes de p38 sont décrits – α , β , δ et γ – et, malgré leur homologie structurale, ils se distinguent par leur distribution tissulaire, leur niveau d'expression, leur fonction biologique ainsi que par la spécificité des stimuli et des cibles en aval de p38 [4]. Le rôle de p38 en physiopathologie a largement été documenté, notamment dans les maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin [5] ou encore les maladies

métaboliques liées à l'obésité et au diabète incluant la CMD [6]. Ces études ont naturellement mené à proposer p38 comme une cible thérapeutique de choix et de nombreux inhibiteurs pharmacologiques ont été développés.

2. Inhibition de p38 et toxicité, le paradoxe de l'inflammation

La pertinence thérapeutique d'une inhibition de p38 a été démontrée dans de nombreuses études précliniques, particulièrement au travers de ses effets anti-inflammatoires, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, les maladies pulmonaires obstructives chroniques ainsi que l'athérosclérose et l'hypertension artérielle [7]. Malheureusement, le développement de ces inhibiteurs en clinique a été décevant, aucun n'ayant conduit au développement d'un médicament en raison de la toxicité associée à l'inhibition de p38, notamment au niveau hépatique [5]. La raison la plus évidente quant à ces effets délétères repose sur la faible spécificité de ces inhibiteurs face aux multiples isoformes de p38 qui diffèrent en termes de mécanismes d'activation, et ce de manière tissu-dépendante, mais également conséquemment à une perte d'efficacité de l'inhibition de p38 [5, 8].

Plus récemment, il a également été démontré que la toxicité liée à l'inhibition de p38, particulièrement au niveau hépatique, était la résultante d'une activation de voies collatérales pro-inflammatoires (**fig. 1A**). En effet, l'inhibition de p38 entraîne également la perte d'une boucle de rétrocontrôle négatif sur une protéine en amont, TAK1 (*Transforming growth factor beta-activated kinase 1*) [9, 10]. Celle-ci activée entraîne l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires collatérales impliquant les protéines JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), ERK (*Extracellular signal-regulated kinase*) et NF κ B (*Nuclear factor-kappa B*) [11, 12], ce qui en retour est délétère pour la

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

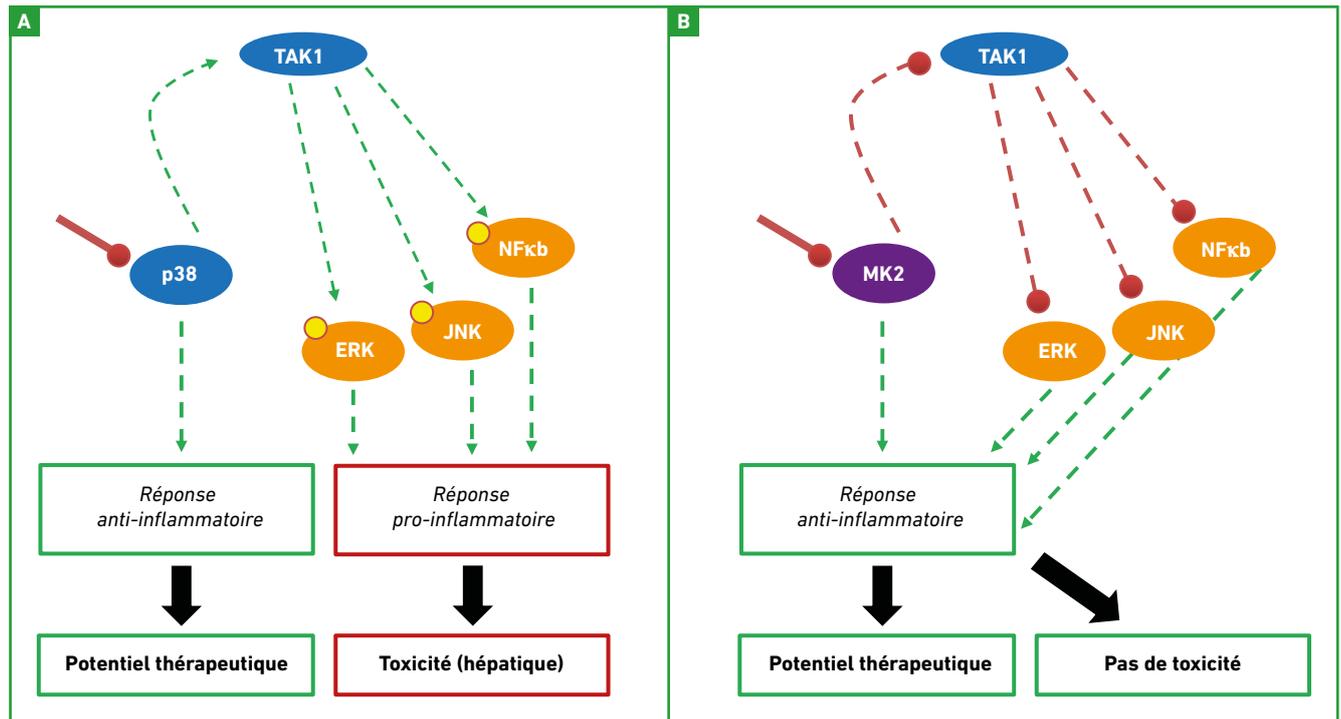


Fig. 1 : L'inhibition de MK2 (B), au contraire de p38 (A), ne conduit pas à l'activation de voies pro-inflammatoires collatérales, potentiellement toxiques. Les **lignes rouges avec un point** illustrent une inhibition tandis que les **lignes vertes** sont associées à une activation. Les **ronds jaunes** illustrent une activation par phosphorylation. Les **pointillés** indiquent une simplification du mécanisme, d'autres intermédiaires moléculaires étant impliqués. ERK : Extracellular signal-regulated kinase; JNK : c-Jun N-terminal kinase; NFκB : Nuclear factor kappa B; TAK1 : Transforming growth factor β-activated kinase 1.

fonction hépatique et pourrait conduire ultimement au développement d'une insuffisance hépatique [13].

Ainsi, les efforts de recherche ces dernières années sur la signalisation p38 ont eu pour objectif d'améliorer l'efficacité de traitement et de réduire la toxicité systémique et périphérique en favorisant la spécificité d'une inhibition directe de p38 ou en identifiant une autre cible thérapeutique.

3. MK2, une alternative de choix pour pallier ce paradoxe

Un intérêt croissant s'est alors porté sur la protéine kinase MK2 (*Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2*), cible de p38, d'une part pour s'affranchir de la multitude de cibles dépendantes de p38 (> 60) [14] et, d'autre part, pour le rôle déterminant de MK2 au niveau inflammatoire [15].

En outre, le paradoxe observé pour l'inhibition de p38, à savoir l'activation de voies collatérales pro-inflammatoires, n'est pas observé *in vitro* lors de l'inhibition de MK2 (**fig. 1B**). En effet, au contraire de l'inhibition de p38, l'inhibition de MK2 ne conduit pas à l'activation paradoxale des voies de signalisation pro-inflammatoires induites par JNK et ERK dans des fibroblastes issus de patients atteints d'arthrite rhumatoïde [16] ou dans des cellules hépatiques [17]. Il est par ailleurs intéressant d'observer que l'inhibition de MK2 dans des cellules hépatiques n'est pas associée à une élévation des niveaux d'enzymes hépatiques, couramment associée positivement à une hépatotoxicité [17].

L'inhibition de MK2 représente donc une alternative thérapeutique de choix, particulièrement dans les pathologies à composante inflammatoire [18].

4. MK2 et inflammation : mécanismes d'action (fig. 2)

Le rôle de MK2 dans la réponse inflammatoire a été illustré dans des modèles murins, ou cellulaires, déficients en MK2 (MK2^{-/-}). Son rôle majeur dans l'inflammation tel que récemment documenté [15] est en particulier associé à la stabilisation des ARNm codant pour des cytokines pro-inflammatoires (**fig. 2A**) [19]. Cela passe par 2 mécanismes principaux :

- l'activation de facteurs stabilisants de l'ARN (HuR : *Human antigen R*; hnRNP A0 : *Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0*);
- l'inhibition d'une protéine déstabilisatrice (tristétraproline [TTP]).

TTP possède la particularité de reconnaître des ARNm particuliers, riches en séquence de motifs répétés AU au niveau 3'-UTR (*Untranslated region*), caractéris-

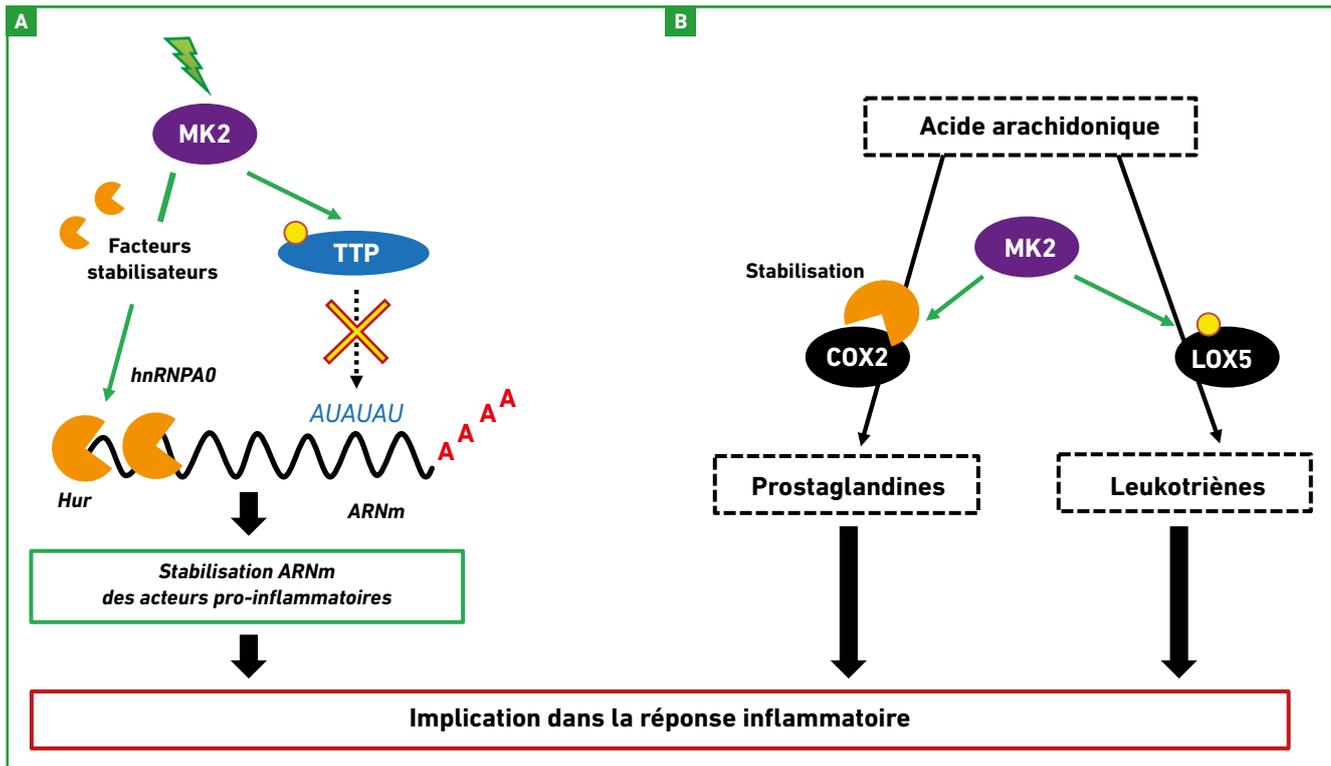


Fig. 2 : Principaux mécanismes d'action liant MK2 à la réponse inflammatoire via (A) la stabilisation des ARNm ou (B) le métabolisme de l'acide arachidonique. Les lignes vertes sont associées à une activation. La croix indique l'absence de recrutement de TTP sur les séquences riches en AU de l'ARNm. Les ronds jaunes illustrent une activation de la protéine par phosphorylation. A: queue polyA; COX-2: cyclooxygénase-2; LOX5: lipooxygénase5; HnRNPA0: *Heterogeneous nuclear ribonucleo-protein A0*; HuR: *Human antigen R*.

tique retrouvée dans les ARNm codant pour les cytokines, ce qui favorise leur dégradation. Lorsque MK2 active TTP, TTP est séquestrée et ainsi les ARNm ne sont pas dégradés [20]. MK2 joue également un rôle clé dans la production de médiateurs lipidiques inflammatoires au travers de la modulation du métabolisme de l'acide arachidonique. Tout d'abord, MK2 est un régulateur post-traductionnel de la 5-lipoxygénase, LOX5 [21], ce qui stimule la synthèse des leucotriènes inflammatoires [22]. Par ailleurs, bien que les mécanismes impliqués soient encore incompris, MK2 est également impliqué dans la stabilisation de l'expression protéique de la cyclooxygénase-2 (COX-2) [23], régulant ainsi la production de diverses prostaglandines pro-inflammatoires [22]. MK2 apparaît comme une cible intéressante dans un contexte pathologique avec une composante inflammatoire.

Potentiel thérapeutique de MK2 dans le diabète et la CMD

1. Activation de MK2 dans le diabète et la CMD

L'activation aberrante de la signalisation p38 dans un contexte de diabète et de CMD a été démontrée dans de nombreuses études, tel que récemment reporté dans une revue de Wang *et al.* [6], mais peu d'études se sont concentrées directement sur MK2. Son activation p38-dépendante dans le cœur a toutefois été démontrée dans un modèle murin de diabète induit chimiquement par une toxine, la streptozotocine (STZ) [24-26] et l'inhibition de p38 renverse l'activation de MK2, ce qui conduit notamment à une réduction de l'inflammation et à une préservation de la fonction cardiaque [24, 25]. Dans le même ordre d'idées, les voies p38 et MK2 sont activées dans le

foie de souris obèses développant une résistance à l'insuline et l'inactivation de p38 α spécifiquement dans le foie améliore la sensibilité à l'insuline [27]. Cibler MK2 dans le diabète apparaît donc comme une stratégie pertinente tel que récemment rapporté par notre groupe [10] et illustré dans les grandes lignes ci-après.

