

réalités

n° 347

CARDIOLOGIQUES

Le dossier :
Cœur et thyroïde



Le billet du mois de F. Diévert

**Hyponatrémie, physiopathologie
et risques dans l'insuffisance cardiaque**

**Les dernières avancées thérapeutiques dans l'hypertension
pulmonaire chronique postembolique**

Peut-on faire de la télésurveillance en pratique libérale ?

Le sevrage tabagique est-il réalisable par le cardiologue de ville ?

www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

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 R.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. Loisan, 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. Brebilla-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. Massouire,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

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, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance, A. Gulphe

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire: 0122 T 81117
ISSN: 1145-1955
Dépôt légal: 3^e trimestre 2019

Sommaire

Septembre 2019

n° 347



BILLET DU MOIS

- 3** Sur l'homéopathie...
F. Diévert

LE DOSSIER

Cœur et thyroïde

- 11** Éditorial
M. Klein
- 14** Cœur et hypothyroïdie
L. Demarquet
- 18** Cœur et hyperthyroïdie
B. Goichot
- 24** Amiodarone
et pathologies thyroïdiennes
S. Maqdasy, I. Tauveron

- 31** En pratique, on retiendra

REVUES GÉNÉRALES

- 32** Le sevrage tabagique est-il réalisable
par le cardiologue de ville?
O. Stora
- 41** Peut-on faire de la télésurveillance
en pratique libérale?
F. Zores

- 45** Les dernières avancées
thérapeutiques dans l'hypertension
pulmonaire chronique postembolique
P. de Groote

- 51** Hyponatrémie, physiopathologie
et risques dans l'insuffisance
cardiaque
F. Bauer, O. Raitière

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 54** Comment analyser le "tableau 1"
des caractéristiques initiales
de la population d'une étude?
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 40.

Image de couverture:
©Katernyna Kon@shutterstock.com

Billet du mois

Sur l'homéopathie...

*Une idée fausse est un fait vrai,
les croyances forgent les opinions et donc la réalité du débat.*
~ Jean-Christophe Cambadélis, in « Chroniques d'une débâcle 2012-2017 »,
L'Archipel, 2017, p. 61.



F. DIÉVERT
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Le 10 juillet 2019, un communiqué de presse du ministère des Solidarités et de la Santé annonçait que, conformément à ses engagements, la ministre de la Santé, Madame Agnès Buzyn, suivrait les conclusions de la Commission de la transparence (CT) rendues le 26 juin 2019, qui donnaient un avis défavorable au maintien de la prise en charge par l'Assurance Maladie des médicaments homéopathiques.

Cette annonce fut concrétisée par deux décrets publiés au *Journal officiel* (JO) du 31 août 2019. Le premier précise que la décision prise s'appuie sur l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) indiquant que les spécialités homéopathiques "*n'ont pas une efficacité thérapeutique supérieure au placebo ou à un comparateur actif*", qu'elles ne permettent pas, dans le cadre d'une stratégie thérapeutique, de réduire la consommation d'autres médicaments et que l'efficacité thérapeutique des préparations magistrales homéopathiques "*n'est pas davantage établie*" que celle des médicaments homéopathiques et ainsi qu'elles ne peuvent, à ce titre, être prises en charge par la solidarité nationale. Le second décret modifie les conditions de remboursement des spécialités et des préparations homéopathiques.

Le taux de prise en charge des médicaments homéopathiques sera maintenu à 30 % jusqu'au 31 décembre 2019, et à 80 % pour les affiliés au régime d'Alsace-Moselle. Il passera, dès le lendemain, à 15 % pour n'être plus pris en charge à partir du 1^{er} janvier 2021. D'ici là, certaines mutuelles de santé (d'emblée, ou par le biais d'options spécifiques) continueront à rembourser la part complémentaire. Après le 1^{er} janvier 2021, nul ne sait ce que sera la décision des mutuelles de santé vis-à-vis de la prise en charge des médicaments homéopathiques. Il est possible que certaines complémentaires continuent à rembourser les médicaments homéopathiques dans le cadre de "paniers de soins complémentaires", produits d'appel de clientèle, ces paniers couvrant entre 65 et 150 € par an de médicaments non remboursables.

La décision du déremboursement est un nouvel élément dans la controverse suscitée par l'homéopathie. Dès sa théorisation, le sujet des médicaments homéopathiques fit polémique, certains ne reconnaissant même pas aux granules homéopathiques le qualificatif de médicament. Quelques faits illustrent cette controverse. Ainsi, le créateur de l'homéopathie, Samuel Hahnemann (1755-1843), fut attaqué par ses confrères et par les pharmaciens en 1820 et jugé coupable d'exercice illégal de la pharmacie par la Cour de justice de Leipzig (puisque'il fabriquait lui-même ses granules). Ainsi, alors que depuis 1803 seuls les pharmaciens étaient habilités à vendre des médicaments et donc des produits homéopathiques, dans la 2^e moitié du XIX^e siècle, les médecins homéopathes français se mirent à fabriquer eux-mêmes leurs médicaments, dans l'illégalité donc. Et ceci, parce que de nombreux pharmaciens étaient hostiles à l'homéopathie et que la préparation de ces granules nécessite de longues opérations.

Billet du mois

Et il existe aussi des débats dans le sein de la pratique homéopathique. Ainsi, parmi les homéopathes, il y a une division entre les disciples d'Hahnemann, qualifiés d'unicistes car ils ne prescrivent qu'un seul remède à la fois (selon le principe d'Hahnemann : on ne doit employer qu'un seul remède à la fois qui doit être dilué et dynamisé) et les pluralistes, qui utilisent plusieurs remèdes en simultané ou en alterné. Sans parler de la lutte entre les partisans des dilutions hahnemanniennes et ceux des dilutions korsakoviennes.

L'actualité récente de l'homéopathie n'a pas changé, reposant toujours sur une vive controverse qui a conduit depuis quelques mois à un nombre incommensurable d'écrits et de débats. Ce billet s'appuiera sur quelques-uns de ces écrits, qu'il n'est pas possible de citer tous. Notre objectif ici est de rendre compte de ce qui semble être une évolution logique de la prise en charge d'un médicament – ou, pour certains, d'un prétendu médicament – par la solidarité nationale, en d'autres termes, de juger en quoi les modalités de remboursement par la solidarité nationale rendaient inéluctable, tôt ou tard, le déremboursement des médicaments homéopathiques.

Médicament très dilué ou autre principe ? Et dans ce cas, médicament ?

1. Définition du médicament

Selon le Code de la santé publique, la définition réglementaire du médicament est la suivante : *“On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions*

physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique...”

Il est donc reconnu que le médicament à usage thérapeutique tire ses effets de l'existence d'au moins un principe actif, c'est-à-dire une substance responsable de l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Le qualificatif de médicament est ainsi refusé aux granules homéopathiques par ses contempteurs par le fait que les très hautes dilutions dont ils font l'objet rendent compte d'une quasi-absence de principe actif, et par le fait que le bien-fondé des granules homéopathiques repose sur une théorie non démontrée et au support scientifique non validé.

Enfin, dans la définition proposée, le deuxième aspect à prendre en compte est l'expression *“possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines”*. Or, la démonstration des propriétés curatives ou préventives d'un principe actif, son efficacité spécifique, ne peut, aujourd'hui, être obtenue que par une méthode particulière : l'essai thérapeutique contrôlé.

On peut donc conclure de la définition du médicament que, pour accéder à un tel statut, le granule homéopathique devrait tout à la fois contenir un principe actif à dose “pharmacologique” et avoir démontré, selon les critères scientifiques admis comme probants, qu'il possède des propriétés curatives ou préventives.

2. Le médicament homéopathique

La vie et les théories de Samuel Hahnemann, le concepteur de l'homéopathie comme méthode thérapeutique, ont fait l'objet de plusieurs biographies et de certaines d'articles, et nous disposons aussi de quelques articles et livres qu'il a publiés. Ces éléments permettent de comprendre sa démarche. Dans ce contexte, il est à noter que, pour certains auteurs, le fait qu'Hahnemann ait fait partie de la fraternité de la Rose-Croix pourrait

expliquer son approche intellectuelle de la maladie. La Rose-Croix est un ordre secret qui aurait été fondé au xv^e siècle et que certains qualifient de secte. Pour ces mêmes auteurs, en symbiose avec la pensée rosicrucienne qui envisage qu'il existe une force vitale immatérielle, la dynamis, présidant à l'harmonie et à la santé des êtres vivants quand elle n'est pas perturbée, Hahnemann n'aurait fait que construire un système de prétendues lois naturelles qu'il appelait ses théories de “lois de la nature”.

L'homéopathie repose sur 4 principes théorisés par Hahnemann : similitude, infinitésimalité (ou principe de haute dilution), dynamisation et individualisation. Comme il l'écrit, Hahnemann croyait que les maladies avaient pour origine des *“agents perturbateurs à la force vitale”*. Pour lui, les maladies devaient être regroupées en des catégories simples de symptômes similaires. Une substance qui produit les mêmes symptômes qu'une maladie, si elle est utilisée de façon très diluée, pourrait donc guérir la maladie qui lui ressemble (principe de similitude ou des semblables). Il évalua donc diverses substances et, si les symptômes que leur ingestion induisait étaient semblables à ceux d'une certaine maladie, cette substance pouvait en devenir le traitement, et ce en la diluant de façon exponentielle pour éviter que cette substance ne reproduise ces symptômes. Il s'agit donc d'un modèle purement théorique où l'on constate que la maladie, selon Hahnemann, guérirait en prenant en compte ses effets et non pas sa cause... Comment prendre en compte ce paradoxe ? En élaborant une théorie comprenant 3 autres principes : la haute dilution, la dynamisation et la personnalisation.