2. Bénéfices d'une inactivation/inhibition de MK2 dans le diabète et la CDM

• Homéostasie du glucose et sensibilité à l'insuline

Le rôle direct de MK2 dans la physiopathologie du diabète a été rapporté pour la première fois dans le foie grâce à divers modèles expérimentaux murins de diabète, soit d'origine génétique (les souris ob/ob), soit chimiquement en réponse à

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

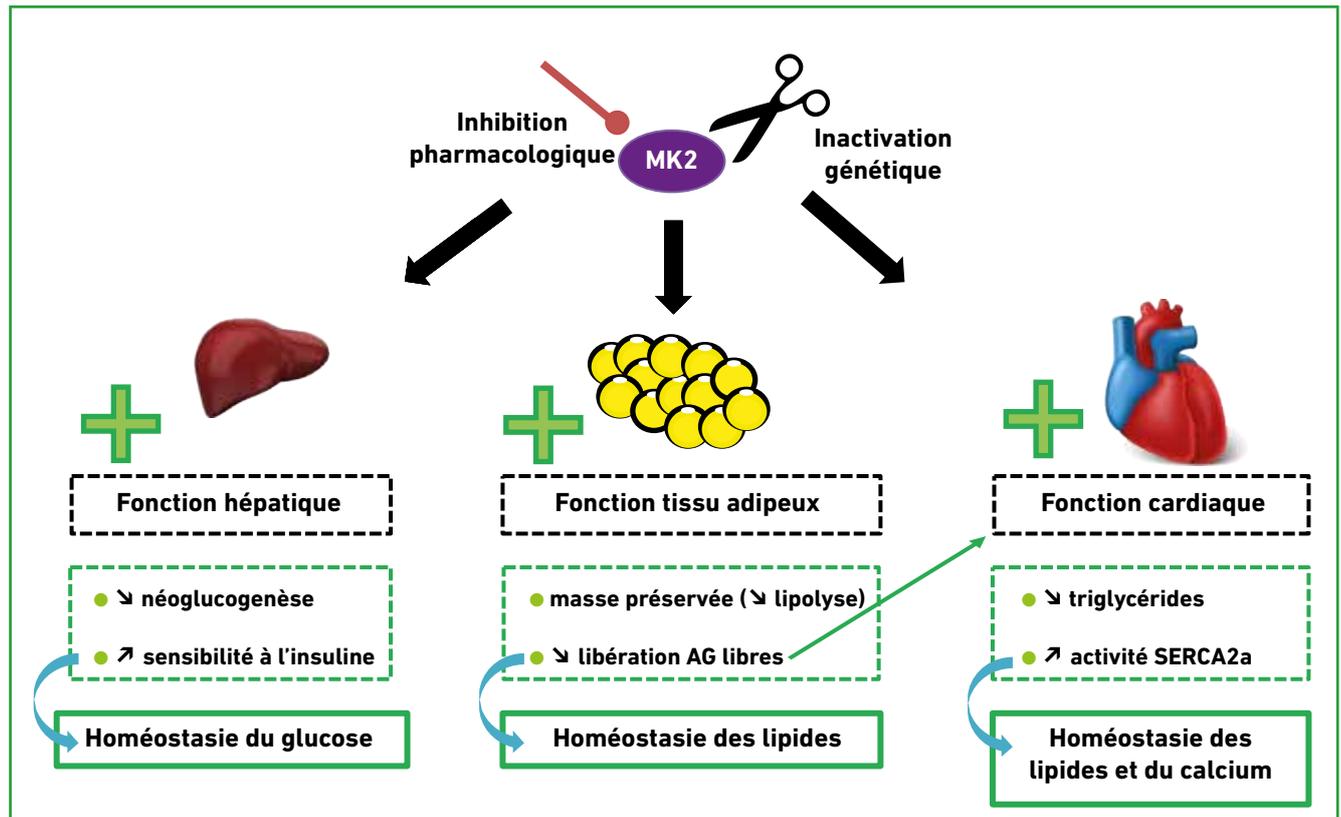


Fig. 3 : Bénéfices proposés d'une inhibition et/ou inactivation de MK2 dans un contexte de diabète. Les signes + verts indiquent un effet positif. La flèche verte entre la fonction du tissu adipeux et la fonction cardiaque illustre un impact de la fonction du tissu adipeux sur la fonction cardiaque au travers de la diminution des acides gras (AG) libres. La ligne rouge avec un point illustre une inhibition et le ciseau image l'inactivation génétique.

la STZ ou encore suite à une diète riche en gras. L'inhibition pharmacologique et/ou une déficience en MK2 (approches génétiques) dans ces modèles conduit à une nette amélioration de la sensibilité à l'insuline globale et hépatique ainsi qu'à une atténuation de la glycémie sanguine, notamment par le biais d'une diminution de la néoglucogenèse hépatique [26-28]. Ces données mettent l'emphase sur un important rôle hépatique de MK2 dans la régulation de la production de glucose et la modulation de la sensibilité à l'insuline, l'inhibition de MK2 permettant l'amélioration de ces 2 paramètres (fig. 3).

● Métabolisme des lipides systémique et cardiaque

Outre une hyperglycémie caractéristique, le diabète se démarque également par de multiples altérations du métabo-

lisme des lipides au niveau systémique puis périphérique, chez l'humain mais également dans les modèles expérimentaux de diabète [29]. La séquence d'événements la plus probable dans la mise en place de ces perturbations est :

- une altération de la fonction du tissu adipeux et une augmentation de lipolyse ;
 - une accumulation en acides gras (AG) libres dans le sang ;
 - un dépôt ectopique de ces AG, sous forme de triglycérides notamment, dans les tissus périphériques incluant le cœur.
- Il est intéressant de noter que, dans les souris diabétiques STZ, l'absence de MK2 est associée à une normalisation de la masse du tissu adipeux, ce qui se traduit par une diminution des niveaux circulants en AG (fig. 3). En outre, ces améliorations systémiques s'accompagnent d'une diminution des niveaux

intracardiaques en triglycérides (fig. 3), ce qui illustre une baisse des dépôts ectopiques en AG [26]. On comprend dès lors que l'inhibition de MK2 est attrayante pour améliorer les perturbations lipidiques systémiques et cardiaques.

● Fonction diastolique cardiaque

La dysfonction diastolique est une caractéristique précoce dans la CMD et précède la dysfonction systolique. Au niveau cellulaire, l'homéostasie calcique joue un rôle prépondérant dans le contrôle de la fonction contractile du myocarde et la protéine SERCA2a (*Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase 2a*) est importante dans ces processus. En outre, l'activité de SERCA2a est régulée par le phospholamban (PLN), sa phosphorylation étant en faveur d'une activation de SERCA2a et inversement. Une

diminution de l'activité de SERCA2a se traduit au niveau cellulaire par une baisse de la recapture de calcium dans le réticulum sarcoplasmique et cela est associé au niveau fonctionnel par une altération de la fonction diastolique. MK2 a été récemment caractérisé, *in vitro*, comme un régulateur de SERCA2a au niveau transcriptionnel et l'absence de MK2 – et de son homologue MK3 – chez la souris entraîne une hausse de l'activité de SERCA2a [30]. Dans les souris diabétiques STZ, l'absence de MK2 préserve la fonction diastolique cardiaque et cela est associé à une augmentation de la phosphorylation de PLN ainsi que de l'expression de SERCA2a [26]. L'inhibition de MK2 dans le diabète présente donc un attrait non négligeable pour préserver la fonction diastolique cardiaque *via* la modulation de l'activité de SERCA2a (**fig. 3**).

■ Conclusion

Sur la base d'études précliniques chez la souris, MK2 apparaît comme une cible thérapeutique particulièrement attrayante dans un contexte de diabète et de CMD, ce qui reste toutefois à valider chez l'humain. Son intérêt provient de diverses études montrant que son inhibition/et ou inactivation cible favorablement les paramètres clés impliqués dans cette physiopathologie. Cela inclut :
 – dans le foie : une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une baisse de la production de glucose ;
 – au niveau systémique : une diminution des niveaux d'acides gras circulants conséquemment à une amélioration de la fonction du tissu adipeux blanc ;
 – au niveau cardiaque : une normalisation des perturbations lipidiques et de la fonction diastolique.

En revanche, malgré le rôle majeur de MK2 dans l'inflammation, la question d'un bénéfice de l'inhibition de MK2 dans la physiopathologie du diabète au travers de ses effets anti-inflammatoires reste hypothétique. Il semble toutefois

raisonnable de proposer un rôle important de MK2 au niveau de la fonction du tissu adipeux blanc puisque l'inactivation de MK2 normalise sa masse (moins d'hydrolyse des triglycérides) ainsi que les niveaux d'acides gras circulants.

Bien que cela doive être approfondi, le chaînon manquant à l'explication moléculaire liant MK2 au métabolisme lipidique du tissu adipeux pourrait être l'inflammation. D'une part, le rôle majeur de MK2 dans l'inflammation est indiscutable. D'autre part, le lien entre inflammation et métabolisme des lipides dans la physiopathologie du diabète n'est plus à démontrer, notamment au travers d'un impact de l'inflammation sur la fonction du tissu adipeux blanc qui promeut l'hydrolyse des triglycérides et ainsi le relargage des acides gras libres dans la circulation et les dépôts ectopiques au niveau périphérique [31]. Ce phénomène est d'autant plus important à considérer que l'obésité, facteur de risque majeur au développement du diabète de type 2, est caractérisée par un état inflammatoire chronique [32]. Quoiqu'il en soit, indépendamment des mécanismes moléculaires qui doivent être caractérisés plus en détail, le développement d'inhibiteurs de MK2 est à considérer comme une stratégie pertinente et de valeur pour corriger les diverses perturbations associées à la physiopathologie du diabète, tout en minimisant les effets secondaires précédemment rapportés lors d'une inhibition de p38.

BIBLIOGRAPHIE

1. LOW WANG CC, HESS CN, HIATT WR *et al.* Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*, 2016;133:2459-2502.
2. BUGGER H, ABEL ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, 2014;57:660-671.
3. USSHER JR. The role of cardiac lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014;12:345-358.
4. CUADRADO A, NEBREDAR AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J*, 2010;429:403-417.
5. COULTHARD LR, WHITE DE, JONES DL *et al.* p38(MAPK): stress responses from molecular mechanisms to therapeutics. *Trends Mol Med*, 2009;15:369-379.
6. WANG S, DING L, JI H *et al.* The Role of p38 MAPK in the Development of Diabetic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*, 2016;17. pii: E1037. doi: 10.3390/ijms17071037.
7. FISK M, GAJENDRAGADKAR PR, MAKI-PETAJA KM *et al.* Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014;14:155-165.
8. MARBER MS, ROSE B, WANG Y. The p38 mitogen-activated protein kinase pathway--a potential target for intervention in infarction, hypertrophy, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2011;51:485-490.
9. ARTHUR JS, LEY SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013;13:679-692.
10. RUIZ M, CODERRE L, ALLEN BG *et al.* Protecting the heart through MK2 modulation, toward a role in diabetic cardiomyopathy and lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta*, 2017. pii: S0925-4439(17)30241-7. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.015. [Epub ahead of print]
11. HENKLOVA P, VRZAL R, PAPOUSKOVA B *et al.* SB203580, a pharmacological inhibitor of p38 MAP kinase transduction pathway activates ERK and JNK MAP kinases in primary cultures of human hepatocytes. *Eur J Pharmacol*, 2008;593:16-23.
12. MUNIYAPPA H, DAS KC. Activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) by widely used specific p38 MAPK inhibitors SB202190 and SB203580: a MLK-3-MKK7-dependent mechanism. *Cell Signal*, 2008;20:675-683.
13. HEINRICHSDORFF J, LUEDDE T, PERDIGUERO E *et al.* p38 alpha MAPK inhibits JNK activation and collaborates with IkkappaB kinase 2 to prevent endotoxin-induced liver failure. *EMBO Rep*, 2008;9:1048-1054.
14. TREMPOLIC N, DAVE-COLL N, NEBREDAR AR. SnapShot: p38 MAPK substrates. *Cell*, 2013;152:924.
15. MOENS U, KOSTENKO S, SVEINBJORNSSON B. The Role of Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinases

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

- (MAPKAPKs) in Inflammation. *Genes* (Basel), 2013;4:101-133.
16. DULOS J, WIJNANDS FP, VAN DEN HURK-VAN ALEBEEK JA *et al.* p38 inhibition and not MK2 inhibition enhances the secretion of chemokines from TNF-alpha activated rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Clin Exp Rheumatol*, 2013;31:515-525.
 17. SINGH RK, DIWAN M, DASTIDAR SG *et al.* Differential effect of p38 and MK2 kinase inhibitors on the inflammatory and toxicity biomarkers *in vitro*. *Hum Exp Toxicol*, 2017;960327117715901.
 18. DURAISAMY S, BAJPAI M, BUGHANI U *et al.* MK2: a novel molecular target for anti-inflammatory therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2008;12:921-936.
 19. NEININGER A, KONTOYIANNIS D, KOTLYAROV A *et al.* MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis factor and interleukin-6 independently at different post-transcriptional levels. *J Biol Chem*, 2002;277:3065-3068.
 20. O'NEIL JD, AMMIT AJ, CLARK AR. MAPK p38 regulates inflammatory gene expression *via* tristetraprolin: Doing good by stealth. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018;94:6-9.
 21. WERZ O, SZELLAS D, STEINHILBER D *et al.* Arachidonic acid promotes phosphorylation of 5-lipoxygenase at Ser-271 by MAPK-activated protein kinase 2 (MK2). *J Biol Chem*, 2002;277:14793-14800.
 22. SHIMIZU T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009;49:123-150.
 23. STREICHER JM, REN S, HERSCHMAN H *et al.* MAPK-activated protein kinase-2 in cardiac hypertrophy and cyclooxygenase-2 regulation in heart. *Circ Res*, 2010;106:1434-1443.
 24. WESTERMANN D, RUTSCHOW S, VAN LS *et al.* Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase attenuates left ventricular dysfunction by mediating pro-inflammatory cardiac cytokine levels in a mouse model of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006;49:2507-2513.
 25. THANDAVARAYAN RA, GIRIDHARAN VV, SARI FR *et al.* Depletion of 14-3-3 protein exacerbates cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling process *via* modulation of MAPK/NF-kB signaling pathways after streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Cell Physiol Biochem*, 2011;28:911-922.
 26. RUIZ M, CODERRE L, LACHANCE D *et al.* MK2 Deletion in Mice Prevents Diabetes-Induced Perturbations in Lipid Metabolism and Cardiac Dysfunction. *Diabetes*, 2016;65:381-392.
 27. OZCAN L, CRISTINA DE SOUZA J, HARARI AA *et al.* Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in obesity mediates suppression of hepatic insulin signaling. *Cell Metab*, 2013;18:803-815.
 28. OZCAN L, XU X, DENG SX *et al.* Treatment of Obese Insulin-Resistant Mice with an Allosteric MAPKAPK2/3 Inhibitor Lowers Blood Glucose and Improves Insulin Sensitivity. *Diabetes*, 2015;64:3396-3405.
 29. BAYEVA M, SAWICKI KT, ARDEHALI H. Taking diabetes to heart--deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*, 2013;2:e000433.
 30. SCHARF M, NEEF S, FREUND *et al.* Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases 2 and 3 regulate SERCA2a expression and fiber type composition to modulate skeletal muscle and cardiomyocyte function. *Mol Cell Biol*, 2013;33:2586-2602.
 31. GLASS CK, OLEFSKY JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*, 2012;15:635-645.
 32. JOHNSON AR, MILNER JJ, MAKOWSKI L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*, 2012;249:218-238.

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

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

Cardiomyopathies et thérapeutiques anticancéreuses

RÉSUMÉ: La prolongation de la survie des patients en cancérologie, grâce à des molécules innovantes, a fait apparaître des toxicités cardiovasculaires multiples et polymorphes. Chacune de ces molécules présente un spectre de toxicité cardiovasculaire différent, souvent inconnu ou négligé lors des premières études de tolérance, et n'apparaissant qu'une fois commercialisée. Le rôle du cardiologue est alors primordial, bien entendu afin de diagnostiquer ces atteintes et de suivre les patients traités, mais aussi pour alerter ses collègues cancérologues en cas de survenue d'un événement cardiaque chez un patient en cours de traitement carcinologique ou traité récemment.

À court terme, la mise en place de centres de référence semble indispensable à une prise en charge spécialisée et structurée des cardiotoxicités, concomitamment à la création d'une sous-spécialité cardiologique : la cardio-oncologie.

Par ailleurs, ces toxicités ouvrent un champ passionnant à une recherche translationnelle visant à élucider les mécanismes qui participent à l'initiation de ces atteintes cardiovasculaires et à en identifier les cibles moléculaires.



Ch. GUENANCIA
Service de Cardiologie, CHU Dijon
EA PEC2, UFR Sciences de Santé, UBFC.

Cardiotoxicité des anthracyclines et du trastuzumab

La complication cardiaque la plus sévère des thérapies anticancéreuses est l'insuffisance cardiaque congestive. Un récent consensus d'experts européens et américains a notamment permis de préciser et de classer les dysfonctions cardiaques associées aux thérapies anti-cancéreuses (*Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction*: CTRCD) [1]. Est désormais considérée comme CTRCD une chute de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de plus de 10 points pour aboutir à une FEVG inférieure au seuil de 53 % qui doit être confirmée par d'autres modalités d'imagerie (IRM, scintigraphie). De plus, une nouvelle mesure doit être effectuée 2 à 3 semaines après le diagnostic de CTRCD, afin de déterminer si la réduc-

tion de la FEVG est associée à des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (symptomatique) (IC) et de vérifier son caractère réversible (ou non).

Deux types de cardiotoxicité sont différenciés :

- **Type I: lésions dose-dépendantes et irréversibles, avec pour chefs de file les anthracyclines**

La cardiotoxicité chronique aux **anthracyclines** se manifeste généralement dans l'année suivant le début du traitement bien que, dans certains cas, son diagnostic ne soit porté que 10 à 20 ans après leur administration. On estime que cette cardiotoxicité tardive concerne entre 1,6 et 5 % des patients exposés. Elle conduit à une dysfonction ventriculaire gauche souvent sévère et à l'apparition d'une

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

insuffisance cardiaque congestive. Chez l'adulte, elle prend la forme d'une cardiomyopathie dilatée alors que chez l'enfant elle conduit plutôt à une cardiomyopathie restrictive.

Cette cardiotoxicité est dose-dépendante mais il existe aussi une susceptibilité individuelle. Les principaux facteurs de risque de la cardiomyopathie aux anthracyclines sont des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'obésité [2], l'association à une radiothérapie médiastinale, à d'autres chimiothérapies ou immunothérapies, les âges extrêmes de la vie et le sexe féminin [3].

● Type II : lésions indépendantes de la dose, éventuellement réversibles, avec comme principal exemple le trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'oncogène HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*). Lors des études précliniques initiales et au cours des premières études cliniques chez l'homme, aucun événement cardiaque n'avait été rapporté. Or, il est apparu par la suite que cette molécule pouvait induire une cardiopathie toxique [3]. Celle-ci est retrouvée chez 1 à 7 % des patientes recevant une monothérapie par trastuzumab, chez 2 à 13 % des patientes traitées par une association paclitaxel-trastuzumab et chez plus de 27 % des patientes traitées par une association anthracycline-cyclophosphamide-trastuzumab.

Hormis l'association aux anthracyclines, un âge supérieur à 50 ans, une FEVG infranormale avant traitement, l'obésité et des antécédents cardiovasculaires constituent des facteurs de risque de développement d'une myocardiopathie au trastuzumab [2]. Par ailleurs, la reprise du trastuzumab après la récupération d'une fonction contractile normale n'induit pas forcément une nouvelle dégradation de la fonction

ventriculaire et l'apparition d'un tableau clinique d'insuffisance cardiaque.

Approches thérapeutiques de la cardiotoxicité

Les cardiopathies induites par les anthracyclines ont longtemps été considérées comme réfractaires aux traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque. Deux stratégies thérapeutiques ont été proposées récemment :

- Un traitement cardioprotecteur préventif, instauré chez tous les patients concomitamment à la chimiothérapie :
 - OVERCOME, essai randomisé contrôlé sur 90 patients traités par anthracyclines pour une hémopathie maligne, a montré qu'un traitement préventif par carvedilol et énalapril était associé à une moindre altération de la FEVG et à une diminution du critère composite décès et insuffisance cardiaque [4];
 - PRADA, essai randomisé contrôlé sur 130 femmes traitées pour un cancer du sein (anthracyclines ± trastuzumab), suggère que seul le traitement par candésartan (et pas le métoprolol) protège celles-ci de l'altération de la FEVG induite par ces chimiothérapies [5].

- D'autres auteurs ont testé une approche thérapeutique une fois la dysfonction ventriculaire gauche avérée. Cardinale *et al.* ont ainsi démontré l'intérêt d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par bêtabloquants en cas de dysfonction ventriculaire gauche aux anthracyclines (FEVG < 45 %). En effet, le suivi échocardiographique retrouvait une récupération partielle ou totale de la fonction ventriculaire gauche chez plus de la moitié des patients [6]. À noter que le moment de l'initiation des thérapies cardioprotectrices est crucial : si celles-ci étaient débutées plus de 6 mois après l'apparition de la cardiotoxicité, aucune récupération complète de la FEVG n'était observée, contre 64 % si le traitement était instauré dans les 2 mois suivant le diagnostic de cardiotoxicité.

Consensus d'experts de l'ESC 2016

Récemment paraissait le premier "position paper" de la Task Force anticancéreuse et cardiotoxicité de l'ESC [7]. Pour la première fois, l'usage du *strain* global longitudinal apparaît comme critère de cardiotoxicité infraclinique (réduction relative > 15 % de celui-ci par rapport à l'examen initial). Cependant, aucune stratégie n'est proposée en cas d'altération isolée du *strain* global longitudinal asymptomatique.

Sur le plan thérapeutique, aucune recommandation n'est faite au sujet d'un traitement préventif de la cardiotoxicité malgré les données de PRADA et OUTCOME, du fait de limites méthodologiques et du faible nombre de patients inclus, mais aussi au regard des données de l'essai randomisé MANTICORE-101 ne montrant pas de bénéfice à un traitement préventif par bisoprolol et du périndopril chez les patientes traitées par trastuzumab [8].

En revanche, le dosage de la troponine permettrait notamment d'identifier les patients les plus à risque de cardiotoxicité et donc les plus à même de bénéficier de l'introduction d'IEC, comme démontré dans les travaux de Cardinale *et al.* [9]. En ce sens, l'ESC rejoint le consensus d'experts commun aux sociétés américaine d'échocardiographie et européenne d'imagerie cardiovasculaire de 2014 qui proposait des schémas de suivi cardiologique en fonction des chimiothérapies et des biomarqueurs permettant de systématiser et homogénéiser le suivi des patients (*fig. 1 et 2*).

Enfin, la question de l'arrêt des anthracyclines n'est pas résolue non plus : il est recommandé de référer le patient avec dysfonction VG symptomatique à un service spécialisé en cardio-oncologie afin d'évaluer le bénéfice-risque de cet arrêt en concertation avec l'oncologue et de ne reprendre les chimiothérapies suspendues que sous couverture d'un

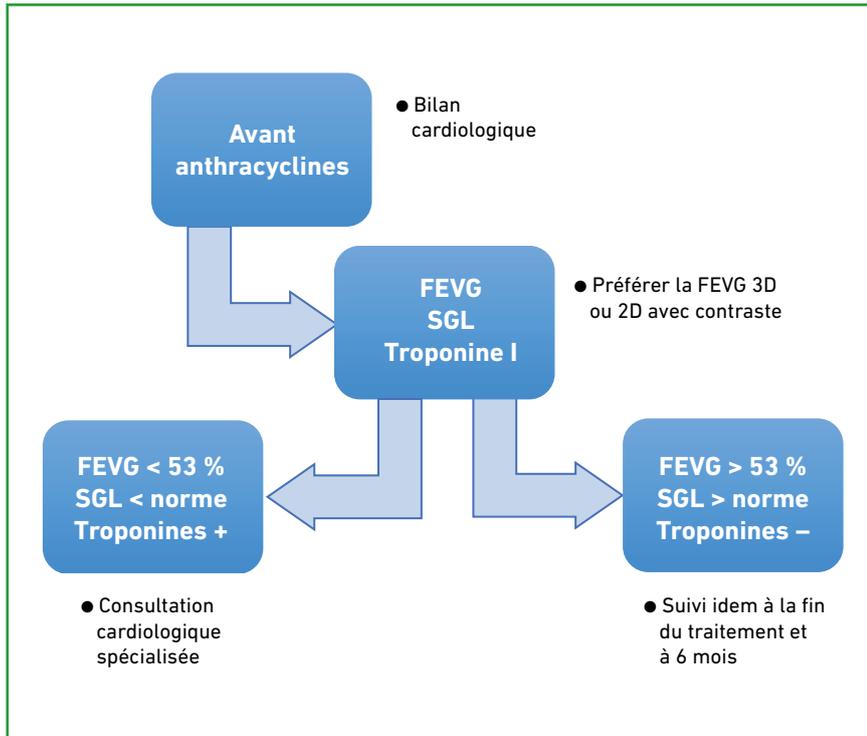


Fig. 1 : FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; SGL : strain global longitudinal. Adaptée de [1].

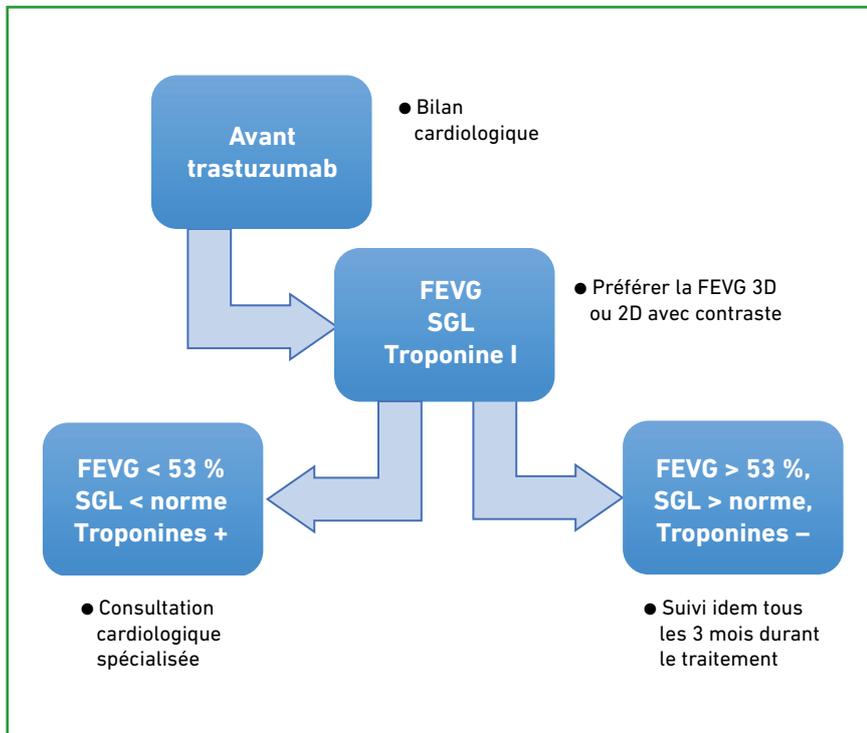


Fig. 2 : FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; SGL : strain global longitudinal. Adaptée de [1].

traitement cardioprotecteur par IEC et bêtabloquants.

En ce qui concerne le trastuzumab, ce consensus d'experts cite celui du *National Research Institute* : si la FEVG baisse sous 45 % ou de plus de 10 points de FEVG en partant d'une valeur de base entre 45 et 49 %, le trastuzumab doit être interrompu et un IEC/ARA II doit être débuté. Le trastuzumab peut être repris si la FEVG dépasse 49 % au suivi. Si la FEVG diminue en dessous de 50 % mais reste au-dessus de 44 %, le trastuzumab peut être poursuivi et un traitement par IEC/ARA II doit être instauré, avec une surveillance rapprochée et une consultation en cardio-oncologie si la FEVG continue de s'altérer.

Enfin, les experts de l'ESC accordent une large place aux autres effets secondaires cardiaques des chimiothérapies, détaillant notamment les atteintes coronaires, les troubles du rythme, les pathologies thromboemboliques, l'hypertension artérielle et l'HTAP. En effet, avec l'essor de la cancérologie, un large panel thérapeutique est apparu, avec pour chaque molécule des complications cardiaques bien particulières.

Nouvelles toxicités cardiovasculaires

Dans ce dernier paragraphe, nous nous proposons d'aborder quelques exemples de nouvelles toxicités cardiovasculaires liées à des inhibiteurs de tyrosine kinase, souvent décrites une fois la molécule commercialisée.

1. Ibrutinib

Cette molécule, indiquée dans le traitement de la leucémie lymphocytaire chronique, est associée à la survenue fréquente (4 à 16 %) d'épisodes de fibrillation atriale au cours du traitement mais aussi dans les mois suivant l'arrêt du traitement. Le problème de l'anticoagulation est majeur chez ces patients

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

à très haut risque hémorragique [10] et il est parfois nécessaire d'interrompre l'ibrutinib.

2. Dasatinib

Grâce au registre français d'hypertension pulmonaire, l'équipe du Pr M. Humbert a mis en évidence l'association entre le dasatinib, utilisé dans la leucémie myéloïde chronique, et des cas d'hypertension pulmonaire précapillaire modérée à sévère [11] régressant à l'arrêt du traitement. En conséquence, une surveillance échocardiographique pourrait être utile chez ces patients, en particulier en cas de dyspnée.

3. Nilotinib

Une autre équipe française a alerté la communauté scientifique sur cet inhibiteur de tyrosine kinase utilisé également dans la leucémie myéloïde chronique [12]. En effet, ce traitement déclenche des artériopathies sévères progressant rapidement et concernant jusqu'à 15 % des patients.

4. Tramétinib

Ces inhibiteurs de MEK sont particulièrement efficaces dans les mélanomes métastatiques. Les études ont cependant montré de fréquentes altérations de la FEVG, pouvant affecter jusqu'à 8 % des patients [13]. À l'heure actuelle, aucune recommandation ne précise le suivi cardiologique à adopter chez ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. PLANA JC, GALDERISI M, BARAC A *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:911-939.
2. GUENANCIA C, LEFEBVRE A, CARDINALE D *et al.* Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2016;34:3157-3165.
3. ROCHETTE L, GUENANCIA C, GUDJONCİK A *et al.* Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*, 2015;36:326-348.
4. BOSCH X, ROVIRA M, SITGES M *et al.* Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:2355-2362.
5. GULATI G, HECK SL, REE AH *et al.* Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*, 2016;37:1671-1680.
6. CARDINALE D, COLOMBO A, SANDRI MT *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006;114:2474-2481.
7. ZAMORANO JL, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUNOZ D *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:2768-2801.
8. PITUSKIN E, MACKEY JR, KOSHMAN S *et al.* Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*, 2016;JCO2016687830.
9. CARDINALE D, SANDRI MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010;53:121-129.
10. MULLIGAN SP, WARD CM, WHALLEY D *et al.* Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol*, 2016;175:359-364.
11. MONTANI D, BERGOT E, GUNTHER S *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*, 2012;125:2128-2137.
12. LE COUTRE P, REA D, ABRUZZESE E *et al.* Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1347-1348.
13. WELSH SJ, CORRIE PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*, 2015;7:122-136.