Le principe de dilution consiste à prendre la substance aux vertus thérapeutiques supposées selon le principe de similitude et à la diluer 100 fois (1 CH), puis à nouveau 100 fois (2 CH), et ce parfois jusqu'à 30 fois 100 fois (30 CH).

Ainsi, par exemple, si l'on considère une seule goutte d'un principe actif de 0,05 mL, pour obtenir 1, 2, 3 et 4 CH, il faudrait respectivement la diluer dans 5 mL, 500 mL, 50 L et 5 000 L. Pour 5 CH il faudrait 500 000 L, soit le volume d'une piscine olympique de 25 m à 4 couloirs. De ce fait, entre la 11^e et la 12^e CH, il n'y a plus de molécules de la substance de départ dans la préparation car on a dépassé le nombre d'Avogadro (soit $6,023 \times 10^{23}$).

Si l'on analyse, avec les moyens actuels, des granules d'Arnica 30 CH, on n'y identifiera pas de substance active mais uniquement du sucre. Comment résoudre ce paradoxe d'un médicament sans principe actif dosable (aujourd'hui) ? Hahnemann semble anticiper ce problème en écrivant qu'à partir de la dilution 30 CH, *“la matière est à tel point réduite”* qu'elle présente *“une particule qui n'est plus quantifiable ; manifestation, par la dynamique de la dilution. La matière est réduite à sa substance intrinsèque et pure, et c'est là qu'elle présente tout son potentiel spirituel”*.

Le principe suivant, ou étape de la dynamisation, consiste à agiter longuement les préparations et ce, à chaque dilution, pour que *“leurs vertus soient intensifiées”*. Et alors, comme l'écrit Hahnemann, *“une force se transmet du fabricant au médicament, de façon mystérieuse...”*. Et, toujours selon Hahnemann, la dilution “dynamise” le médicament tout en lui conférant un pouvoir spirituel car les maladies ne sont que des *“dysfonctionnements de la dynamique de l'esprit humain”*. Il postulait donc que ses médicaments n'avaient pas un effet “chimique”, mais “dynamique”, et il s'agit bien d'un postulat puisqu'il semble que cette notion soit indémontrable.

Le dernier principe est la personnalisation, ou individualisation ou principe de globalité, selon lequel l'homéopathie appréhende globalement la personne (globalité physique et psychique),

approche qui se résume par une autre notion théorique, *“l'homéopathie soigne le malade et pas la maladie”*. Selon ce principe, la détermination de la pathogénésie d'une substance chez des sujets d'inégale réceptivité ainsi que l'expérimentation clinique ont permis de définir des “types sensibles” ou “terrains”, permettant de personnaliser le traitement selon les caractéristiques somatopsychiques et les tendances pathologiques du sujet (cf. Avis de la HAS, 2019). Les catégories d'Hahnemann reposaient initialement sur les 4 tempéraments décrits par Hippocrate (sanguin, flegmatique, nerveux et bilieux) mais il en ajouta plusieurs autres tels le sulfurique, le fluorique, le carbonique, pouvant alors avoir chacun sa médication propre : Sulfur, Arsenicum, Lachesis, Pulsatilla...

3. En synthèse

Le médicament homéopathique exerce une action sans principe actif identifiable, et même au-delà d'une certaine dilution sans molécule, ce qui n'est pas compatible avec les bases des sciences physico-chimiques. Pour reprendre un des multiples auteurs compulsés pour ce billet : il n'y a pas d'explication permettant de comprendre comment les propriétés de la solution pourraient se transmettre aux molécules de sucre, être stockées dans le sucre sec, puis être restituées lors de la dilution dans la salive du patient sous la langue, pour pénétrer via les muqueuses de la bouche dans l'organisme.

On pourrait penser qu'il existe aussi un paradoxe du sucre en homéopathie car, à ce sujet, Hahnemann lui-même remarquait dans un opuscule sur le traitement de la scarlatine que la prise de la préparation homéopathique avec du sucre la rendait inefficace : *“En général, il est incroyable combien ce médicament, de même que tout autre, perd de sa force lorsqu'on le fait prendre sur du sucre, par exemple, ou qu'après l'avoir instillé dans une liqueur, on ne remue pas celle-ci.”*

L'accès au remboursement de l'homéopathie en France

C'est par un décret du 12 septembre 1984, signé par Georgina Dufoix, alors ministre de la Santé, que l'homéopathie fut remboursée en France au taux de 65 %. Ce taux fut ramené à 35 % en 2003 par le ministre Jean-François Mattéi, puis à 30 % en 2011. En 1985, Georgina Dufoix indiqua vouloir que la méthode homéopathique soit mise au programme des universités, de même que l'acupuncture, et que soit créée une fondation consacrée à l'homéopathie. Ces éléments contribuèrent, dans plusieurs universités à ce qu'il y ait un enseignement de l'homéopathie – et non, nuance, un enseignement sur l'homéopathie – et à conforter l'opinion que l'homéopathie repose sur un substrat scientifique établi. Il est à noter que la majorité législative ayant changé en 1986, l'enseignement de l'homéopathie dans les universités médicales fut ajourné et n'y fut introduit qu'en 1994.

La décision de Georgina Dufoix fut vivement critiquée pour plusieurs raisons. L'une d'elles est qu'elle justifia sa décision, entre autres, par une phrase n'ayant aucun support scientifique : *“L'homéopathie est efficace, la preuve, j'en prends tous les jours et ne suis pas malade.”* Une autre raison, très paradoxale, est que Mme Dufoix demanda, dans sa conférence de presse de 1985, justifiant sa décision, que soit organisée une étude randomisée en double aveugle sur deux produits homéopathiques. En toute logique, l'évaluation des traitements aurait dû être faite avant que le remboursement ne soit accordé. Plus encore, il était possible de se demander comment enseigner et pratiquer officiellement une technique que l'on se préparait à vouloir valider.

Une des études demandées fut réalisée, la ministre ayant nommé pour cela un comité qui comportait au moins un homéopathe et un statisticien, et son résultat fut publié dans le *Lancet* en 1988 : elle ne

I Billet du mois

montra pas d'efficacité du médicament homéopathique évalué, le Raphanus (plus communément nommé radis noir) sur son critère primaire (l'accélération de la reprise du transit après chirurgie digestive). Le remboursement de l'homéopathie n'en fut pas modifié pour autant.

L'argument "rembourser d'abord, prouver ensuite" est, paradoxalement, toujours d'actualité politique. Ainsi, le 22 août 2019, un sénateur LR, Jean-François Husson, par une question écrite à Agnès Buzyn, demanda au gouvernement de surseoir à sa décision de déremboursement en attendant de nouvelles études scientifiques sur l'efficacité des médicaments homéopathiques. Or, nous le verrons plus loin, l'homéopathie a déjà été largement évaluée.

Contexte réglementaire et économique

C'est le 4 février 1959 que fut fondée la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et c'est par un décret du 5 juin 1967 que fut nommée une commission chargée de proposer la liste de spécialités pharmaceutiques remboursées aux assurés sociaux tout en fixant les conditions de ces remboursements. Il fallut ensuite attendre un arrêté du 12 décembre 1980 pour que cette commission apparaisse sous le nom de Commission de la transparence. Sa mission et sa place, comme commission de la HAS, furent réellement instituées sous le ministère de Philippe Douste-Blazy par la loi du 13 août 2004, sa mission étant d'évaluer l'utilité des nouveaux médicaments. Depuis, l'inscription ou la radiation des médicaments est arrêtée par le ministère de la Santé sur avis de la Commission de la transparence (CT).

En parallèle mais préalablement, deux évolutions administratives ont marqué le processus du remboursement du médicament par la solidarité nationale : un décret du 21 novembre 1990 dans lequel le terme d'ASMR (amélioration

du service médical rendu) apparaît pour la première fois et par lequel cet ASMR sert de critère d'admission, et un décret du 27 octobre 1999 par lequel le SMR (service médical rendu) devient le critère d'inscription.

En d'autres termes, et c'est là l'essentiel, le pouvoir politique délègue à une commission experte, la CT, dépendante de la HAS, la mission d'évaluer l'apport d'un médicament à la santé publique et d'en fixer le taux de remboursement possible par la solidarité nationale au terme d'un processus visant à établir un SMR et une ASMR. Le pouvoir politique prend théoriquement en compte l'avis de la CT, mais la loi Bertrand de 2011 donne, de fait, au ministre, toute la latitude possible dans le choix qu'il fera notamment d'accepter ou non cet avis. La loi Bertrand avait comme objectif de corriger certaines carences supposées de la CT mais contribue à déplacer les carences potentielles d'une commission experte vers celles d'un pouvoir politique.

On retiendra donc que, lorsqu'en 1984 la ministre de la Santé, Georgina Dufoix, décide d'accorder le remboursement à 65 % de l'homéopathie, la décision est prise sans évaluation scientifique préalable, donc sans référer à la procédure instituée, mais essentiellement du fait de ses convictions personnelles sur le sujet. Il s'agit donc d'un statut dérogatoire. On pourrait penser qu'en harmonisation avec des directives européennes, le statut dérogatoire des médicaments homéopathiques a été conforté par un décret du 30 janvier 1998 qui précise : *"Pour un médicament homéopathique soumis à autorisation de mise sur le marché, compte tenu de la spécificité de ce médicament, le demandeur est dispensé de produire tout ou partie des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il peut démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France que l'usage homéopathique du médicament ou des*

souches homéopathiques le composant est bien établi et présente toutes garanties d'innocuité."

Ce décret appelle deux remarques :

– la première est que les termes utilisés tels *"l'usage"*, *"est bien établi"* et *"présente toutes garanties d'innocuité"* peuvent s'interpréter par *"un médicament homéopathique peut obtenir l'AMM dès lors qu'il est largement utilisé sans alerte de sécurité"* ;

– la seconde est que, comme il n'y a pas de similitude entre AMM et remboursement, dérembourser un médicament ne signifie pas qu'il n'a pas ou plus d'AMM : ne mélangeons pas les données, le déremboursement n'annule pas ce décret et n'est pas contraire à la directive européenne source.

L'enseignement en faculté et le remboursement (dont peu savent qu'il est dérogatoire) sont des éléments qui ont probablement contribué à faire de l'homéopathie un débat particulièrement aigu en France, et ce, d'autant que la France est au premier rang des pays utilisateurs de médicaments homéopathiques. Alors que ces derniers ne représentent que 0,2 à 0,3 % du marché des médicaments dans le monde, ils représentent 10 % des ventes en pharmacie en France.

Dans son dossier de presse du 28 juin 2019, la HAS indiquait qu'en 2018, les médicaments homéopathiques admis au remboursement représentaient une dépense annuelle de 126,8 millions d'euros (M€) pour l'Assurance Maladie. Selon les chiffres de l'Assurance Maladie, en 2018, moins de 10 % de la population a eu un remboursement pour un médicament homéopathique, le montant moyen remboursé s'élevait à 2 € par mois par patient. Remboursés à hauteur de 30 %, ils représenteraient une dépense de 296 M€ pour les complémentaires de santé. Par ailleurs, une part de l'homéopathie est constituée d'automédication et le marché de l'homéopathie représentait environ 620 M€ en 2017, selon les

chiffres de la plateforme OpenHealth, qui s'appuie sur les ventes de plus de 10 700 pharmacies françaises.

Pour ceux qui ne connaissent pas l'aspect dérogatoire du remboursement de l'homéopathie, il peut être considéré qu'en accordant l'AMM aux médicaments homéopathiques, l'État se porte garant de la démonstration de leur efficacité.

C'est dans ce contexte réglementaire et économique qu'en suivant l'avis de la CT en 2019, la ministre de la Santé, Agnès Buzyn, n'a finalement fait que rendre à cette commission le rôle qui lui est dévolu, et ce, malgré une loi de 2011 ayant eu comme objet de le dévaluer et malgré le statut dérogatoire des médicaments homéopathiques.

La Commission de la transparence face à la saisine de 2019

Les méthodes de la CT ont progressivement évolué et la qualité scientifique de l'évaluation des molécules est de plus en plus analysée, les avis des diverses parties prenantes concernant le dossier d'un médicament sont écoutés et un rapport, tant des délibérations que de la méthode utilisée et des éléments retenus par cette CT, est rendu public. Ainsi, après que la HAS a été saisie par le ministère des Solidarités et de la Santé en date du 27 mars 2019 pour se prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge par l'Assurance Maladie des médicaments homéopathiques, la CT a rendu un avis dans un document de 136 pages, avis très exhaustif et dont la lecture est nécessaire. Ce document rappelle les principes sur lesquels repose l'homéopathie, indique quelles en sont les modalités de remboursement dans de nombreux pays, rend compte de l'utilisation de l'homéopathie en France et de sa perception par les patients et les médecins et, enfin, fait état de son évaluation actuelle et factuelle en prenant

comme référence les essais thérapeutiques contrôlés et les méta-analyses disponibles.

Dans ce rapport, on apprend, entre autres, que l'homéopathie n'est prise en charge par les systèmes de santé que dans très peu de pays et encore, avec des modalités restrictives, la Suisse et les États-Unis pouvant être considérés comme des cas à part sur certains aspects.

En Suisse, sur des fondements scientifiques, l'Office fédéral pour la santé publique décida de retirer l'homéopathie de la liste des services couverts par l'Assurance Maladie. Mais *“lors d'un référendum de 2009, la grande majorité de la population suisse a voté en faveur de l'intégration de la médecine complémentaire au système de santé national et un amendement a été ajouté à la Constitution dans ce sens. Depuis le 1^{er} janvier 2012, l'homéopathie est prise en charge par l'Assurance Maladie obligatoire suisse pour une durée minimale de 6 ans. Une mise à jour du rapport d'évaluation publié en 2012 a confirmé qu'il existait suffisamment de preuves de l'efficacité préclinique et clinique de l'homéopathie ainsi que de sa sécurité et de son économie par rapport aux traitements conventionnels pour être prise en charge par les organismes d'Assurance Maladie”*.

Il y a donc deux aspects dans ce texte :

- le premier est que la Suisse est un des rares pays à reconnaître une efficacité clinique à l'homéopathie ;
- le second est assez typique d'un débat où entrent en conflit la démocratie et ses principes, l'opinion et les données complexes de la science. Sur ce sujet, la lecture du livre *“Le peuple contre la démocratie”* de Yascha Mounk est vivement conseillée. L'auteur y rappelle notamment que, contre un principe de base de la démocratie (les modalités de la liberté religieuse et de culte), les Suisses ont organisé en 2007 un référendum ayant conduit à une loi ne permettant plus la construction de nouveaux minarets sur leur territoire.

Aux États-Unis, l'homéopathie a fait l'objet dans les années 1990 de 2 recours en action collective (*class action*) contre ses fabricants qui ont abouti à un accord de plusieurs millions de dollars en faveur des plaignants pour ne pas aller jusqu'au procès. Depuis le 15 novembre 2016, la Federal Trade Commission a émis un rapport obligeant les médicaments homéopathiques à se soumettre à la loi d'étiquetage des produits médicaux. Ainsi, les médicaments homéopathiques dont l'efficacité n'a pas pu être démontrée par des études scientifiques fiables doivent afficher sur leur notice : *“Il n'existe aucune preuve scientifique que ce produit est efficace ; les revendications de ce produit sont fondées sur la théorie de l'homéopathie formulée au XVIII^e siècle, qui n'est pas reconnue valide par la plupart des experts médicaux modernes.”*

L'homéopathie a déjà été largement évaluée

Plusieurs pays ont déjà utilisé les grandes bases de données médicales pour rechercher les essais thérapeutiques contrôlés et leurs méta-analyses évaluant l'efficacité de l'homéopathie et pouvant justifier une prise en charge par la solidarité nationale. En 2019, après sa saisine, la HAS a procédé de même. Elle a pu identifier 881 études cliniques publiées entre le 1^{er} janvier 2000 et le 1^{er} janvier 2019 : 364 revues systématiques et méta-analyses et 517 essais contrôlés randomisés. Après analyse de la valeur de ces publications selon des critères prédéfinis, les données retenues pour l'évaluation de l'efficacité, de la tolérance, de l'intérêt de santé publique et de la place dans la stratégie thérapeutique des médicaments homéopathiques, la CT a donné un avis défavorable au maintien de la prise en charge par l'Assurance Maladie des médicaments homéopathiques du fait : – de l'absence de gravité de certaines affections ou symptômes bénins, spontanément résolutifs pour lesquels il n'existe pas de besoin médical identifié et pour

I Billet du mois

lesquels le recours aux médicaments (dont l'homéopathie) n'est pas nécessaire ;
 – de l'absence de démonstration d'efficacité (en termes de morbidité et/ou de qualité de vie) des médicaments homéopathiques dans les affections/symptômes pour lesquels des données ont été retrouvées dans la littérature (données non significatives et/ou faiblesses méthodologiques ne permettant pas de conclure à la supériorité par rapport au placebo ou à un comparateur actif ou absence de comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents) ;
 – de l'absence de démonstration de leur intérêt sur la santé publique notamment sur leur intérêt pour réduire la consommation d'autres médicaments ;
 – de l'absence de place définie dans la stratégie thérapeutique des médicaments homéopathiques dans les affections/symptômes pour lesquels des données ont été retrouvées dans la littérature ;
 – de l'absence de données dans les autres affections/symptômes (non retrouvés dans la littérature) pour lesquels l'homéopathie est utilisée en pratique courante et donc de l'absence de place dans ces situations.

De quelques arguments contre le déremboursement

Une vive campagne de presse et une campagne politique encore plus vive ont tenté soit de s'opposer, soit de justifier ce déremboursement en mettant en avant de nombreux arguments dont quelques-uns seront repris et analysés ci-après. Comme le disait un observateur, il est à noter que dans cette campagne *“la virulence du débat exprime, à mes yeux, un enjeu idéologique. C'est une guerre de croyances et de conception du monde”*.