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

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation du métabolisme cardiaque

- Le cœur est un organe énergivore nécessitant une production énergétique importante et continue.
- Une régulation fine et coordonnée du métabolisme énergétique est nécessaire au fonctionnement optimal du cœur.
- Des perturbations du métabolisme cardiaque sont impliquées dans l'établissement de nombreuses pathologies cardiaques.
- Le métabolisme cardiaque est sous le contrôle de nombreux mécanismes moléculaires, source de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement des pathologies myocardiques.

La protéine kinase MK2, une cible thérapeutique prometteuse dans l'inflammation, le diabète et ses complications cardiaques

- La voie de signalisation MK2, une cible de p38MAPK, joue un rôle clé dans l'inflammation.
- MK2 contrôle la stabilité des ARN messagers codant pour des cytokines pro-inflammatoires et la production de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires dérivés de l'acide arachidonique.
- L'inhibition de MK2 *in vitro*, contrairement à celle de p38MAPK, prévient l'activation de voies de signalisation inflammatoires potentiellement hépatotoxiques.
- Selon des études animales, l'inhibition/inactivation de MK2 serait une stratégie de choix pour :
 - améliorer les conséquences pathophysiologiques associées au diabète au travers d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline et d'une diminution de la production hépatique de glucose;
 - normaliser les perturbations du métabolisme des lipides au niveau systémique et cardiaque;
 - préserver l'homéostasie du calcium et la fonction diastolique cardiaque.

Cardiomyopathies et thérapeutiques anticancéreuses

- La cardiotoxicité ventriculaire gauche est définie comme une chute de plus de 10 points de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) aboutissant à une FEVG inférieure au seuil de 53 %.
- Des approches thérapeutiques préventives et curatives de ces cardiotoxicités ont été proposées sans qu'aucune stratégie préférentielle ne soit actuellement recommandée.
- Le consensus d'experts de l'ESC a mis en avant l'utilisation du *strain* global longitudinal et l'évaluation de la troponine pour le diagnostic des toxicités cardiaques subcliniques.
- Avec l'essor de la cancérologie, un large panel thérapeutique est apparu, avec pour chaque molécule anti-cancéreuse des complications cardiaques bien particulières.

I Revues générales

Éducation thérapeutique de l'insuffisant cardiaque : modalités et résultats

RÉSUMÉ : L'éducation thérapeutique (ETP) est une thérapeutique non pharmacologique essentielle dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Elle fait l'objet d'une recommandation de classe I et de niveau A par la Société Européenne de Cardiologie. Son efficacité sur la prévention des réhospitalisations est largement démontrée même s'il y a moins de preuves sur la réduction de la mortalité. Alors que pendant longtemps l'ETP avait souffert d'un manque de standardisation, l'HAS a publié en 2014 un guide très précis permettant d'homogénéiser les méthodes employées. Cependant, une minorité de patients souffrant d'insuffisance cardiaque en bénéficie alors que les programmes d'ETP devraient être couramment et largement utilisés dans les services hospitaliers de cardiologie et les centres de réadaptation cardiovasculaire.

Il faut ainsi développer de nouvelles modalités d'éducation en se servant notamment des possibilités de la télémédecine. En effet, la télésurveillance des insuffisants cardiaques doit comprendre obligatoirement en France une prestation d'accompagnement thérapeutique.



**M. GALINIER^{1,2,3}, M. LABRUNÉE¹,
S. AYOT-MAZON¹, P. FOURNIER¹,
E. CARIOU¹, O. LAIREZ^{1,2,3,4}, C. DELMAS¹,
J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération de Cardiologie,

CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

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

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III ;

Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Médecine nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

Comme pour toutes les pathologies chroniques, l'éducation thérapeutique est un élément essentiel de la prise en charge non pharmacologique des insuffisants cardiaques, permettant de passer d'un événement aigu à l'auto-gestion efficace d'une maladie chronique. Des études, déjà anciennes, ont démontré son efficacité sur la prévention des réhospitalisations même s'il y a moins de preuves sur la réduction de la mortalité. Ses effets bénéfiques sont synergiques avec ceux de la réadaptation.

Alors qu'elle fait l'objet d'une recommandation par la Société Européenne de Cardiologie depuis 2005, de classe I et de niveau A lors de la dernière version de 2016 [1], seulement 16 % des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë au sein des Hôpitaux de Paris étaient inclus en 2015 dans un programme d'éducation thérapeutique [2]. Il faut ainsi revoir nos pratiques et développer de nouvelles modalités

d'éducation en se servant notamment des possibilités de la télémédecine.

Organisation de l'éducation thérapeutique

L'Organisation Mondiale de la Santé a défini dès 1998 l'éducation thérapeutique (ETP). Elle permet aux patients d'acquérir et conserver les capacités et les compétences qui les aident à vivre de manière optimale leur vie avec leur maladie. Il s'agit par conséquent d'un processus permanent intégré dans les soins et centré sur le patient. L'ETP vise à aider les patients et leur famille à comprendre la maladie et le traitement, à coopérer avec les soignants, à vivre plus sainement et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie. C'est donc une nouvelle approche des soins qui rend le patient acteur de sa maladie et partenaire des soignants. Elle requiert une pédagogie spécifique à laquelle les soignants

doivent être formés, se distinguant du conseil et de l'information en donnant des compétences aux patients.

En France, la loi HPST de 2009 et ses décrets d'application encadrent l'exercice de l'ETP dont les programmes, évalués par la Haute Autorité de Santé (HAS), doivent être conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu ont été définis par arrêté ministériel et mis en œuvre au niveau local après autorisation des Agences Régionales de Santé. Un programme d'ETP doit être réalisé par au moins deux professionnels de santé de professions différentes et lorsque le programme n'est pas coordonné par un médecin, l'un des deux professionnels de santé doit être un médecin.

Les compétences nécessaires pour dispenser l'ETP sont déterminées par décret, une formation minimale de 40 heures étant nécessaire, associée à une formation à la pathologie d'une durée minimale de 10 heures si le professionnel en charge de l'accompagnement thérapeutique n'est pas un médecin. Cette réglementation ne doit pas faire oublier l'importance de la relation de confiance patient-soignant car il ne s'agit pas ici d'obéir à des ordres comme dans l'armée ou à des règles comme dans une religion mais d'avoir compris et accepté sa maladie et son traitement.

Modalités de l'éducation thérapeutique

Alors que pendant longtemps l'ETP avait souffert d'un manque de standardisation, chaque équipe développant sa propre expérience, ce n'est plus le cas. L'HAS a publié en 2014 un guide très précis permettant d'homogénéiser les méthodes employées [3]. Pour l'insuffisance cardiaque, nous possédons de solides recommandations de la Société Européenne de Cardiologie parfaitement décrites [1]. De plus, en France, grâce à une coopération exemplaire

entre les sociétés savantes et l'industrie pharmaceutique, le projet I-CARE [4] a permis dès 2003 de développer des outils spécifiques pour l'ETP des insuffisants cardiaques chroniques [4]. En 2011, une "task force" française, dirigée par P. Jourdain et Y. Juillièrre, a publié, sous l'égide de la Société Française de Cardiologie, une proposition de programme structuré pluriprofessionnel pour l'ETP du patient atteint d'insuffisance cardiaque chronique, détaillant parfaitement les démarches à mettre en œuvre [5].

Avec plus de 10 ans d'expérience, le programme I-CARE reste la base de la plupart des centres d'ETP en insuffisance cardiaque. Il comprend 5 modules : diagnostic éducatif, connaissance de la maladie, régime alimentaire, activité physique et de la vie quotidienne, médicaments. Il permet d'obéir à chaque étape du processus éducatif dont l'objectif principal est de mettre en place une alliance thérapeutique afin d'améliorer l'autogestion de la maladie par le patient.

>>> La première étape consiste à élaborer un diagnostic éducatif afin de connaître le patient, d'évaluer ses connaissances, ses attentes, ses ressources, ses besoins et ses projets. Cela passera par des phases de sensibilisation (prendre conscience), d'information (savoir), d'apprentissage (savoir faire), de motivation (avoir envie) et surtout un support psychosocial (être soutenu, chercher des ressources). Plusieurs outils peuvent être utilisés, qui concernent les évaluations des habitudes alimentaires, l'activité physique, l'état psychologique, les capacités d'auto-soin et la qualité de vie liée à l'état de santé.

Le questionnaire "European Heart Failure Self-Care Behavior Scale" comportant 12 items permet d'évaluer les capacités d'auto-soin des insuffisants cardiaques [6], appréciant leur capacité à gérer leur poids, leur dyspnée, leur fatigue, leur traitement médicamenteux et leur activité physique (*annexe I*). Ce questionnaire est facile à comprendre,

peu chronophage, nécessitant 5 à 10 minutes pour être complété, sans aucune donnée manquante. Il est utile pour détecter les besoins éducatifs puis tester l'efficacité du programme [7].

Quant à la qualité de vie du patient, bien qu'elle reste difficile à apprécier par son caractère complexe et multidimensionnel, elle peut être évaluée à partir de plusieurs échelles validées en français comme le questionnaire SF 36, permettant de tester l'efficacité du programme [8]. Ainsi, à l'issue de ce diagnostic éducatif, à côté d'objectifs pédagogiques de sécurité liés à la maladie, des objectifs spécifiques, négociés avec le patient, seront définis.

Les facteurs influençant les résultats du programme doivent être appréciés à ce stade, l'ETP devant s'attacher à une évaluation spécifique des facteurs indiquant un risque de non-adhésion à long terme aux changements d'habitude de vie, d'observance du traitement, de régime alimentaire et d'activité physique. En effet, un support éducatif spécifique doit être fourni à ces patients dans le cadre d'un suivi plus prononcé.

Les principaux facteurs altérant les résultats de l'ETP sont les difficultés cognitives, un faible niveau d'auto-efficacité, une personnalité de type D, avec une prédominance d'inhibition sociale et de répression des émotions, la peur du traitement ou de l'activité physique, un faible niveau de performances physiques, la dépression, les comorbidités et, enfin, un niveau socio-économique faible [9].

Le degré de motivation du patient doit également être apprécié, notamment après un événement aigu comme une décompensation cardiaque. Les professionnels de santé doivent développer des stratégies motivationnelles pour interagir avec leur patient afin que ce dernier passe d'une situation contemplative à une attitude active ayant pour objectif de changer ses habitudes de vie [10].

I Revues générales

		Je suis complètement d'accord				Je ne suis pas du tout d'accord
1	Je me pèse tous les jours	1	2	3	4	5
2	Si je suis essoufflé(e), je ralentis mon rythme et me repose	1	2	3	4	5
3	Si ma dyspnée augmente, je contacte mon médecin ou infirmier	1	2	3	4	5
4	Si mes pieds/jambes sont plus gonflés que d'habitude, je contacte mon médecin ou infirmier	1	2	3	4	5
5	Si je prends 2 kilos en 1 semaine, je contacte mon médecin ou infirmier	1	2	3	4	5
6	Je limite ma consommation de liquides (pas plus de 1,5-2 litres par jour)	1	2	3	4	5
7	Je m'accorde une pause dans la journée	1	2	3	4	5
8	Si je me sens anormalement fatigué(e), je contacte mon médecin ou infirmier	1	2	3	4	5
9	Je suis un régime pauvre en sel	1	2	3	4	5
10	Je prends les médicaments comme indiqué par mon médecin	1	2	3	4	5
11	Je me fais vacciner contre la grippe tous les ans	1	2	3	4	5
12	Je fais régulièrement de l'exercice	1	2	3	4	5

Instructions pour les patients : cette échelle contient des affirmations sur l'autogestion de l'insuffisance cardiaque. Répondez à chaque affirmation en entourant le nombre qui s'applique le mieux à votre cas. Notez que chaque réponse varie sur une échelle allant de "je suis complètement d'accord" (1) à "je ne suis pas du tout d'accord" (5). Même si vous n'êtes pas convaincu de votre réponse, entourez le numéro qui vous semble le plus près de la vérité.

Instructions pour les soignants : le score total est calculé en additionnant tous les items. Si plus de 3 items sont absents, un score total ne peut être obtenu. S'il y a moins de 3 items manquants, le "3" est entouré pour le score manquant par item.

>>> La phase d'apprentissage débute généralement en phase hospitalière, en fin d'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque aiguë. Réalisée de manière individuelle, elle vise à ce que le patient devienne rapidement acteur de son propre suivi. La participation à un programme d'ETP structuré lui est alors proposé en ambulatoire. Celui-ci est réalisé classiquement en groupe quelques semaines après la décompensation, l'adhésion et l'observance psychologique aux interventions visant à réduire les risques de rechute étant alors favorables, en l'absence de troubles majeurs de l'humeur.

Si une réadaptation cardiaque est proposée, le programme d'ETP y sera intégré. Le nombre d'heures d'ETP varie de 5 à 10 heures, pouvant soit être condensé sur 1 à 2 jours dans les services de cardiologie, soit se dérouler sur une plus longue période dans les centres de réadaptation car les patients y restent plus longtemps. Le contenu, qui est à la fois standardisé et adapté individuellement en fonction du diagnostic éducatif, porte sur l'alimentation (notamment les apports en sel et le volume hydrique), l'activité physique d'endurance, la vie quotidienne (en particulier la sexualité), l'adaptation sociale à la maladie, les médicaments et, bien sûr, la compréhension de l'insuffisance cardiaque, des symptômes et des signes d'auto-surveillance.

Il est réalisé par une équipe pluridisciplinaire en règle générale centrée sur un médecin et un infirmier spécialisé, mais diététiciens, kinésithérapeutes, pharmaciens et assistant social peuvent également jouer un rôle fondamental. En effet, les interventions individuelles sont moins efficaces [11]. Sa réalisation est facilitée grâce au matériel éducatif standardisé mis au point ces dernières années, comprenant des outils pédagogiques pour l'ETP faciles à utiliser. Néanmoins, ils ne sont que le support servant à promouvoir le message clé de l'ETP en fonction du diagnostic éducatif initial.

>>> L'ETP devant être un processus permanent, à l'issue de ce programme initial, un accompagnement thérapeutique peut être proposé à distance, notamment à l'aide d'interventions téléphoniques pouvant s'intégrer alors à une télésurveillance des insuffisants cardiaques. En effet, télésurveillance et ETP s'enrichissent l'une et l'autre, créant un cercle vertueux entre l'équipe paramédicale et le patient. Un accompagnement thérapeutique personnalisé, élaboré à partir d'événements réels survenus au patient après sa sortie de l'hôpital, sera le point de départ de micro-projets individualisés la rendant plus efficace. En outre, un patient éduqué sera plus enclin à se surveiller et donc à utiliser le matériel mis à sa disposition.