1. Les arguments économiques

Pour certains, convaincus ou non des bienfaits de l'homéopathie, *“les déremboursements ne reposent que sur des logiques d'intérêts économiques : n'y cherchez aucune justification médicale”*.

On peut penser que l'argument économique a été mis en avant car les modalités d'utilisation dérogatoire de l'homéopathie font envisager que cette méthode thérapeutique repose sur un support scientifique validé et donc que son déremboursement va contre ce support. Mais si, certes, il y a un enjeu économique, dès lors que la méthode de référence pour juger de l'efficacité d'un traitement est l'essai thérapeutique contrôlé, dès lors que ceux-ci ont bien été conduits et dès lors qu'ils n'ont pas démontré d'efficacité thérapeutique, la logique à la base du déremboursement est bien médicale et scientifique et non purement économique. Sinon, il serait difficile de justifier que certains traitements doivent être soumis à des évaluations rigoureuses et d'autres non.

En parallèle, certains ont fait valoir le caractère modeste de la contribution de l'Assurance Maladie (un peu plus de 0,6 % des dépenses totales) au remboursement de l'homéopathie et donc le peu d'effet qu'aura le déremboursement sur les comptes sociaux. Mais, si la contribution est modeste, il n'y aurait alors pas de logique économique.

Toujours sur le plan économique, il a été mis en avant que les patients devront maintenant payer pour être traités par homéopathie. Cet argument entretient une confusion car les consultations médicales à orientation homéopathique restent remboursées. Ensuite, si la contribution de l'Assurance Maladie est “modeste”, elle ne devrait pas grever de manière importante le budget des utilisateurs des granules homéopathiques. Toutefois, les modèles économiques sont complexes, multiparamétriques et tout argument sur le coût futur des granules homéopathiques pour leurs utilisateurs reste purement théorique. Pourraient ainsi être pris en compte comme paramètres un reste à charge potentiel d'une vingtaine d'euros par an en moyenne si les mutuelles intègrent tout ou partie du remboursement dans un panier de soins, l'augmentation d'un taux inconnu du prix des médicaments après leur déremboursement, dont une part est

certaine du fait de la hausse mécanique de la TVA (passant de 2,10 % en cas de remboursement à 10 % en son absence) et une autre inconnue mais probable par hausse des prix par les laboratoires les fabriquant et par les pharmaciens, le fait qu'il y a déjà une part d'automédication homéopathique et, enfin, le fait que certains patients vont probablement arrêter d'utiliser des granules homéopathiques.

À ce bref chapitre économique il faut ajouter un autre argument mis en avant : le déremboursement va avoir des conséquences économiques pour les laboratoires commercialisant des produits homéopathiques qui devront donc licencier des employés. Ce à quoi les contempteurs de l'homéopathie ont répondu qu'en prenant en compte, d'une part, les chiffres annoncés du nombre d'emplois menacés et, d'autre part, les chiffres du remboursement annuel de l'homéopathie par la Sécurité sociale, maintenir le remboursement de l'homéopathie sur un tel argument revient en moyenne à subventionner de 80 000 euros par an et par la Sécurité sociale chaque emploi maintenu... De quelles conséquences économiques doit-on alors parler ?

2. Les patients seront privés d'une médecine parallèle

C'est un des arguments avancés par la députée européenne, Michèle Rivasi, qui elle-même prend de l'homéopathie et juge que toutes les médecines, notamment celle qui prend en charge le patient dans sa globalité, doivent pouvoir coexister. Elle écrit ainsi le 28 juin 2019 : *“Comme nombre d'entre nous, j'utilise l'homéopathie et j'en suis satisfaite. J'y ai eu notamment recours pour mes animaux, dans ma campagne drômoise, pour une infection soignée ainsi avec succès. Mais je ne suis pas une spécialiste du sujet.”* Elle ajoute cependant : *“Aucune étude en soi n'est décisive, mais une plongée dans la littérature scientifique homéopathique existante révèle un faisceau d'indices, de signaux distincts d'une absence d'effet ou d'un effet placebo.”* Et aussi que le

déremboursement traduit “la volonté d’éradiquer une pensée et des pratiques médicales différentes”. En résumé, d’après cette députée, il ne serait pas justifiable “d’éradiquer” une médecine différente dont l’efficacité repose sur un faisceau d’indices concernant un sujet dont elle ne se juge pas spécialiste...

À son argument principal, la privation d’une médecine différente, il est possible d’opposer le fait que la médecine ayant comme objectif et ambition d’avoir un support aussi scientifique que possible, il ne peut y avoir qu’une seule médecine, celle qui consiste à essayer de prévenir et guérir les maladies en ayant apporté la preuve scientifique de tels effets. Dès lors, aucun adjectif ne devrait être utilisé pour qualifier la médecine et il ne devrait pas y avoir de place pour des expressions telles que “médecines différentes, parallèles, alternatives, naturelles, douces...”.

Sur le plan de l’efficacité constatée par cette députée sur l’infection (affection ?) d’un de ses animaux, il est certain que de nombreuses personnes sont persuadées de l’efficacité de l’homéopathie parce qu’elles ont constaté une relation temporelle entre la prise d’un traitement et une modification de l’évolution d’une maladie, ce qu’elles assimilent à un lien de causalité. Elles sont donc perturbées par le déremboursement. Ainsi, lors de l’interview de Mme Buzyn dans le journal *Le Parisien – Aujourd’hui en France* du 9 juillet 2019, la question suivante lui a été posée : “*Récemment, une sage-femme de Trappes, ville défavorisée des Yvelines, nous confiait l’utiliser [l’homéopathie] tous les jours pour calmer les douleurs post-accouchement. Faute de remboursement, elle craint que ses patientes s’en privent. Que lui répondez-vous ?* La réponse de la ministre fut “*que l’homéopathie n’est pas jugée suffisamment efficace et qu’il faudra accompagner les professionnels de santé qui en prescrivent*”.

Les problèmes de fond posés par cette question sont les suivants et, malheu-

reusement pour la ministre, la concision nécessaire à une réponse à un journaliste ne permet pas de développement tant dans les questions soulevées que dans leurs réponses possibles :

- Lorsqu’une personne est soulagée en prenant un “traitement” quel qu’il soit, comment savoir ce qui revient à un réel effet thérapeutique ou à un effet placebo ? C’est pour s’affranchir de l’effet placebo qu’a été élaborée la méthode des essais thérapeutiques contrôlés, dont les modalités pourraient heurter le bon sens puisqu’un groupe ne reçoit parfois que le placebo alors qu’il est malade. Mais l’objectif principal de cette méthode particulière est d’établir un lien de causalité entre la prise d’un traitement et l’évolution d’une maladie, ce que ne peut pas faire la simple observation ou l’expérience clinique (à ne pas confondre avec l’expérimentation clinique).

- Lorsqu’on constate ce soulagement pour soi-même ou pour ses patients, comment ne pas être convaincu qu’il y a un lien de causalité entre le traitement et l’évolution du symptôme ou de la maladie ? Comment accepter que l’on soit, soi-même, l’objet d’un effet placebo alors que l’on pense être doué de raison ? Comment prendre en compte le fait que sa “propre expérience” n’ait pas valeur probante ?

Faut-il alors, devant ces mystères apparents, avoir recours aux recettes du populisme pour résoudre un problème dénommé dissonance cognitive par les psychologues et sociologues ? Il semble hélas que oui pour certains de nos élus ayant accès aux médias et qui vont même jusqu’à faire de l’antiscience ou plutôt, jusqu’à appliquer une recette de la science qui leur est très personnelle. Ainsi, le député Paul Molac (dont nous détaillerons ci-après l’argumentation) s’exprimait récemment comme suit : “*L’argument scientifique est une vision des choses que nous contestons. Cette façon scientifique de voir les choses ne tient pas compte des*

statistiques et du ressenti des gens. La médecine n’est pas uniquement quelque chose de scientifique.”

3. L’antiscience et l’arme du populisme

La science est une méthode reposant sur l’observation systématique, l’élaboration de théories et l’évaluation de ces théories par des méthodes particulières. S’il a fallu avoir recours aux méthodes scientifiques, c’est parce que le jugement *a priori* ne rend pas compte de la réalité des choses et, notamment en médecine, ne permet pas de rendre compte de la part d’effet placebo dans l’effet d’un traitement, effet présent même lorsqu’un produit actif est prescrit. Ce que cherche à évaluer l’essai thérapeutique contrôlé, c’est dans un effet constaté ce qui revient à l’effet placebo et à un réel effet thérapeutique, et c’est ce qui justifie d’avoir recours à un groupe contrôle faisant en sorte que l’effet placebo soit identique dans le groupe qui reçoit l’intervention évaluée et dans le groupe contrôle. En cela, rien ne s’oppose à ce qu’un granule homéopathique soit évalué contre un pur granule placebo.

Dans un tel essai, la prise en charge globale du patient par le médecin à orientation homéopathique sera la même : il n’y a donc pas d’obstacle méthodologique à évaluer l’efficacité thérapeutique des granules homéopathiques puisque le seul élément qui différenciera les 2 groupes comparés sera que l’un reçoit un granule homéopathique et l’autre un granule identique mais sans jamais avoir été en contact avec un principe actif quel qu’il soit.