La **télésurveillance** des insuffisants cardiaques doit ainsi comprendre obligatoirement en France une **prestation d'accompagnement thérapeutique** tout au long du projet, qui paraît indispensable pour permettre au patient de s'impliquer dans sa surveillance et d'adhérer ainsi au plan de soins, chaque séance d'accompagnement thérapeutique pouvant s'effectuer soit sous forme présente, soit à distance, par exemple par téléphone. Si le patient n'a pas pu bénéficier d'une éducation thérapeutique présente, un diagnostic éducatif doit être réalisé à l'inclusion pour établir les besoins et objectifs éducationnels individuels de chaque patient. Un nombre minimal de 3 séances individuelles de 1 h réparties dans les 6 mois suivant l'inclusion du patient doit être effectué. Cette fréquence pourra être intensifiée en fonction du profil du patient et pourra être enrichie par d'autres supports digitaux. Cet accompagnement sera réalisé en complément et en synergie avec les appels de gestion des alertes faits par le centre de suivi.

>>> Une évaluation individuelle de l'adhésion au programme doit être mise en œuvre dans les mois suivant sa réalisation, au 6^e mois si le patient bénéficie d'une télésurveillance. En effet, en

retournant dans la vraie vie, les patients peuvent retrouver leurs mauvaises habitudes et les effets de l'ETP risquent de disparaître rapidement. Il faut ainsi développer des sessions de rattrapage ou de soutien chez les patients à haut risque ou avec une faible adhérence, en coordonnant les différents membres de l'équipe médicale (généraliste et cardiologue) et paramédicale (infirmier, kinésithérapeute et pharmacien), de proximité, tous les acteurs de santé devant fournir un soutien séquentiel ou continu au patient, avec des messages identiques. Un dossier médical partagé, qui pourrait intégrer les données de la télésurveillance, avec une messagerie sécurisée, permettrait ainsi de décloisonner les acteurs de l'ETP et de favoriser le maintien à domicile, comme cela existe en Belgique où une plateforme "e-health" avec un module en ligne aide les professionnels de santé dans le suivi des patients après l'ETP [12].

En effet, des sessions d'ETP conventionnelle, répétées tous les 6 mois ne sont suivies que par seulement 54 % des patients après 2 ans [13]. De plus, il n'y a souvent aucune coordination entre les centres de réadaptation et les services de cardiologie en ce qui concerne l'ETP. Dans le cadre du programme I-CARE, un questionnaire de connaissances a été distribué avant et après la réalisation de l'ETP dans 136 centres pour évaluer les pratiques des utilisateurs. Les résultats montrent que le programme a été réalisé de manière complète par 89 % des centres [14]. Quant aux patients, leurs connaissances sur leur maladie semblent être améliorées à court et moyen termes [15].

Résultats de l'éducation thérapeutique

Les programmes de prise en charge multidisciplinaire des patients insuffisants cardiaques, centrés sur l'ETP, ont fait l'objet de plusieurs essais, depuis la première étude randomisée de Rich publiée il y a 23 ans [16], ayant inclus 282 patients, qui

I Revues générales

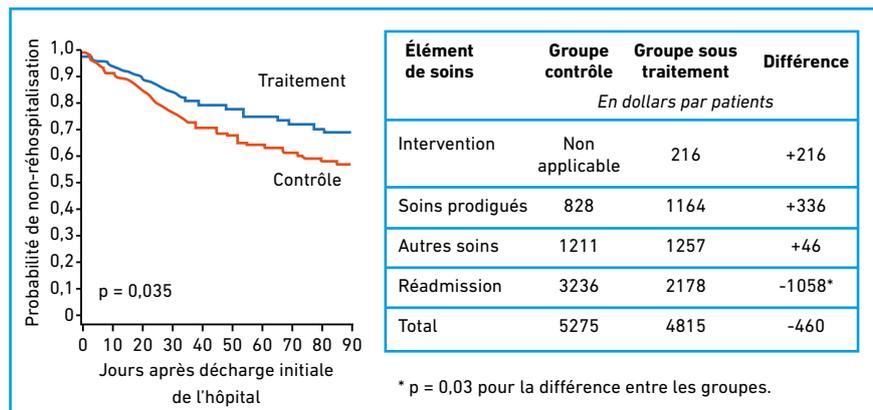


Fig. 1 : Effets d'un programme d'intervention multidisciplinaire pour prévenir les réhospitalisations chez les sujets âgés insuffisants cardiaques chroniques : étude de Rich [16].

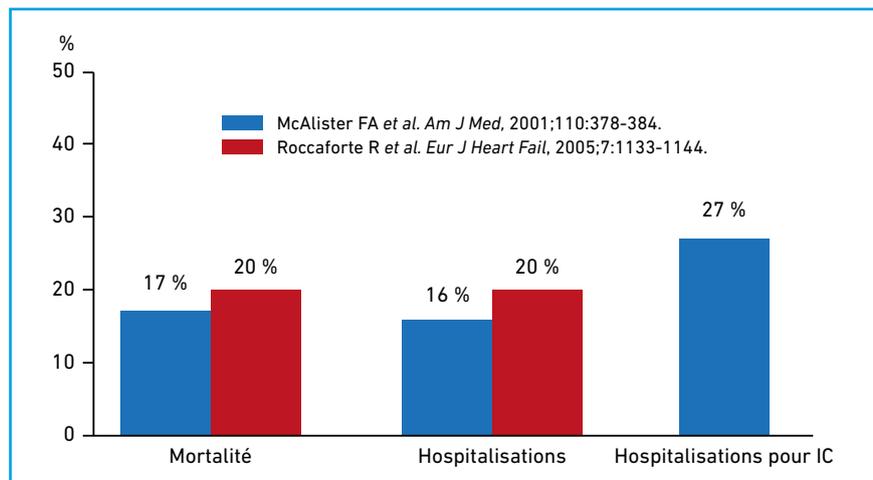


Fig. 2 : Effets des programmes d'intervention multidisciplinaires structurés chez les patients insuffisants cardiaques chroniques : méta-analyse de McAlister [17] et Roccaforte [18].

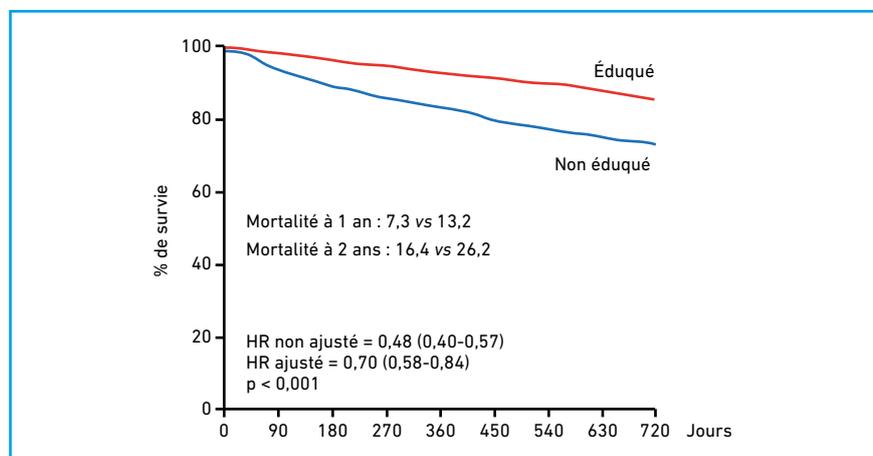


Fig. 3 : Effets de l'éducation thérapeutique sur la mortalité des patients insuffisants cardiaques chroniques : registre ODIN [25].

retrouvait une réduction significative de 13,2 % des réhospitalisations à 90 jours, une amélioration des scores de qualité de vie et une diminution des coûts sans diminution de la mortalité par rapport au groupe contrôle (fig. 1). L'intervention multidisciplinaire, qui était conduite par une infirmière, comprenait une éducation exhaustive du patient et de sa famille, la prescription d'un régime, une consultation des services sociaux, une explication et une optimisation des traitements médicamenteux et un suivi intensif alors que le groupe contrôle ne faisait l'objet que d'une prise en charge habituelle.

Deux méta-analyses de ces essais, conduites par McAlister [11, 17] et Roccaforte [18], ont confirmé l'efficacité de l'ETP dans la réduction des réhospitalisations (-16 et -20 % respectivement), notamment pour insuffisance cardiaque (-27 %) (fig. 2), tout particulièrement quand l'ETP était basée sur une approche multidisciplinaire comportant cardiologue, infirmier spécialisé, pharmacien, diététicien ou assistante sociale, réalisée au sein d'un service spécialisé dans la gestion de l'insuffisance cardiaque. Ces résultats ont depuis été validés par d'autres revues systématiques de la littérature et méta-analyses [19, 20-23].

Pendant, dans ces études, l'impact sur la mortalité reste flou et les résultats de deux importants essais randomisés plus récents restent contradictoires. De la Porte, dans une population de 240 patients [24], rapporte une diminution de 21 % des réhospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et/ou de la mortalité toutes causes 12 mois après une intervention comportant une ETP intensive conduite par une équipe médecin/infirmière au sein d'une clinique spécialisée dans l'insuffisance cardiaque, portant sur l'optimisation du traitement, l'activité physique, les symptômes et l'autogestion de la maladie avec 9 contacts planifiés, versus une prise en charge habituelle dans le groupe contrôle. Alors que Jaarsma, au cours de la plus importante étude

POINTS FORTS

- L'éducation thérapeutique fait l'objet de recommandations de classe I et de niveau A par la Société Européenne de Cardiologie.
- Elle diminue les réhospitalisations et probablement la mortalité.
- L'HAS a publié en 2014 un guide très précis homogénéisant les méthodes employées.
- Un programme d'ETP devrait être proposé à la majorité des insuffisants cardiaques, ce qui n'est pas encore le cas.
- La télésurveillance des insuffisants cardiaques qui va se développer doit obligatoirement comporter un accompagnement thérapeutique.

réalisée – portant sur 1 023 patients, randomisés en 3 groupes, un témoin avec un suivi habituel par cardiologue et 2 interventions, avec un soutien par des infirmières spécialisées dans la gestion de l'insuffisance cardiaque, soit standard, soit intensif – ne retrouve aucune différence sur la mortalité toutes causes et/ou les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Enfin, dans la cohorte ODIN, ayant inclus 3 237 insuffisants cardiaques, Y. Juillière [25] retrouve, en comparaison à un groupe témoin non éduqué, grâce à un score de propensité, une diminution de 30 % de la mortalité chez les patients ayant fait l'objet d'une ETP, après 2 ans de suivi (**fig. 3**).

Néanmoins, pour être efficace l'ETP nécessite un support motivationnel régulier. En effet, dans une étude randomisée, contrôlée, un programme d'ETP de 3 mois, portant sur la réduction de la consommation de sel chez des hypertendus avec altération de la fonction rénale, retrouve une diminution significative de la natriurèse à l'issue du programme, disparaissant quelques mois après son interruption [26]. Un accompagnement thérapeutique réalisé à distance, intégré à la télésurveillance, pourrait constituer la réponse à ce problème.

Conclusion

L'ETP est une thérapeutique non pharmacologique essentielle dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Les programmes d'ETP doivent être couramment et largement utilisés dans les services hospitaliers de cardiologie et les centres de réadaptation cardiovasculaire. Le moment optimal de mise en place, la fréquence et les modalités de suivi après le programme d'ETP initial, ainsi que les autres interventions à lui associer, restent à préciser et les perspectives doivent se développer autour d'interventions utilisant les nouveaux moyens technologiques disponibles (télésurveillance, smartphone...). Cela permettrait des études plus complètes sur les effets à long terme de l'ETP sur les changements d'habitudes de vie, sur l'observance du traitement médicamenteux et *in fine* sur la mortalité.

BIBLIOGRAPHIE

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed

with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.

2. LAVEAU F, HAMMOUDI N, BERTHELOT E *et al*. Patient journey in decompensated heart failure: analysis in departments of cardiology and geriatrics in the Greater Paris University Hospitals. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:42-50.
3. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins Insuffisance Cardiaque. Juin 2014. ISBN 978-2-11-128524-8. <http://www.has-sante.fr>
4. JUILLIERE Y, TROCHU JN, JOURDAIN P *et al*. Creation of standardized tools for therapeutic education specifically dedicated to chronic heart failure patients: the French I-CARE project. *Int J Cardiol*, 2006;113:355-363.
5. JOURDAIN P, JUILLÈRE Y, for the Steering and Working Group Committee Members of the French Task Force on Therapeutic Education in Heart Failure. Therapeutic education in patients with chronic heart failure: proposal for a multiprofessional structured programme, by a French Task Force under the auspices of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:189-201.
6. JAARMA T, STROMBERG A, MARTENSSON J *et al*. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behavior Scale. *Eur J Heart Fail*, 2003;5:363-370.
7. LUPON J, GONZALEZ B, MAS D *et al*. Patients' self-care improvement with nurse education intervention in Spain assessed by the European Heart Failure Self-Care Behavior Scale. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2008;7:16-20.
8. LYCHOLIP A, CELUTKIENE J, RUDYS A *et al*. Patient education significantly improves quality of life, exercise capacity and BNP level in stable heart failure patient. *Acta Cardiol*, 2010;65:549-556.
9. RIEGEL B, CARLSON B. Facilitators and barriers to heart failure self-care. *Patient Educ Couns*, 2002;46:287-295.
10. PROCHASKA JO, CRIMI P, LAPSANSKI D *et al*. Self-change processes, self-efficacy and self-concept in relapse and maintenance of cessation of smoking. *Psychol Rep*, 1982;51:983-990.
11. 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.
12. HOOPER GS, YELLOWLEES P, MARWICK TH *et al*. Telehealth and the diagnosis

Revue générale

À qui interdire la conduite après un syndrome coronaire aigu ?

RÉSUMÉ : La conduite automobile est un droit subordonné à l'obtention d'un permis délivré par la préfecture après validation d'un examen. Il existe deux types de permis, un pour la conduite privée, un pour la conduite professionnelle. Dans ce dernier cas, un avis médical autorisé (médecin agréé) est requis et la validité du permis est limitée dans le temps.

En cas de syndrome coronaire aigu, l'avis du cardiologue est primordial et sera sollicité dans tous les cas. Cependant, il ne s'agit que d'un avis et en aucun cas d'une déclaration d'aptitude. Le cardiologue doit tenter de convaincre son patient de restreindre sa conduite temporairement, voire définitivement, et solliciter si nécessaire un médecin agréé pour statuer sur son aptitude. Cette information doit figurer en clair dans le dossier médical, mais le cardiologue reste soumis au secret médical vis-à-vis de la famille, du médecin du travail et des autorités.

Un arrêté de décembre 2017 précise les conduites à tenir à donner aux patients cardiaques tant pour la conduite privée que professionnelle.



B. PAVY
Service de réadaptation cardiovasculaire,
CH Loire Vendée Océan,
MACHECOUL.

Si les causes cardiaques à l'origine des accidents de la route sont relativement rares (sur 2 000 accidents par perte de connaissance, seuls 8 % étaient de cause cardiologique) [1], il n'en reste pas moins que le rôle du médecin traitant et du cardiologue est primordial dans la prévention. Il est important d'informer le patient sur ses facteurs de risque cardiovasculaire et les moyens de les contrôler afin d'éviter l'apparition d'un accident cardiaque, lui-même pouvant survenir lors de la conduite automobile.

Chez le patient qui vient de vivre un syndrome coronaire aigu (SCA), la reprise de la conduite est un élément majeur à prendre en compte et à aborder avec lui, même s'il ne le demande pas expressément, tant les conséquences peuvent être dramatiques en cas d'accident sur le plan médical et médico-légal. Il faut distinguer la conduite en loisir et la conduite professionnelle qui pose des problèmes spécifiques.