La science semble compliquée, voire complexe, et ses conclusions peuvent changer, la mise à l’épreuve d’une théorie peut conduire à la modifier ou la réfuter faisant qu’un concept admis à une époque ne le soit plus ultérieurement. Cela rend sa compréhension difficile par certains qui ne voudraient retenir que des résultats simples et sans nuances, ne recevoir que des “recettes” sans réfléchir à la façon de les obtenir et donc sans réfléchir à la fiabilité des méthodes utilisées. Du fait de

■ Billet du mois

l'évolution des concepts, des méthodes et des données observées, une preuve scientifique ne peut être valable qu'à un instant donné, ce qui ne justifie pas d'envisager qu'une théorie est un fait scientifique parce que la preuve de sa validité sera peut-être apportée ultérieurement.

Ce qui ne justifie pas non plus, face à cette complexité et lorsqu'on est député, de faire de l'antiscience. Ou plutôt, faire du populisme de bas étage, tel que le fit le député du Morbihan Paul Molac (chef de file des 45 signataires d'une tribune contre le déremboursement de l'homéopathie parue dans le *Journal du Dimanche*) qui, le 22 juillet 2019 sur Franceinfo, déclara : *"Nos scientifiques qui savent tout certainement et qui ont tout découvert du corps humain, je suppose, ont une parole (on reconnaîtra ici une grande antienne du populisme : le dénigrement des élites. Ici, les scientifiques). On peut la remettre en cause sur l'homéopathie, parce qu'elle est utilisée aussi sur les animaux et sur les plantes, et là on ne peut pas dire qu'il y a un effet placebo (autre antienne des populistes : l'affirmation péremptoire de pseudo-vérités. Comment sait-il, ce député, que l'effet placebo n'existe pas chez l'animal alors qu'il a été démontré, de même que chez son maître lorsqu'il administre le traitement à son animal. Ce député a recours à un argument reposant sur un bon sens a priori, mais qui, comme souvent en matière de bon sens, a été invalidé par la science et est donc une contre-vérité. Il est donc soit inculte, soit cynique). Il y a seulement un médecin généraliste dans la Haute Autorité de Santé. Le reste, ce sont des gens qui sont plus ou moins attachés à des laboratoires (encore une antienne du populisme : les "forces de l'argent" qui manipulent les institutions et ce, face au bon peuple symbolisé ici par le médecin généraliste, seul, et contre tous, comme vous et moi contre les pseudo-élites mes braves gens...). Ils ont une vision qui, à mon avis, est faussée. Ils partent du principe qu'ils n'ont pas réussi à prouver scientifiquement l'efficacité de l'homéopathie. Mais on s'aperçoit qu'il y a un certain nombre de personnes*

qui l'utilisent, qui sont guéries très rapidement (toujours la même antienne du populisme : l'appel au peuple et à son bon sens, à sa perception des faits... c'est donc bien de l'antiscience)."

C'est bien parce que de nombreuses personnes, fussent-elles députés, ne comprennent pas les principes de la science et de l'évaluation des médicaments qu'il a été nécessaire de déléguer à une agence spécifique et experte l'analyse des données d'évaluation d'un médicament. Ce qui n'empêche pas ce brave député de conclure sans se rendre compte du ridicule de ses assertions lorsqu'il fait appel aux statistiques : *"Ces scientifiques feraient bien de dire qu'ils ne connaissent pas tout du corps humain. S'ils n'ont pas compris comment marche l'homéopathie, il n'empêche que statistiquement, ça fonctionne."*

Et, le traiter de populiste n'est pas une opinion, puisqu'il le revendique quand, à la question *"Comment faire reculer le gouvernement ?"* il répond : *"Vous savez, ce qu'une majorité a fait, une autre peut le défaire. Ce qu'un gouvernement veut, les élus du peuple peuvent tout à fait dire qu'ils ne sont pas d'accord."*

■ Conclusion

Le déremboursement de l'homéopathie s'inscrit dans un mouvement inéluctable d'évaluation des médicaments, selon une méthode particulière : l'essai thérapeutique contrôlé.

Il est possible de critiquer cette méthode sur ses limites, mais elle est actuellement la méthode de référence d'évaluation car elle a pris en compte les limites encore plus grandes des autres modalités d'évaluation (notamment les modèles théoriques, l'effet placebo, l'opinion...). Il est aussi possible de s'interroger sur le fait de faire que les essais thérapeutiques contrôlés soient un des principaux éléments devant justifier la prise en charge d'un traitement par la solidarité nationale.

Mais cette interrogation ne doit alors pas seulement montrer les limites, qu'elles soient scientifiques ou philosophiques, de cette méthode et de ses implications, elle doit surtout, si elle veut avoir une portée, proposer des solutions alternatives fiables et non théoriques.

Au-delà de ces interrogations, dans un système d'expertise scientifique de l'apport d'un prétendu médicament, les éléments disponibles en 2019 sont que, d'une part, la possibilité qu'un granule homéopathique exerce un effet est une improbabilité théorique du fait de sa teneur en principe actif et des concepts sous-tendant cette action (dilution, dynamisation...) et que, d'autre part, les granules homéopathiques n'ont pas fait la preuve convaincante d'une efficacité clinique pouvant justifier leur remboursement d'après la Commission de la transparence.

Efficacité non démontrée ne veut pas dire que l'homéopathie serait inutile, mais il y a ce qui peut être mesuré scientifiquement et ce qui est ressenti subjectivement. S'il n'y a pas de preuves scientifiques de l'efficacité de l'homéopathie, il reste certain (comme face à tout effet placebo) que le vécu et le ressenti des patients utilisateurs puissent, de bonne foi, être favorables à cette méthode thérapeutique. Mais, efficacité n'est pas synonyme d'utilité. Alors, comment évaluer l'utilité ? Et surtout, l'utilité doit-elle être prise en charge par la solidarité nationale ? Et dans l'affirmative, quelle mesure utile doit être prise en charge et qu'elle autre mesure utile ne doit pas être prise en charge ? Et pour finir sur la notion d'utilité, il serait utile que certains "élus du peuple" tels qu'ils se définissent comprennent que, dans ce débat complexe, le meilleur moyen pour desservir une cause semble être le recours aux arguments populistes. Du moins espérons-le encore.

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

Le dossier – Cœur et thyroïde

Éditorial

→ M. KLEIN

Service d'Endocrinologie-Diabète-Nutrition,
CHRU de Nancy-Hôpitaux de Brabois,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

La thyroïde produit 2 hormones : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine ou T3. L'hormone produite en majorité est la T4 (80 %) tandis que la T3, qui représente 20 % de la production hormonale, est l'hormone active principale.

Les effets cardio-circulatoires des hormones thyroïdiennes permettent à notre organisme d'adapter les consommations en oxygène et en nutriments des tissus en fonction de leur activité. Les actions cardiovasculaires des hormones thyroïdiennes peuvent affecter directement le cardiomyocyte, ou être indirectes, par l'intermédiaire d'un effet circulatoire, ou *via* l'innervation sympathique cardiaque.

L'impact direct des hormones thyroïdiennes peut s'effectuer selon deux mécanismes :
– d'une part, la fixation de la T3 sur son récepteur nucléaire spécifique augmente la transcription de certains gènes ;
– d'autre part, un effet extranucléaire, indépendant d'une telle fixation et ne nécessitant pas de synthèse protéique, a été observé.

L'effet nucléaire des hormones thyroïdiennes débute une ½ heure à 1 heure après l'administration de l'hormone, mais peut nécessiter quelques jours, temps nécessaire à la fixation de la T3 sur son récepteur et à l'initiation de la synthèse protéique. Le principal effet nucléaire de la T3 est l'augmentation de l'isoforme V1 de la myosine, constituée de 2 chaînes lourdes α couplées à une ATPase rapide, et la diminution de l'isoforme V3 de la myosine, constituée de 2 chaînes lourdes β .

Un second effet nucléaire de la T3 est l'augmentation de la transcription du gène codant pour la Ca^{++} -ATPase du réticulum sarcoplasmique SERCA2. Il en résulte une expulsion du calcium cytoplasmique par un processus actif, durant la diastole, vers les structures membranaires du réticulum sarcoplasmique où il est concentré. Il s'ensuit une accélération de la vitesse de relaxation diastolique du myocarde. D'autres effets cardiaques directs tels qu'une augmentation de l'expression de la Na/K ATPase ou une régulation de l'expression des canaux calciques sous l'effet de la T3 ont été décrits.

Des effets non liés à la fixation des hormones thyroïdiennes sur le récepteur nucléaire spécifique à la T3 ou effets extranucléaires rendent compte de processus très rapides, ne passant pas par une synthèse protéique, tels que l'augmentation de la captation cellulaire de glucose et d'acides aminés. Un impact direct de la T3 ou de la T4 sur l'ATPase calcium dépendante de la membrane plasmique ou du réticulum sarcoplasmique, différent de celui décrit précédemment, est également exposé, à l'origine d'un efflux calcique du cytoplasme myocytaire. Des modifications du courant sodium (Na^+), à l'origine d'une plus grande concentration en sodium intracellulaire, relèveraient du même mécanisme. La T3 exerce également une action directe sur les

Le dossier – Cœur et thyroïde

mitochondries, stimulant par exemple la carnitine-acylcarnitine translocase ou la cytochrome C oxydase, et sur les canaux potassiques *via* la stimulation du canal IK1.

Les hormones thyroïdiennes exercent au total des effets chronotrope, dromotrope, inotrope et lusitrope, tous positifs sur la fonction cardiaque. Il en résulte une accélération du rythme cardiaque, une amélioration de la conductivité, de la contractilité et de la fonction diastolique respectivement.

Plus récemment, et indépendamment de tout effet hormonal, des phénomènes immunologiques ont été incriminés dans la constitution de certaines cardiomyopathies associées à une dysthyroïdie auto-immune. Des dépôts de glycosaminoglycanes à l'origine d'une cardiomyopathie restrictive ont également été décrits au cours de la maladie de Basedow.

À côté de ces effets directs des hormones thyroïdiennes sur le cœur, on leur attribue des effets indirects *via* un impact sur le système adrénergique ou l'appareil circulatoire.

Le tissu cardiaque exprime des récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$ adrénergiques. Les récepteurs $\beta 1$ représentent plus des 2/3 des récepteurs cardiomyocytaires et des cellules nodales. La T3 entraîne un triplement, voire le quadruplement de l'ARNm des récepteurs $\beta 1$ adrénergiques

chez le rat, mais pas des récepteurs $\beta 2$. La symptomatologie d'hyperadrénergie (tachycardie, augmentation du débit cardiaque et pouls bondissant...) observée au cours des hyperthyroïdies pourrait ainsi, au moins en partie, être la conséquence d'une augmentation de la densité en récepteurs adrénergiques. L'hypersympathicotonie observée est donc secondaire à une hypersensibilité aux catécholamines et non à une hypercatécholaminergie. D'ailleurs, la concentration sérique des catécholamines est habituellement normale, voire abaissée au cours de l'hyperthyroïdie. La dépendance adrénergique de ces symptômes est confirmée par l'efficacité des β -bloquants sur ces symptômes.

Les hormones thyroïdiennes peuvent enfin affecter le système circulatoire, en particulier la précharge et la postcharge.

L'hyperthyroïdie est responsable d'une majoration de la volémie, par augmentation concomitante des volumes plasmatique et érythrocytaire. On observe l'inverse au cours des hypothyroïdies.

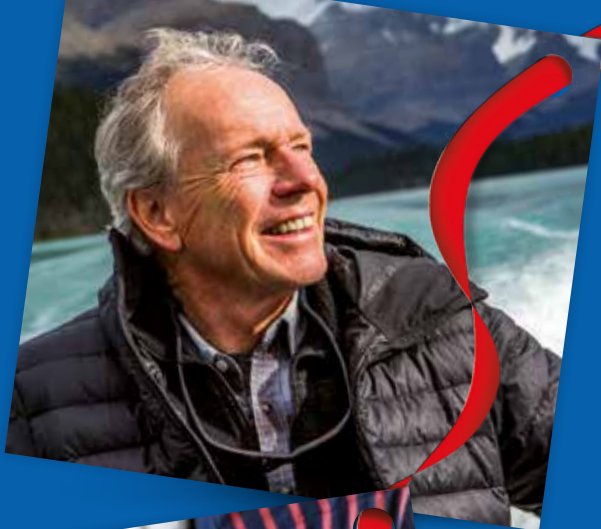
La relaxation rapide du muscle lisse vasculaire sous l'effet de la T3 est à l'origine d'une diminution des résistances vasculaires périphériques. La libération de chaleur tissulaire et l'hypoxie tissulaire induite par l'augmentation de l'activité métabolique participent à cette vasodilatation. La résultante en est qu'au cours de l'hyperthyroïdie, la majoration du débit cardiaque et de la volémie est

contrebalancée par la diminution des résistances vasculaires. La pression artérielle moyenne n'est de ce fait que peu modifiée. *A contrario*, au cours de l'hypothyroïdie, la pression artérielle diastolique, reflet des résistances vasculaires, est fréquemment augmentée.

Lorsque la thyroïde produit et sécrète en quantités insuffisantes ses hormones, s'installe un état d'hypothyroïdie. À l'inverse, une production et une sécrétion excessives d'hormones thyroïdiennes sont à l'origine d'une hyperthyroïdie. Ces deux dysthyroïdies vont être sources de répercussions cardiaques et vasculaires. Le **docteur Demarquet**, de Nancy, résumera dans un premier temps les connaissances actuelles concernant l'impact cardiologique d'une hypothyroïdie. Dans une seconde partie, le **professeur Goichot**, de Strasbourg, fera le point sur les conséquences cardio-circulatoires des hyperthyroïdies.

L'amiodarone, médicament largement utilisé par les cardiologues, est à l'origine de nombreux effets secondaires. Parmi ceux-ci, les dysthyroïdies figurent en bonne place. Or, l'amiodarone peut induire aussi bien des hyperthyroïdies que des hypothyroïdies, ce qui peut sembler contradictoire. Le **professeur Tauveron** et le **docteur Maqdasy**, de Clermont-Ferrand, nous expliqueront les raisons de cet apparent paradoxe et commenteront la gestion qu'ils proposent des conséquences thyroïdiennes de cette molécule.

UN PROFIL COMMUN



L'efficacité de l'association **diurétique** + **inhibiteur calcique**
en **1 comprimé par jour**.

NATRIXAM[®]

Indapamide 1,5 mg / Amlodipine 5 mg/10 mg

1^{RE} ASSOCIATION FIXE : ■ DIURÉTIQUE ■ INHIBITEUR CALCIQUE



Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Avant de débuter le traitement antihypertenseur, la mise en place de mesures hygiénodététiques est recommandée.

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



I Le dossier – Cœur et thyroïde

Cœur et hypothyroïdie

RÉSUMÉ : Les actions des hormones thyroïdiennes sur le système cardiovasculaire sont multiples. L'hypothyroïdie peut donc avoir des conséquences notables sur ce dernier. En effet, elle est notamment associée à une atteinte coronarienne du fait d'une altération du profil lipidique, d'une augmentation de la pression artérielle et d'une dysfonction endothéliale.

L'hypothyroïdie peut par ailleurs provoquer une atteinte fonctionnelle cardiaque, avec un effet chronotrope et inotrope négatif. Enfin, 3 à 6 % des hypothyroïdies peuvent être associées à un épanchement péricardique. Le traitement substitutif thyroïdien permet de faire régresser la plupart de ces atteintes ; il doit être introduit avec prudence chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires.



L. DEMARQUET

Service d'Endocrinologie-Diabète-Nutrition,
CHRU de Nancy-Hôpitaux de Brabois,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente, notamment chez les femmes. Elle touche près de 0,4 % de la population adulte [1] et sa prévalence augmente avec l'âge. L'étiologie la plus fréquemment rencontrée est la thyroïdite auto-immune mais bien d'autres causes existent (**tableau I**).

La symptomatologie de l'hypothyroïdie varie en fonction de son ancienneté et de sa profondeur. Les signes cliniques devant faire évoquer le diagnostic sont multiples. Le patient présente un tableau d'hypométabolisme avec une asthénie, une frilosité et une constipation acquises, une bradycardie, une hypothermie

et une prise de poids modérée. Il peut présenter une atteinte de la peau et des phanères (peau pâle et sèche, dépilation, cheveux secs et cassants), ainsi qu'une atteinte neuromusculaire (crampes et myalgies). Parfois, on retrouve un myxœdème cutanéomuqueux, avec une peau infiltrée et épaissie, en particulier au niveau de la face dorsale des mains et du visage (**fig. 1 et 2**).

En outre, les hormones thyroïdiennes ont de multiples actions sur le système cardiovasculaire. L'hypothyroïdie patente ainsi que l'hypothyroïdie infraclinique (définie par l'association d'une TSH élevée et d'une T4 normale)

Sans goitre	Avec goitre
Thyroïdite lymphocytaire : – atrophique – du post-partum	• Thyroïdite lymphocytaire : – Hashimoto – du post-partum • Thyroïdite de Riedel • Thyroïdite de De Quervain
Iatrogène : – post-irathérapie – post-radiothérapie – traitement médicamenteux	Iatrogène : – traitements médicamenteux – antithyroïdiens de synthèse
Congénitale : ectopie et athyréose	Congénitale : anomalie de l'hormonosynthèse
Insuffisance thyroïdienne	Carence en iode
Syndrome de résistance à la TSH	Infiltration métastatique

Tableau I : Étiologies des hypothyroïdies.



Fig. 1 : Infiltration myxoédémateuse du visage chez un patient hypothyroïdien.



Fig. 2 : Infiltration myxoédémateuse des mains, peau fine et fragile chez un patient hypothyroïdien.

peuvent donc avoir des conséquences notables sur ce dernier, avec notamment des atteintes coronariennes, péri-cardiques et fonctionnelles cardiaques.

Hypothyroïdie et atteinte coronarienne

L'association entre hypothyroïdie et athérosclérose est connue de longue date. Une première description de cette association a été réalisée dans les années 1960. Il s'agissait d'une étude autopsique qui retrouvait des atteintes coronariennes d'athérosclérose plus importantes chez les patientes hypothyroïdiennes [2].