Que risque le patient coronarien conducteur ?

La banalisation de l'acte de conduire découle de la place que prend la voiture dans notre société. Il est ainsi délicat de remettre en cause le droit de se déplacer par ses propres moyens à un patient sans émettre un argument médical fort qui puisse le convaincre de renoncer de lui-même à cette liberté.

Par ailleurs, l'image du SCA dans la société actuelle a elle aussi été banalisée avec une prise en charge rapide et efficace, une hospitalisation raccourcie et un message médical parfois trop rassurant qui incite le patient à minimiser sa pathologie et à ne pas en percevoir le danger potentiel. Si le terme infarctus est bien compris comme un accident grave par la population, les autres termes plus ou moins équivalents ne le sont pas et souvent le patient dit avoir "frôlé" l'accident cardiaque dont il se sort indemne. Or il s'agit bien d'une pathologie qui,

Revue générale

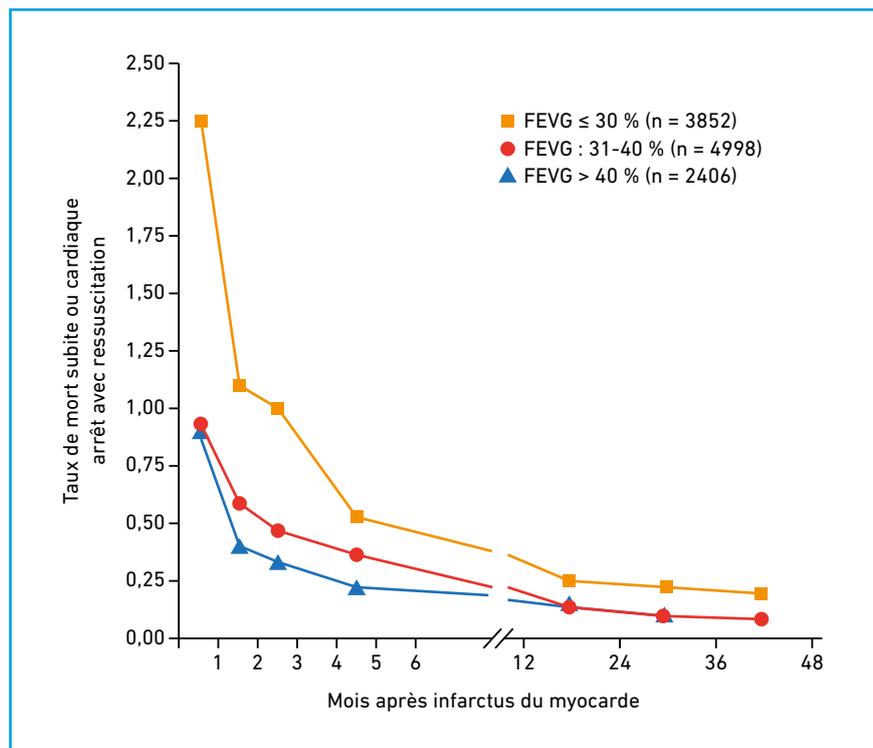


Fig. 1 : Risque de mort subite au décours d'un syndrome coronaire aigu d'après [3].

même stabilisée, reste présente et non guérie à l'heure actuelle.

Les mécanismes possibles à l'origine du risque cardiaque pendant la conduite sont un état de stress psychologique avec anxiété, irritabilité, voire colère engendrant une élévation du taux de catécholamines dans le sang, l'exposition à la pollution de l'air extérieur et dans l'habitable pouvant altérer la variabilité sinusale, l'activité plaquettaire et entraîner une dysfonction sinusale temporaire. Il a été retrouvé chez les routiers des taux élevés de catécholamines et de cortisol urinaires lors des déplacements sur de longues distances [2].

Au décours d'un SCA, il existe une période critique d'environ 1 mois où le risque de mort subite reste présent, avec une décroissance rapide. Celle-ci est dépendante de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) qui est le critère pronostique majeur chez ces patients [3] (fig. 1).

La présence d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire ou secondaire (avant ou après un trouble du rythme grave) permet d'analyser le risque lors de la conduite

plus précisément. Dans l'étude AVID, plus de 750 questionnaires ont été analysés chez des patients implantés, dont 560 avaient repris la conduite, sur un suivi moyen de 35 mois. Il est noté 8 % de chocs lors de la conduite sans conséquence, 2 % de syncopes et 11 % de malaises nécessitant l'arrêt du véhicule. Il y a eu 50 accidents non mortels précédés de palpitations mais non choqués et le risque annuel d'accident était inférieur au risque de la population générale américaine (3,4 versus 7,1 %) [4].

Dans l'étude TOVA, 1 100 patients avec un DAI sont suivis pendant plus de 560 jours. Ils conduisent en moyenne 3,8 heures par semaine. L'analyse a porté sur le temps de conduite et l'heure qui suivait. 193 chocs liés à une tachycardie ou fibrillation ventriculaire ont été recensés, dont 23 % après la conduite ; seuls 8 ont été précédés de symptômes et 3 d'une syncope.

Dans une analyse en *cross-over*, le risque relatif pendant la conduite était de 1,05 (NS) avec un seul accident, mais s'élevait dans les 30 mn suivantes à 4,5 ($p < 0,001$), signant un sursurrisque mais qui reste très limité en valeur absolue (fig. 2) [5]. Ces données sont donc globalement rassurantes dans cette population.

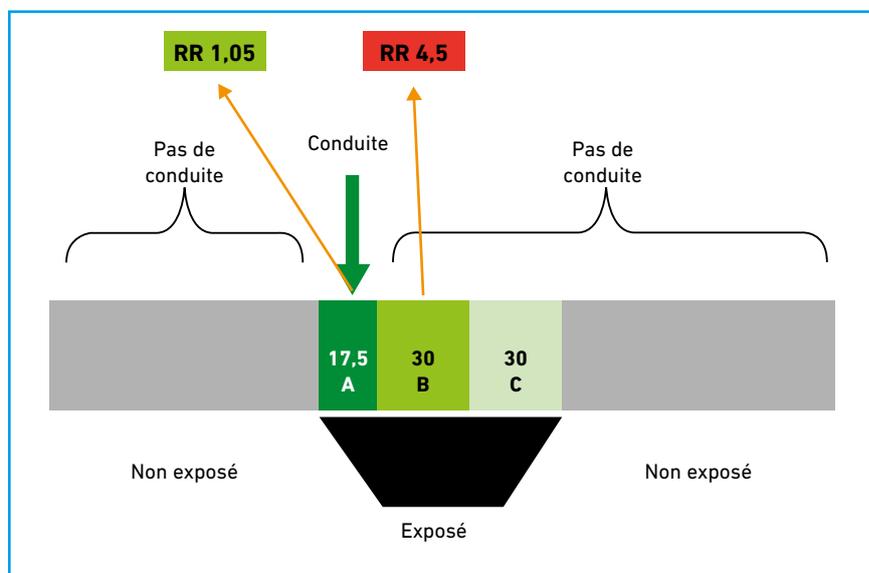


Fig. 2 : Risque de déclenchement du DAI pendant et après la conduite (d'après [5]).

Après revascularisation, certaines études ont montré une altération de la fonction cognitive, essentiellement en cas de chirurgie coronaire. Alghren a étudié ce phénomène chez 23 patients opérés et 19 patients dilatés dans les 4 à 6 semaines. Un bilan neuropsychologique montre une altération dans 48 *versus* 10 % des cas respectivement, mais aucune anomalie chez ces patients lors de tests de conduite standardisés sur route et sur console de simulation de conduite, ce qui est là aussi rassurant, bien que de portée limitée vu la taille de l'échantillon [6].

Au décours d'un SCA, le cardiologue doit bien sûr évaluer le pronostic sur les critères habituels : la taille de la nécrose, la diffusion des lésions coronaires, les résultats de la revascularisation si effectuée, les résultats d'une épreuve d'effort (capacité d'effort, ischémie résiduelle, troubles du rythme), la fraction d'éjection et la symptomatologie, mais également la tolérance au traitement et l'observance de celui-ci. En effet, au vu de la législation, l'avis du cardiologue est central avec toute la responsabilité que cela implique.

■ Que dit la législation ?

1. Les différents permis

Le permis de conduire est un document délivré par l'autorité préfectorale après obtention avec succès d'un examen théorique et pratique. Il existe différents types de permis que l'on peut classer en deux catégories :

- La première concerne les permis A et B du groupe "léger", le plus courant destiné à la conduite privée, ne nécessitant pas d'examen médical préalable et dont la durée est assujettie à un nombre de points qui peuvent être retirés par les autorités en cas d'infractions. Depuis 2013, les permis doivent être renouvelés tous les 15 ans, sans avis médical.

- La seconde concerne les permis C et D du groupe "lourd" ainsi que ceux du groupe léger avec transport de personnes (taxi, ambulance, ramassage scolaire, moniteur d'auto-école), dont la délivrance nécessite un avis médical

initial et dont la validité est limitée à 5 ans, voire moins suivant l'âge. Ces permis sont soumis à la décision d'aptitude d'un médecin agréé ou d'une commission médicale en vue d'une utilisation professionnelle.

Syndrome coronaire aigu : infarctus aigu du myocarde et/ou angine de poitrine instable	Compatibilité selon avis spécialisé. La reprise de la conduite ne peut être autorisée avant un délai minimum de 4 semaines en cas d'atteinte myocardique significative.
Coronaropathie asymptomatique et angine de poitrine stable	Compatibilité selon avis spécialisé. Incompatibilité tant que persiste une symptomatologie survenant au repos, à l'effort léger ou lors de l'action de conduite en dépit du traitement mis en œuvre.
Angioplastie hors syndrome coronaire aigu	Compatibilité selon avis spécialisé attestant d'un bon résultat clinique.
Pontage coronaire	Compatibilité selon avis spécialisé attestant d'un bon résultat clinique.
Défibrillateur automatique implantable	Chez les patients porteurs d'un défibrillateur implantable, un avis d'aptitude limité à 5 ans peut être rendu, selon avis spécialisé, et sous réserve d'un suivi spécialisé régulier. La reprise de la conduite ne peut être autorisée avant un délai minimum de 3 mois en cas de primo-implantation (réduit à 2 semaines en prévention primaire) ou de choc électrique approprié délivré. En cas de choc électrique inapproprié, incompatibilité jusqu'à correction de la cause. La reprise de conduite après remplacement de matériel est déterminée selon avis spécialisé.
Défibrillateur externe portable (gilet)	Incompatibilité.

Tableau I : Permis du groupe léger.

Syndrome coronaire aigu : infarctus aigu du myocarde et/ou angine de poitrine instable	Compatibilité selon avis spécialisé à la reprise de conduite, délivrance ou renouvellement de permis de conduire. En cas d'atteinte myocardique significative, la reprise de la conduite ne peut être autorisée qu'après un délai minimum de 6 semaines.
Coronaropathie asymptomatique et angine de poitrine stable	Incompatibilité si symptomatique au repos, à l'effort léger ou lors de l'action de conduite. Compatibilité selon avis spécialisé attestant la stabilisation de la pathologie.
Angioplastie hors syndrome coronaire aigu	La reprise de la conduite ne peut être autorisée qu'après un délai minimum de 4 semaines après réalisation de l'angioplastie. Compatibilité selon avis spécialisé attestant la récupération et les résultats satisfaisants.
Pontage coronaire	Compatibilité à la reprise de conduite selon l'avis spécialisé.
Défibrillateur automatique implantable	Avis spécialisé obligatoire. Incompatibilité si confirmation de l'indication d'une pose d'un défibrillateur. En cas de refus d'implantation par le patient, maintien de l'incompatibilité.
Défibrillateur externe portable (gilet)	Incompatibilité.

Tableau II : Permis groupe lourd ou léger avec transport de personnes.

I Revues générales

POINTS FORTS

- Le cardiologue n'a pas le pouvoir d'interdire à un patient de conduire ni de le signaler aux autorités.
- Il doit conseiller au patient d'informer son assurance de son état de santé sous peine de ne pas être couvert en cas d'accident.
- Il doit tenter de convaincre le patient de solliciter l'avis d'un médecin agréé pour juger de son aptitude à la conduite.
- Il est fortement recommandé de noter sur le dossier médical que l'information a bien été donnée et comprise par le patient.

2. L'arrêté de décembre 2017 [7]

Il s'agit de la dernière version de la loi qui fixe la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis, imposant une restriction temporaire ou un permis de durée de validité limitée.

Le **tableau I** concerne la conduite privée (groupe léger), le **tableau II** la conduite professionnelle (groupe lourd et léger à activité de transport). Comme dans l'arrêté de 2015, l'avis spécialisé est constamment sollicité, il est précisé par contre des délais minimaux qui rejoignent les recommandations européennes (cf. chapitre suivant).

Que disent les recommandations ?

Les recommandations américaines et européennes concernant les SCA restent quasiment muettes sur le sujet, seule une mention générale est signalée mentionnant que dans les conseils de prévention secondaire, il fallait une mention spécifique pour le retour au travail, à l'activité sexuelle et à la reprise de la conduite.

Cela n'aide pas vraiment le cardiologue dans sa pratique quotidienne, mais il existe d'autres recommandations européennes spécifiques qui ont vraisemblablement été prises en compte par

le législateur en 2017 [8]. Nous retrouvons dans ces nouveaux standards les délais recommandés après SCA dans le groupe léger (4 semaines si atteinte myocardique significative), dans le groupe lourd un minimum de 6 semaines dans tous les cas, et au cas par cas après chirurgie coronaire.

Un autre papier européen de 2009 recommande également des délais après implantation d'un DAI, suivant différents cas de figure, dans le groupe léger uniquement :

- implantation en prévention primaire : 4 semaines ;
- implantation en prévention secondaire : 3 mois ;
- après un choc approprié : 3 mois ;
- après un choc inapproprié : après correction pour prévenir une récurrence ;
- après remplacement du boîtier : 1 semaine ;
- après remplacement d'une sonde : 4 semaines.

Et de façon curieuse, en cas de refus de l'implantation en prévention primaire, pas de restriction à la conduite et, en prévention secondaire, un délai de 7 mois est requis.

Rappelons que la présence d'un DAI rend incompatible la conduite professionnelle. La non-reprise de la conduite de façon définitive est finalement rare et ne peut concerner que des patients

symptomatiques, ou en insuffisance cardiaque sévère, ou avec des comorbidités significatives. Là aussi, l'avis du médecin agréé et celui de la commission médicale seront d'un apport précieux, et il faudra convaincre le patient de se ranger à cette option quelles qu'en soient les conséquences sociales et professionnelles.

■ Que faire en pratique ?

1. "Il est interdit d'interdire"

Il faut rappeler que le secret médical reste entier et qu'il n'y a pas de dérogation inscrite dans la loi sur ce sujet. Le cardiologue ne peut pas interdire à son patient de conduire et ne peut pas signaler à une quelconque autorité que son état de santé n'est pas compatible avec la conduite. Il ne peut contacter la famille ou le médecin du travail qu'après accord du patient. Son rôle est de formuler un avis et d'en informer le patient. Il doit préciser le risque que celui-ci encourt en cas d'accident (problème d'assurance).

2. Il est obligatoire d'informer et de conseiller

Il est fortement recommandé d'informer précisément le patient de son état de santé et de la nécessité de respecter un délai si nécessaire avant de reprendre la conduite privée ou professionnelle. Il n'est pas inutile de préciser qu'il s'agit d'une reprise progressive, sur de petits trajets au début, en conduite accompagnée. Il doit être éduqué à la reconnaissance des signes d'alerte, avoir un spray de trinitrine sur lui et lui conseiller de prévenir son assureur de son nouvel état de santé. En effet, en cas d'accident, celui-ci pourrait refuser de le prendre en charge en cas d'omission.

Il est fortement recommandé d'inscrire clairement dans le dossier médical que l'information a été donnée et comprise par le patient. Il n'est pas inutile de lui rappeler que tout conducteur se posant la question de savoir si son état de santé est

compatible avec la conduite devrait de lui-même solliciter l'avis d'un médecin agréé de sa région qui pourra juger de son aptitude. Celui-ci se rapprochera dans ce cas du cardiologue pour avis.

3. Que doit faire le cardiologue ?

Après une connaissance précise du dossier, il peut suivre les recommandations européennes, à savoir conseiller un délai de reprise d'au moins 4 semaines après un SCA avec atteinte myocardique significative. Aucun chiffre n'est précisé, il faut donc analyser les résultats de tous les examens disponibles. En ce qui concerne les permis professionnels, il doit tenter de convaincre le patient de solliciter l'avis d'un médecin agréé sans attendre la fin de la période de validité de son permis, et ce dans son intérêt. Il ne faut pas ignorer les obstacles que l'on peut rencontrer dans ce cas, la peur du licenciement qui peut inciter le patient à cacher son état de santé à son employeur, au médecin du travail, aux autorités et à son assureur, à ses risques et périls.

BIBLIOGRAPHIE

1. PETCH MC, on behalf of the Task Force. Driving and heart disease. *Eur Heart J*, 1998;19:1165-1177.
2. BANNING AS, NG GA. Driving and arrhythmia: a review of scientific basis for international guidelines. *Eur Heart J*, 2013;34:236-243.
3. SOLOMON SD, ZELENKOFKSKE S, McMURRAY JVV *et al*. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*, 2005;352:2581-2588.
4. AKIYAMA T, POWELL JL, MITCHELL LB *et al*. Resumption of driving after life-threatening ventricular tachyarrhythmia. *N Engl J Med*, 2001;345:391-397.
5. ALBERT CM, ROSENTHAL L, CALKINS H *et al*. Driving and implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular arrhythmias results from the TOVA study. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:2233-2240.
6. ALGHREN E, LUNDQVIST A, NORDLUND A *et al*. Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surgery*, 2003;23:334-340.
7. Arrêté du 16 décembre 2017 modifiant l'arrêté du 21 décembre 2005 modifié fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée.
8. VIJGEN J. New Standards for Driving and Cardiovascular Diseases, 2013. A report of the European Working Group on Driving and Cardiovascular Disease. Accessible à https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/behavior/driving_and_cardiovascular_disease_final.pdf
9. VIJGEN J, BOTTO G, CAMM J *et al*. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter defibrillators. *Europace*, 2009;11:1097-1107.

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

I Revues générales

Place des anticoagulants oraux directs dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

RÉSUMÉ : Alors que la physiopathologie prothrombogène de l'athérosclérose suggérait un net bénéfice des associations antithrombotiques chez le sujet artériopathe, les données des différentes études menées jusqu'à présent ont formellement souligné le risque hémorragique accru des antivitamines K (AVK) au long cours dans cette indication.

La découverte des anticoagulants oraux directs (AOD) a représenté une avancée majeure dans le domaine des antithrombotiques. Au moins aussi efficaces que les AVK et responsables de moins d'hémorragies majeures, les AOD sont aujourd'hui le traitement de première intention dans la maladie thromboembolique veineuse et la fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les résultats de l'étude COMPASS donnent un nouvel élan à la prévention secondaire des sujets artériopathes et ouvrent de nouvelles voies d'amélioration de leur pronostic général et local.



I. DÉSORMAIS^{1,2}, V. ABOYANS^{1,3}

¹ Faculté de médecine, Inserm U1094, LIMOGES.

² Service de Chirurgie Thoracique et Vasculaire ; Médecine vasculaire, CHU de LIMOGES.

³ Service de Cardiologie, CHU de LIMOGES.

La principale étiologie de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est l'athérosclérose, un processus systémique intéressant les lits artériels dans leur ensemble. De ce fait, l'AOMI est non seulement une atteinte vasculaire locale mais aussi le marqueur d'une affection générale. Au-delà du risque local d'amputation ou de revascularisation, les sujets porteurs d'une AOMI (symptomatique ou non) présentent un risque cardiovasculaire (CV) accru (infarctus du myocarde [IDM], accident vasculaire cérébral [AVC]) [1].

La présence d'un index de pression systolique (IPS) $\leq 0,9$ chez un patient double le risque de morbi-mortalité CV à 10 ans [2]. Cette double atteinte, locale et générale, de l'AOMI est prise en compte dans la définition des stratégies thérapeutiques et justifient le volet de prévention cardiovasculaire générale dans la prise en charge des sujets AOMI, en complé-

ment de la thérapeutique locale dédiée à améliorer la perfusion du membre [3].

La prise en charge globale CV a pour but d'éviter la progression et la complication de l'affection athéromateuse au niveau des autres territoires vasculaires, en particulier cardiaque et cérébral, et fait appel à des mesures physiques, au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires ainsi qu'à des thérapeutiques médicamenteuses.

L'athérosclérose est définie par une association variable de remaniements et des modifications de l'endothélium et de la média. Celles-ci provoquent une surexpression des molécules d'adhésion, des chémokines, des facteurs de croissance, de matrice extracellulaire (collagènes, fibronectine) responsables de la fibrose, de la sténose et de la rétention des lipides dans la plaque. Parallèlement, le processus d'athérosclérose est respon-

sable d'une surexpression des métalloprotéases entraînant le remodelage et la fragilisation de la plaque, et d'une surexpression des protéines de l'hémostase (FT, PAI-1) générant un effet prothrombotique. Les lésions d'athérosclérose finissent par aboutir à des complications thromboemboliques (thrombose sur plaque, rupture ou ulcération, embolies distales d'agrégats plaquettaires) responsables de la morbi-mortalité cardiovasculaire [4].

Dans cette logique, le traitement anti-thrombotique (antiplaquettaire et anticoagulant) a conquis une place importante dans les pathologies cardiovasculaires et tout particulièrement dans la maladie coronaire.

Les antiplaquettaires dans l'AOMI

L'effet des antiplaquettaires dans le traitement de l'AOMI a été évalué en termes de bénéfice local et aussi général. Concernant le pronostic local, le traitement antiplaquettaire s'est avéré être associé à une diminution de 30 % du risque d'occlusion artérielle à 19 mois ainsi qu'à une diminution du nombre d'hospitalisations pour revascularisation (18 % vs 22 %) [5]. Au-delà, le traitement antiplaquettaire a aussi démontré son efficacité globale dans la réduction d'environ 25 % des événements cardiovasculaires chez les sujets présentant une AOMI symptomatique [6]. C'est pourquoi les principales recommandations comme celles de l'ESC soutiennent le recours aux antiplaquettaires (aspirine ou notamment clopidogrel) dans cette indication [3].

Cependant, malgré le recours à ce traitement, un risque thrombotique résiduel persiste. À titre d'illustration, dans l'essai EUCLID [7] comparant le clopidogrel au ticagrélor : les patients atteints d'AOMI ont présenté un taux d'événements CV fatals ou non fatals d'environ 10,7 % à 30 mois, et ce malgré un taux satisfaisant

de recours aux thérapeutiques préventives telles que les statines. Ainsi, il reste encore une marge de bénéfice potentielle si l'on peut intensifier le traitement anti-thrombotique sans excéder le risque hémorragique.

La bithérapie associant le clopidogrel et l'aspirine vs l'aspirine seule a été évaluée dans l'étude CHARISMA [8]. L'étude concernait des sujets présentant une maladie coronaire documentée et/ou une affection cérébrovasculaire documentée et/ou une AOMI patente

et/ou 2 facteurs de risque majeurs ou 1 facteur mineur et 1 facteur majeur ou 3 facteurs mineurs. Alors que la différence en termes d'événement cardiovasculaire n'était pas significative concernant la population générale de l'étude, chez les sujets porteurs d'une maladie cardiovasculaire documentée, le duo aspirine + clopidogrel avait démontré une réduction de 12,5 % du risque relatif d'IDM, d'AVC et de mortalité cardiovasculaire sans augmentation du risque d'hémorragie sévère comparativement à l'aspirine seule.

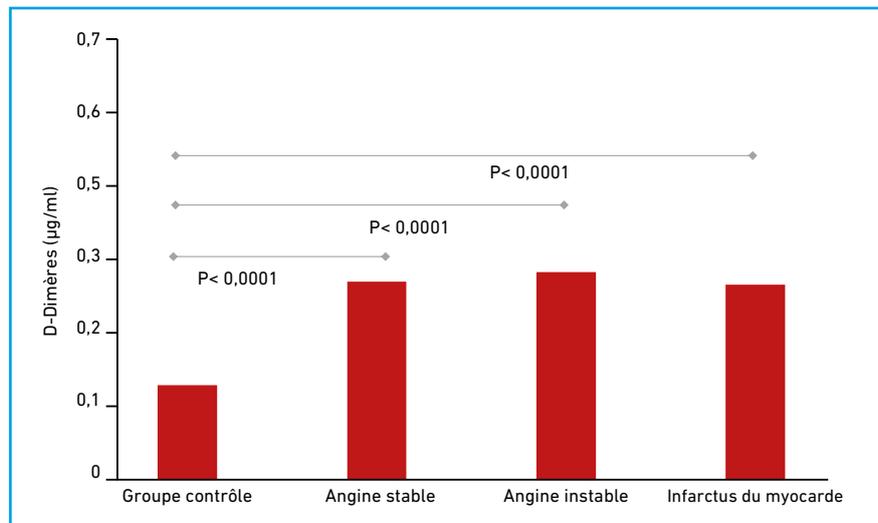


Fig. 1 : Taux de D-dimères aux différents stades de la pathologie athéromateuse coronaire. Adaptée de [9].

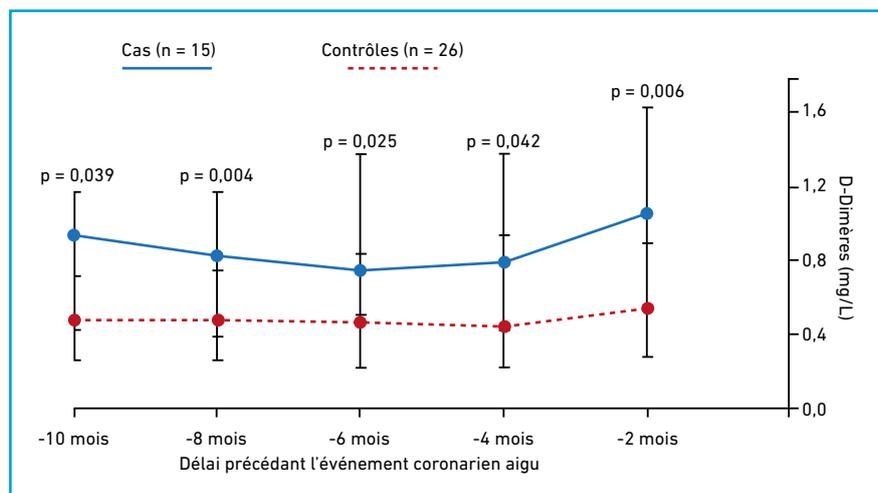


Fig. 2 : Comparaison des taux de D-dimères chez 2 groupes d'artériopathes stables, en bleu ceux présentant par la suite des événements CV et en rouge ceux n'ayant pas d'événements durant la période de suivi. Adaptée de [11].

I Revues générales

Dans le sous-groupe très limité des patients ayant une AOMI, une analyse *post hoc* montrait que l'association aspirine + clopidogrel réduisait la survenue du critère primaire combiné de 15 %, ce qui n'atteignait pas la significativité. Cette diminution se faisait au prix d'une augmentation des hémorragies mineures.

Au-delà de l'activation plaquettaire, l'atteinte artérielle athéromateuse s'accompagne d'une augmentation de la formation et de la dégradation de fibrine. Celle-ci est présente autant à la phase aiguë de la pathologie athéromateuse que lors de la phase chronique dite "stable" (**fig. 1**) [9] et le taux de D-dimères, produits de dégradation de la fibrine, semble avoir une valeur prédictive de survenue d'événement aigu dans le futur (**fig. 2**) [10, 11] avec une augmentation progressive des taux de D-dimères en amont de l'événement.

■ Les AVK dans l'AOMI

Ces données ont ravivé l'hypothèse du bénéfice d'un traitement antithrombotique plus agressif. En ce sens, le traitement anticoagulant par AVK à plus forte dose (INR: 3-4,5) en monothérapie chez les sujets revascularisés comparé au traitement antiplaquettaire [12] s'est avéré un échec en termes de risque hémorragique encouru. L'idée du renforcement du traitement antithrombotique usuel par une association anticoagulant + antiplaquettaire a fait son chemin.

Le premier traitement anticoagulant étudié dans l'AOMI, la warfarine (avec un INR > 2) en association avec un antiplaquettaire (aspirine/clopidogrel/ticagrélor) n'a pas démontré une efficacité supérieure à la monothérapie antiplaquettaire dans la prévention des événements CV (RR: 0,91; IC 95 % : 0,74-1,12) [13]. Cette bithérapie provoquait, parallèlement, une augmentation du risque hémorragique: hémorragie majeure (RR: 3,41; IC 95 % : 1,84-6,34) ou

mineure (RR: 2,82; IC 95 % : 1,43-5,58). Ces mêmes résultats ont été retrouvés chez les sujets AOMI revascularisés (1) avec l'association warfarine taux INR dit "classique" (2-3) [14] ou taux INR plus faible (1,4-2,8) [15].

De même, le traitement anticoagulant par héparine ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dose curative, accompagné d'une augmentation du risque hémorragique, n'a pas démontré une efficacité de prévention des événements CV supérieure à celle des antiplaquettaires [16].

■ AOD: nouvelles perspectives

L'idée abandonnée de l'utilisation des anticoagulants dans la prévention secondaire chez les sujets avec une pathologie athérosclérotique a été ravivée avec la découverte et l'utilisation des AOD (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) dans la prévention des AVC chez les sujets en fibrillation auriculaire (FA) ou comme traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Au-delà de leur rôle dans la cascade de la coagulation, le facteur Xa et la thrombine sont des importants modulateurs de signalisation cellulaire *via* le récepteur PAR (*Protease-activated receptor*). Cet effet pro-inflammatoire au niveau de la paroi artérielle a été démontré comme étant contributif au processus d'athérosclérose [17].