D'autres études sont venues étayer cette thèse : une substitution correcte de la fonction thyroïdienne chez des patients hypothyroïdiens est notamment corrélée à l'absence de progression de la maladie athéromateuse coronarienne [3]. Par ailleurs, l'épaisseur intima-média, qui est associée à la survenue d'événements cardiovasculaires ultérieurs, est significativement plus importante chez les patients porteurs d'une hypothyroïdie. De plus, il a été prouvé qu'un an de traitement par hormone thyroïdienne permet de réduire cette épaisseur [4].

Si cette association n'est pas discutée pour l'hypothyroïdie patente, elle reste débattue pour l'hypothyroïdie infra-clinique, mais 3 méta-analyses rapportent tout de même l'existence d'une association entre hypothyroïdie infra-clinique et maladie coronarienne [5-7].

Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer l'atteinte vasculaire liée à l'hypothyroïdie. Parmi elles, on retrouve l'altération du profil lipidique, l'augmentation de la pression artérielle et la dysfonction endothéliale. L'hypothyroïdie est également associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hyperhomocystéinémie et l'augmentation de la CRP. Enfin, les hormones thyroïdiennes auraient des effets directs sur les vaisseaux.

Chez les patients en hypothyroïdie, une majoration significative du LDL-cholestérol est décrite [8]. En effet, l'hypothyroïdie induit une diminution du nombre de LDL-récepteurs au niveau du foie et réduit l'activité de l'enzyme responsable du catabolisme des LDL, permettant un allongement de leur demi-vie. De plus, il existe une augmentation de l'athérogénicité des LDL qui sont plus sensibles à l'oxydation [9]. On retrouve également une augmentation du cholestérol total et de l'apolipoprotéine B. Ces modifications sont réversibles sous traitement substitutif.

L'hypothyroïdie peut être associée à une hypertension artérielle, surtout diasto-

lique. Cette dernière est liée à une augmentation des résistances vasculaires périphériques, la T3 agissant sur les cellules musculaires lisses pour favoriser leur relaxation en situation physiologique [10].

Dans des modèles murins, l'activation du récepteur aux hormones thyroïdiennes TR α permet d'augmenter le flux sanguin coronaire, diminue la résistance coronaire et augmente la production d'oxyde nitrique (NO) dans les cellules musculaires lisses endothéliales et vasculaires [11]. C'est la raison pour laquelle le déficit en hormones thyroïdiennes est associé à une dysfonction endothéliale, ce qui favorise la survenue d'athérosclérose.

L'hyperhomocystéinémie et la protéine C réactive (CRP) sont actuellement considérées comme des marqueurs de risque indépendants d'événement cardiovasculaire. Or, l'association entre l'hypothyroïdie et l'hyperhomocystéinémie est décrite dans plusieurs études [12]. De même, une augmentation de la CRP peut être observée.

Enfin, des études récentes suggèrent des effets directs des hormones thyroïdiennes sur les vaisseaux. En effet, la présence de récepteur aux hormones thyroïdiennes a été mise en évidence au niveau des cellules musculaires lisses et notamment le TR α . La délétion de TR α provoque une augmentation du nombre de récepteurs à l'angiotensinogène et à l'angiotensine II, et est associée à une majoration du contenu lipidique de ces cellules, suggérant un rôle protecteur du TR α dans la constitution d'athérosclérose [13].

Hypothyroïdie et atteinte péricardique

Un épanchement péricardique est retrouvé dans 3 à 6 % des hypothyroïdies [14]. La physiopathologie est mal connue, mais plusieurs facteurs peuvent potentiellement expliquer cet épanchement. L'hypothyroïdie s'accompagne en effet

Le dossier – Cœur et thyroïde

d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'une diminution du drainage lymphatique pouvant favoriser les épanchements. L'épanchement peut être retrouvé dans les formes d'hypothyroïdie infraclinique [15] et, dans les formes sévères, peut conduire à une tamponnade.

Hypothyroïdie et atteinte fonctionnelle cardiaque

Dans le cardiomyocyte, la triiodothyronine (T3), qui est l'hormone active, agit *via* un récepteur nucléaire qui aide à réguler la transcription de gènes cibles, permettant d'améliorer l'inotropisme cardiaque et la fonction systolique.

En effet, la T3 régule positivement l'expression de gènes impliqués dans la contractilité cardiaque tels que le récepteur $\beta 1$ adrénergique, la Na/K ATPase, la chaîne α de la myosine et la pompe calcique SERCA2 [16]. De plus, elle régule négativement l'expression des gènes qui codent la chaîne β de la myosine et la protéine phospholambane, dont le rôle est d'inhiber SERCA 2. La pompe calcique SERCA2, située dans le réticulum sarcoplasmique, permet de réguler les concentrations de calcium dans la cellule myocardique et joue un rôle central dans la contractilité du myocarde. En permettant d'augmenter les niveaux de SERCA2 et de diminuer les niveaux de son inhibiteur, les hormones thyroïdiennes augmentent la recapture du calcium pendant la diastole, améliorant ainsi la relaxation ventriculaire. La T3 a également un effet chronotrope positif.

De plus, la T3 est impliquée dans la synthèse d'oxyde nitrique (NO) permettant de favoriser la vasodilatation. Elle permet de diminuer les résistances vasculaires systémiques et agit par ce biais sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). En effet, la diminution des résistances vasculaires systémiques s'accompagne d'une diminution de la perfusion rénale conduisant à une activation du système SRAA.

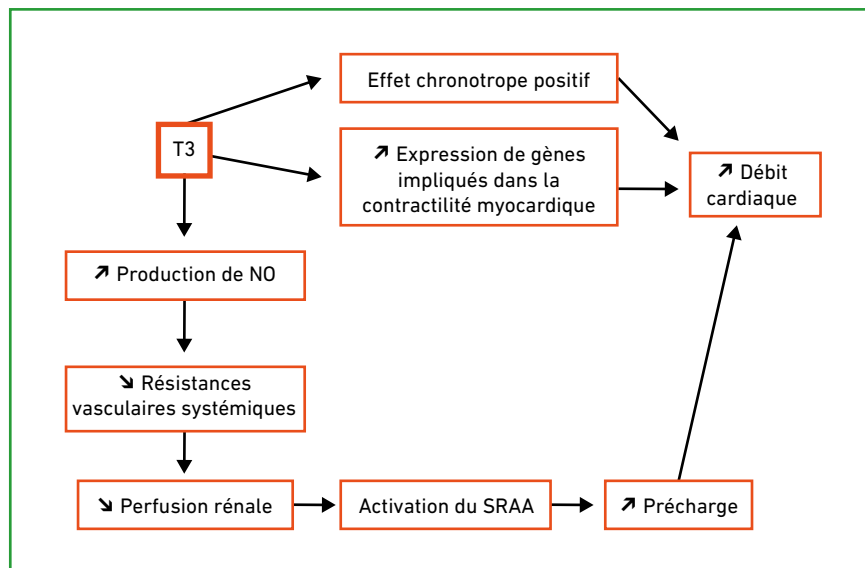


Fig. 3 : Action de la triiodothyronine (T3) sur le système cardiovasculaire. NO : oxyde nitrique ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'activation du SRAA provoque une augmentation du volume plasmatique et de la précharge, ce qui conduit à un meilleur débit cardiaque. Par ailleurs, la diminution des résistances vasculaires systémiques s'accompagne d'une diminution de la post-charge, permettant également d'augmenter le débit cardiaque (fig. 3).

C'est pour ces raisons que l'hypothyroïdie est associée à une bradycardie et à une diminution de la contractilité myocardique. Néanmoins, le débit cardiaque reste le plus souvent suffisant pour assurer la demande périphérique en oxygène (qui est réduite en cas d'hypothyroïdie) et l'évolution vers l'insuffisance cardiaque reste rare [17].

En plus de la bradycardie sinusale, d'autres modifications électrocardiographiques peuvent être observées en cas d'hypothyroïdie (notamment des troubles de conduction par infiltration des voies de conduction) telles que l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire de type 1, d'un bloc de branche droit ou d'un allongement du QT. On rapporte également la possibilité d'une diminution, voire d'une inversion des ondes T.

Ces troubles peuvent exposer au risque, rare toutefois, de torsades de pointes [18] et régressent sous traitement substitutif.

L'hypothyroïdie infraclinique est également associée à des atteintes fonctionnelles cardiaques, en particulier à une dysfonction diastolique du ventricule gauche [19], résolutive après l'introduction d'une hormonothérapie substitutive.

Cœur et traitement de l'hypothyroïdie

La plupart des modifications cardiovasculaires liées à l'hypothyroïdie disparaissent sous traitement substitutif. Si l'insuffisance coronarienne est plus fréquente chez l'hypothyroïdien, elle est souvent asymptomatique du fait de la diminution du débit cardiaque et de la consommation en O₂ du myocarde ; elle peut donc se démasquer sous traitement substitutif. C'est pourquoi le traitement doit être introduit prudemment en cas d'antécédent cardiaque, en particulier de coronaropathie. Il est recommandé de débiter par une faible dose de L-thyroxine (12,5 à 25 mg/jour)

et la dose doit être augmentée très progressivement jusqu'à l'obtention de la dose substitutive cible [20].