L'endothélium, les plaquettes, les cytokines et chémokines pro-inflammatoires et les sérines protéases (facteur tissulaire, facteur Xa, thrombine), *via* l'activation des PAR, ont un rôle majeur dans l'inflammation et la migration leucocytaire qui aboutit à l'athérosclérose [18].

Les études précliniques ont démontré l'effet bénéfique et protecteur des inhibiteurs directs du facteur Xa et de la thrombine sur l'évolution de la plaque

d'athérome [19, 20]. Chez les souris déficientes en apolipoprotéine E, l'inhibition directe de la thrombine a un effet freinateur, voire réducteur, sur la formation et la croissance de la plaque d'athérome [20]. Parallèlement, l'inhibition directe du facteur Xa réduit le taux des sténoses post-angioplastie sur artères athéromateuses chez les lapins [21]. Ces résultats sont actuellement en cours d'évaluation clinique en termes de prévention de la dysfonction endothéliale et de progression de l'athérosclérose chez les sujets en FA [22].

En complément de cet effet "anti-athéromateux" encore hypothétique, les avantages des AOD comparés à la warfarine sont non seulement la facilité d'usage due à la pharmacodynamie plus simple, sans la nécessité du monitoring au long cours, mais aussi, à efficacité égale, le moindre risque d'hémorragies majeures, en particulier d'hémorragies intracrâniennes [23].

L'indication dans la pathologie athéromateuse a été justifiée par les bénéfices observés dans l'étude ATLAS ACS-TIMI 51 avec l'association à faible dose rivaroxaban + bithérapie antiplaquettaire chez les sujets présentant un syndrome coronarien aigu.

>>> À ce jour, une étude randomisée de phase III a étudié le rivaroxaban à faible dose chez les sujets ayant une AOMI: l'étude COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies*). Ayant inclus plus de 27 000 patients avec une pathologie athérosclérotique avérée (maladie coronaire ou artériopathie périphérique), l'étude COMPASS a comparé le rivaroxaban à faible dose (2,5 mg × 2 associé à l'aspirine, ou 5 mg × 2 seul) à l'aspirine seule dans la réduction des événements cardiovasculaires. Sur la totalité des sujets inclus, 7 470 présentaient une atteinte athéromateuse périphérique (carotidienne ou AOMI), dont 6 048 symptomatiques. L'essai a été prématurément arrêté après un suivi

moyen de 21 mois suite à la réduction significative (de 24 %) du critère de jugement principal (décès CV, accidents coronaires et cérébraux) (**fig. 3**), au prix d'un excès d'accidents hémorragiques (+0,7 % par an) non fatals [24].

Le bénéfice net (**tableau I**) incluant le critère principal et les hémorragies majeures est significativement en faveur de la bithérapie (RR = 0,79), comme en témoigne la réduction significative de la mortalité (-0,4 % par an).

Parallèlement, l'association rivaroxaban-aspirine a apporté un bénéfice net concernant le pronostic local des sujets AOMI autant en termes de survenue d'événements majeurs que d'amputation (**tableau II**). Aucun résultat probant n'a été obtenu avec le rivaroxaban seul (du moins dans la courte période de l'étude), ce qui souligne l'intérêt de l'association antithrombotique.

Ces dernières années, un nombre croissant d'études négatives nous avait fait perdre l'espoir d'une amélioration du pronostic des sujets artériopathes. L'étude COMPASS avec le bénéfice net de l'association anticoagulant "minidose" + antiplaquettaire (rivaroxaban 2,5 mg x 2/j + aspirine 100 mg) dans la réduction du risque de décès, d'IDM ou d'AVC ainsi que du risque local, sans risque accru d'hémorragie fatale ou intracrânienne, ouvre la possibilité d'une meilleure thérapeutique des sujets AOMI.

Dans la suite logique de ces résultats, des études sont en cours afin d'analyser l'efficacité des AOD chez les sujets AOMI revascularisés.

>>> Dans l'étude ePAD, 203 sujets ayant bénéficié d'une procédure endovasculaire pour des lésions fémoro-poplitées [25] ont été randomisés en 2 groupes :
 – l'un ayant de l'endoxaban 60 mg + aspirine pendant 3 mois suivi d'aspirine 100 mg seule ;
 – l'autre sous clopidogrel avec dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg associée à l'aspirine 100 mg durant 3 mois, suivie d'aspirine seule.

Les critères primaires de sécurité et d'efficacité sont respectivement le saignement selon les critères ISTH et le taux d'occlusion ou resténose des zones revascularisées. Les résultats préliminaires à 6 mois ne montrent aucune différence entre les 2 groupes, tant sur le plan de la sécurité que de l'efficacité [26].

>>> Au même titre, l'étude VOYAGER analyse l'efficacité du rivaroxaban

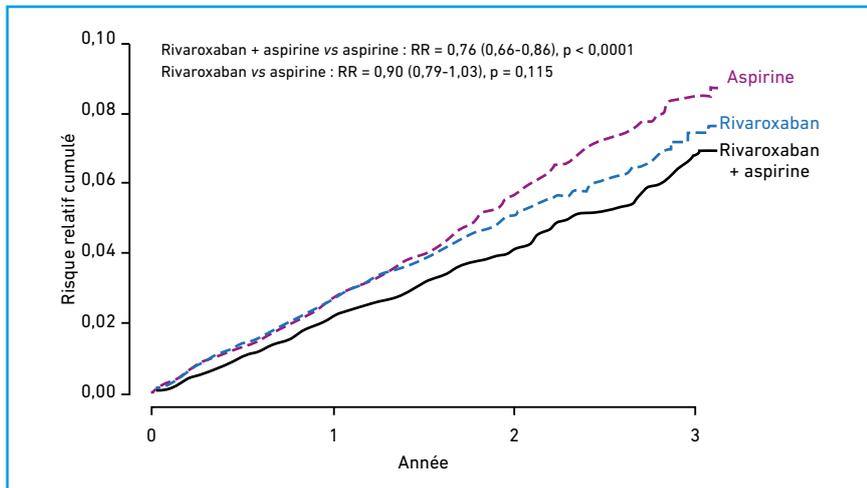


Fig. 3 : Incidence cumulative du critère de jugement principal (décès CV, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez les sujets ayant une artériopathie périphérique – étude COMPASS. Adaptée de [24].

	Rivaroxaban + aspirine n = 9,152		Aspirine n = 9,126		Rivaroxaban + aspirine vs aspirine		
	n	%	n	%	RR	IC 95 %	p
Critère de jugement principal + hémorragies majeures	426	4,7	529	5,8	0,80	0,70-0,91	0,0005

Tableau I : Bénéfice net de l'association rivaroxaban + aspirine chez les sujets ayant une artériopathie périphérique – étude COMPASS. Adaptée de [24].

	R + A n = 2,492		A n = 2,504		R + A vs aspirine	
	n (%)	n (%)	n (%)	RR (IC 95 %)	p	
Événements majeurs ¹	30 (1,2)	56 (2,2)	56 (2,2)	0,54 (0,35-0,84)	< 0,005	
Amputation majeure	5 (0,2)	17 (0,7)	17 (0,7)	0,30 (0,11-0,80)	0,01	
Événements majeurs ¹ + amputation majeure	32 (1,3)	60 (2,4)	60 (2,4)	0,54 (0,35-0,82)	0,004	

A : aspirine ; R : rivaroxaban.

¹ Événements majeurs : ischémie aiguë, ischémie critique, amputation.

Tableau II : Pronostic local des sujets AOMI dans l'étude COMPASS. Adaptée de [24].

I Revues générales

2,5 mg x 2 en association avec l'aspirine vs l'aspirine seule chez près de 6 500 sujets après une revascularisation infra-inguinale. Les résultats sont attendus en 2019.

La bithérapie antithrombotique (antiplaquettaire-anticoagulant) initialement étudiée sans succès dans la pathologie athérosclérotique et formellement contre-indiquée dans nos pratiques semble enfin avoir retrouvé le duo efficace. Il restera à affiner les résultats existants ou à venir pour optimiser le rapport bénéfice/risque chez les patients artériopathes.

BIBLIOGRAPHIE

1. CRIQUI MH, ABOYANS V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*, 2015;116:1509-1526.
2. FOWKES FG, MURRAY GD, BUTCHER I *et al*. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 2008;300:197-208.
3. ABOYANS V, RICCO JB, BARTELINK MEL *et al*. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVs). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018;71:111.
4. DAVIES MJ, SLATER TF. Studies on the photolytic breakdown of hydroperoxides and peroxidized fatty acids by using electron spin resonance spectroscopy. Spin trapping of alkoxyl and peroxy radicals in organic solvents. *Biochem J*, 1986;240:789-795.
5. BAIGENT C, BLACKWELL L, COLLINS R *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009;373:1849-1860.
6. BAIGENT C, SUDLOW C, COLLINS R *et al*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002;324:71-86.
7. HIATT WR, FOWKES FG, HEIZER G *et al*. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:32-40.

POINTS FORTS

- Le processus d'athérosclérose est responsable d'un effet prothrombotique. Au-delà de l'activation plaquettaire, l'atteinte artérielle athéromateuse s'accompagne d'une augmentation de la formation et de la dégradation de fibrine.
- L'effet des antiplaquettaires dans le traitement de l'AOMI a fait ses preuves en termes de bénéfice local et aussi général. Toutefois, un risque thrombotique résiduel persiste.
- Le renforcement du traitement antithrombotique usuel par une association anticoagulant + antiplaquettaire n'a pas démontré une efficacité supérieure à la monothérapie antiplaquettaire dans la prévention des événements CV. Parallèlement, il est responsable d'une augmentation du risque hémorragique.
- L'idée abandonnée de l'utilisation des anticoagulants dans la prévention secondaire chez les sujets ayant une pathologie athérosclérotique a été ravivée avec la découverte et l'utilisation des AOD dans la prévention des AVC chez les sujets en FA ou comme traitement de la MTEV.
- L'étude COMPASS avec le bénéfice net de l'association anticoagulant "minidose" + antiplaquettaire dans la réduction du risque de décès, d'IDM ou d'AVC ainsi que du risque local, sans risque accru d'hémorragie fatale ou intracrânienne, ouvre la perspective d'une meilleure thérapeutique des sujets AOMI.

8. BERGER JS, BHATT DL, STEG PG *et al*. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*, 2011;162:98-105.
9. PAWLUS J, HOLUB M, KOZUCH M *et al*. Serum myeloperoxidase levels and platelet activation parameters as diagnostic and prognostic markers in the course of coronary disease. *Int J Lab Hematol*, 2010;32:320-328.
10. MENOWN IB, MATHEW TP, GRACEY HM *et al*. Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I (PREDICT) Study. *Am Heart J*, 2003; 145:986-992.
11. McDERMOTT MM, LIU K, GREEN D *et al*. Changes in D-dimer and inflammatory biomarkers before ischemic events in patients with peripheral artery disease: The BRAVO Study. *Vasc Med*, 2016;21:12-20.
12. ANAND SS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet*, 2000;355:346-351.
13. ANAND S, YUSUF S, XIE C *et al*. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*, 2007;357:217-227.
14. SARAC TP, HUBER TS, BACK MR *et al*. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg*, 1998;28:446-457.
15. JOHNSON WC, WILLIFORD WO, CORSON JD *et al*. Hemorrhagic complications during long-term postoperative warfarin administration in patients undergoing lower extremity arterial bypass surgery. *Vascular*, 2004;12:362-368.
16. COSMI B, CONTI E, COCCHERI S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants)

- for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;CD001999.
17. BORISSOFF JI, SPRONK HM, TEN CATE H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011;364:1746-1760.
 18. ESMON CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost*, 2014;111:625-633.
 19. LEE IO, KRATZ MT, SCHIRMER SH *et al.* The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012;343:253-257.
 20. BORISSOFF JI, OTTEN JJ, HEENEMAN S *et al.* Genetic and pharmacological modifications of thrombin formation in apolipoprotein e-deficient mice determine atherosclerosis severity and atherothrombosis onset in a neutrophil-dependent manner. *PLoS One*, 2013;8:e55784.
 21. RAGOSTA M, GIMPLE LW, GERTZ SD *et al.* Specific factor Xa inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation*, 1994; 89:1262-1271.
 22. JIN-BAE K, HYUN JJ, JUNG MYUNG L *et al.* Evaluation of the vascular protective effects of new oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation (PREFER-AF): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2016;17:422.
 23. CHAI-ADISAKSOPHA C, CROWTHER M, ISAYAMA T *et al.* The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2014;124:2450-2458.
 24. ANAND SS, BOSCH J, EIKELBOOM JW *et al.* COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017 Nov 10. pii: S0140-6736(17)32409-1.
 25. TANGELDER MJ, NWACHUKU CE, JAFF M *et al.* A review of antithrombotic therapy and the rationale and design of the randomized edoxaban in patients with peripheral artery disease (ePAD) trial adding edoxaban or clopidogrel to aspirin after femoropopliteal endovascular intervention. *J Endovasc Ther*, 2015;22:261-268.
 26. MOLL F, BAUMGARTNER I, JAFF M *et al.* Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patients With Peripheral Artery Disease: Results of the ePAD Trial. *J Endovasc Ther*, 2018;25:158-168.

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

www.realites-cardiologiques.com

Se connecter | S'inscrire gratuitement à la version en ligne

réalités de **CARDIOLOGIQUES**

ABONNEZ-VOUS et recevez la revue chez vous

FRUILLETON LA REVUE

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES FORMATION CONGRÈS PASSERELLES PATRIMOINE REVUE DE PRESSE

Lésions coronaires pluritrunculaires : faut-il tout revasculariser à la phase aiguë ?
Par M. Zeitoun
REVUES GÉNÉRALES

REVUES GÉNÉRALES
Qui faut-il fibriller à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ?

Vestibulaires
Les nouvelles recommandations de la Société Française de Cardiologie sur les tests d'effort

+ riche + interactif + proche de vous



RESITUNE®
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Le cœur a ses raisons
que la raison approuve !

75 mg



Le seul comprimé d'aspirine en 75 mg^{(1)*}

100 mg



♥ **GALÉNIQUE EN FORME DE CŒUR**
conçue pour faciliter l'observance, la mémorisation et l'appropriation du traitement

♥ **COMPRIMÉ DE PETITE TAILLE**
facilite la prise

♥ **GASTRO-RÉSISTANT**
prévient les effets irritants sur l'intestin⁽¹⁾. Néanmoins, la tolérance gastro-intestinale de Résitune® n'a pas été démontrée formellement par des études cliniques⁽²⁾

♥ **CONDITIONNEMENT DE 30 ET 90 COMPRIMÉS**
permet l'utilisation d'un pilulier

byagency

INDICATIONS CHEZ L'ADULTE⁽¹⁾ :

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux
Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable
Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë
Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal
Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE⁽²⁾ :

Prévention secondaire en dehors de la prise en charge de la phase aiguë du fait de sa formulation gastro-résistante induisant une libération différée de l'aspirine

Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.

(1) Mentions légales Résitune® * AMM à la date du 28/04/2015

(2) Avis de la Commission de la Transparence Résitune®, 4 novembre 2015



Pour plus d'information, reportez-vous au Résumé de Caractéristiques du Produit, ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur www.ansm.sante.fr et sur www.has-sante.fr)

Pour accéder aux mentions légales du médicament, suivez ce lien : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, ou flashez ce code