Il n'est pas forcément nécessaire de traiter les patients porteurs d'une hypothyroïdie infraclinique. Le traitement de l'hypothyroïdie permet entre autres de réduire les taux de cholestérol total et de LDL, et les effets de la substitution thyroïdienne sur le métabolisme lipidique sont plus importants chez les patients ayant un taux de TSH supérieur à 10 mUI/L. D'après les recommandations internationales, le traitement substitutif est donc indiqué dans les hypothyroïdies infracliniques, lorsqu'il existe une symptomatologie clinique, lorsque la TSH est supérieure à 10 mUI/L ou lorsque l'hypothyroïdie s'accompagne d'une altération du profil lipidique [19].

■ Conclusion

L'hypothyroïdie a donc des effets multiples sur le système cardiovasculaire. Elle a notamment un effet chronotrope négatif, inotrope négatif, et est favorable à la constitution d'athérosclérose. Il est important de dépister ces atteintes chez les patients hypothyroïdiens.

L'introduction d'un traitement substitutif thyroïdien permet d'améliorer ces modifications, il doit cependant être introduit avec prudence chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAWIN CT, CASTELLI WP, HERSHMAN M *et al.* The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1985;145:1386-1388.
2. VANHAELST L, NEVE P, CHAILLY P *et al.* Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet*, 1967;2:800-802.
3. PERK M, O'NEILL BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol*, 1997;13:273-276.
4. NAGASAKI T, INABA M, HENMI Y *et al.* Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol*, 2003;59:607-612.
5. OCHS N, AUER R, BAUER DC *et al.* Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*, 2008;148:832-845.
6. SINGH S, DUGGAL J, MOLNAR J *et al.* Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2008;125:41-48.
7. SUN J, YAO L, FANG Y *et al.* Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol*, 2017;2017:8130796.
8. SIGAL GA, TAVONI TM, SILVA BMO *et al.* Effects of short term hypothyroidism on the lipid transfer to HDL and other parameters related to lipoprotein metabolism in patients submitted to thyroidectomy for thyroid cancer. *Thyroid*, 2019;29:53-58.
9. SUNDARAM V, HANNA AN, KONERU L *et al.* Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997;82:3421-3424.
10. PARK KW, DAI HB, OJAMAA K *et al.* The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg*, 1997;85:734-738.
11. CARRILLO-SEPÚLVEDA MA, CERAVOLO GS, FORTES ZB *et al.* Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc Res*, 2010;85:560-570.
12. CHRIST-CRAIN M, MEIER C, GUGLIELMETTI M *et al.* Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 2003;166:379-386.
13. NEGGAZI S, HAMLAT N, CANAPLE L *et al.* TR α inhibits arterial renin-angiotensin system expression and prevents cholesterol accumulation in vascular smooth muscle cells. *Ann Endocrinol*, 2019;80:89-95.
14. KABADI UM, KUMAR SP. Pericardial effusion in primary hypothyroidism. *Am Heart J*, 1990;120:1393-1395.
15. PAPAKONSTANTINOPE, GOURNIEZAKIS N, SKIADAS C *et al.* Massive pericardial effusion without cardiac tamponade due to subclinical hypothyroidism (Hashimoto's disease). *Rural Remote Health*, 2018;18:4384.
16. JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE SH *et al.* Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2017;14:39-55.
17. RIZZO C, GIOIA MI, PARISI G *et al.* Dysthyroidism and Chronic Heart Failure: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol*, 2018;1067:239-253.
18. FREDLUND BO, OLSSON SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of 'torsade de pointe' type in hypothyroidism. *Acta Med Scand*, 1983;213:231-235.
19. PEARCE SH, BRABANT G, DUNTAS LH *et al.* 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*, 2013;2:215-228.
20. JONKLAAS J, BIANCO AC, BAUER AJ *et al.* American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 2014;24:1670-1751.

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

I Le dossier – Cœur et thyroïde

Cœur et hyperthyroïdie

RÉSUMÉ : L'action des hormones thyroïdiennes sur le système cardiovasculaire est assez complexe. Les effets cardiaques principaux sont chronotropes et inotropes positifs et vasodilatateurs périphériques. Ces effets en apparence bénéfiques n'ont pour l'instant pas de traduction thérapeutique. L'excès d'hormones thyroïdiennes a en revanche clairement des effets cardiovasculaires délétères. Dans les formes les plus sévères de cardiomyopathie, l'atteinte cardiaque constitue l'élément pronostique principal.

Les formes en apparence beaucoup plus bénignes et beaucoup plus fréquentes que constituent les hyperthyroïdies frustes ou infracliniques constituent clairement un facteur de risque de fibrillation auriculaire chez le sujet de plus de 60 ans. Leur prise en charge reste cependant discutée car il n'y a pas de démonstration de la réversibilité du risque avec le traitement de l'hyperthyroïdie.



B. GOICHOT

Service de Médecine interne,
Endocrinologie et Nutrition,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Hôpital de Haute-pierre, STRASBOURG.

“En résumé, je dis que dans le goitre exophtalmique, le cœur peut présenter le plus souvent des altérations variables et temporaires, analogues à celles que l'on observe pendant la grossesse, et que dans quelques cas plus rares, la lésion cardiaque est permanente, mais seulement lorsque la névrose aura eu une longue durée” (A. Trousseau, *Du goitre exophtalmique*, in Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Baillière JB & fils, 1882, tome II; 551-600).

Les interactions entre les fonctions thyroïdienne et cardiaque sont connues de très longue date, bien avant la compréhension des origines des maladies thyroïdiennes ou même celle du concept d'hormone. Ainsi, dans le traité cité en exergue, Trousseau conclut une longue série d'observations cliniques par cette phrase : “Pour moi, le goitre est une névrose congestive [...], cette maladie est une entité morbide parce qu'elle présente des phénomènes spéciaux : palpitations cardiaques, congestion de la glande thyroïde et des globes oculaires [1].”

Jusqu'au milieu du ^{xx}e siècle, ce sont en effet souvent les symptômes cardiovasculaires qui révélaient la maladie thyroï-

dienne et en faisaient le pronostic. Les effets de l'hyperthyroïdie (ou plus exactement de la thyrotoxicose, c'est-à-dire des effets tissulaires de l'excès d'hormones thyroïdiennes, ce qui n'implique pas forcément un hyperfonctionnement de la glande thyroïde) sont maintenant mieux connus, y compris à l'échelon cellulaire, même si cette connaissance reste encore probablement parcellaire et que, sur un plan thérapeutique, ce champ reste encore bien loin de l'evidence-based medicine.

On sait maintenant que les hormones thyroïdiennes régulent de très nombreuses fonctions physiologiques et que la glande thyroïdienne fonctionne sous la dépendance de la stimulation hypophysaire de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) sur un modèle de régulation par une boucle de rétrocontrôle négatif qui permet à l'état normal de maintenir l'équilibre du système. Après un bref rappel sur la physiologie de l'axe thyroïdienne, nous aborderons successivement les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes sur la fonction cardiovasculaire, puis les conséquences cardiovasculaires des thyrotoxicoses. Nous aborderons enfin brièvement les aspects thérapeutiques.

Rappels physiologiques

La thyroïde chez l'homme synthétise et sécrète majoritairement (70-80 %) une prohormone, la thyroxine (ou tétraiodothyronine, T₄), qui est la principale forme d'hormone thyroïdienne (HT) circulant dans le plasma liée à plus de 99 % à des protéines de transport. C'est la forme libre qui entrera dans les tissus où elle subira une désiodation pour être transformée en triiodothyronine (T₃), qui est l'hormone active qui pénètre dans le noyau cellulaire pour le lier à un récepteur nucléaire et exercer une action de régulation de la transcription de très nombreux gènes.

La distribution tissulaire des différentes désiodases et la présence des différents sous-types de récepteurs des hormones thyroïdiennes expliquent, entre autres, l'action ubiquitaire des hormones thyroï-

diennes et l'importance de la régulation de leur action au niveau des tissus cibles. Les dosages plasmatiques courants (TSH et dosages des fractions libres des hormones thyroïdiennes, T₄L et T₃L) ne rendent donc que très incomplètement compte de l'imprégnation et de l'action des HT dans les tissus.

La TSH est considérée comme le meilleur marqueur de l'effet tissulaire des HT car les cellules hypophysaires sont très sensibles à des variations minimales des HT. Ce dosage, quand il est dans l'intervalle de référence, suffit dans la grande majorité des situations pour s'assurer de la normalité de la fonction thyroïdienne. Il peut être perturbé dans beaucoup de situations en dehors des dysfonctions thyroïdiennes (maladies générales sévères, dénutrition, prise de certains médicaments...) et peut justifier dans

ces cas d'autres investigations. En cas de dysfonction thyroïdienne, d'autres paramètres seront en général nécessaires pour la confirmation du diagnostic et le suivi.

La **figure 1** résume les principaux effets des hormones thyroïdiennes au niveau du cardiomyocyte [2]. De façon très schématique, la T₃ exerce des effets génomiques et non génomiques. Les premiers passent par la fixation sur un récepteur spécifique dont un isoforme (TR α 1) est majoritaire au niveau du cœur. La T₃ régule particulièrement la synthèse de certaines chaînes de la myosine avec un effet global positif sur la contractilité. Cet effet est renforcé par d'autres mécanismes, notamment par des actions sur les flux calciques.

Des effets non génomiques ont été plus récemment décrits et sont encore imparfaitement compris. Ils s'exercent

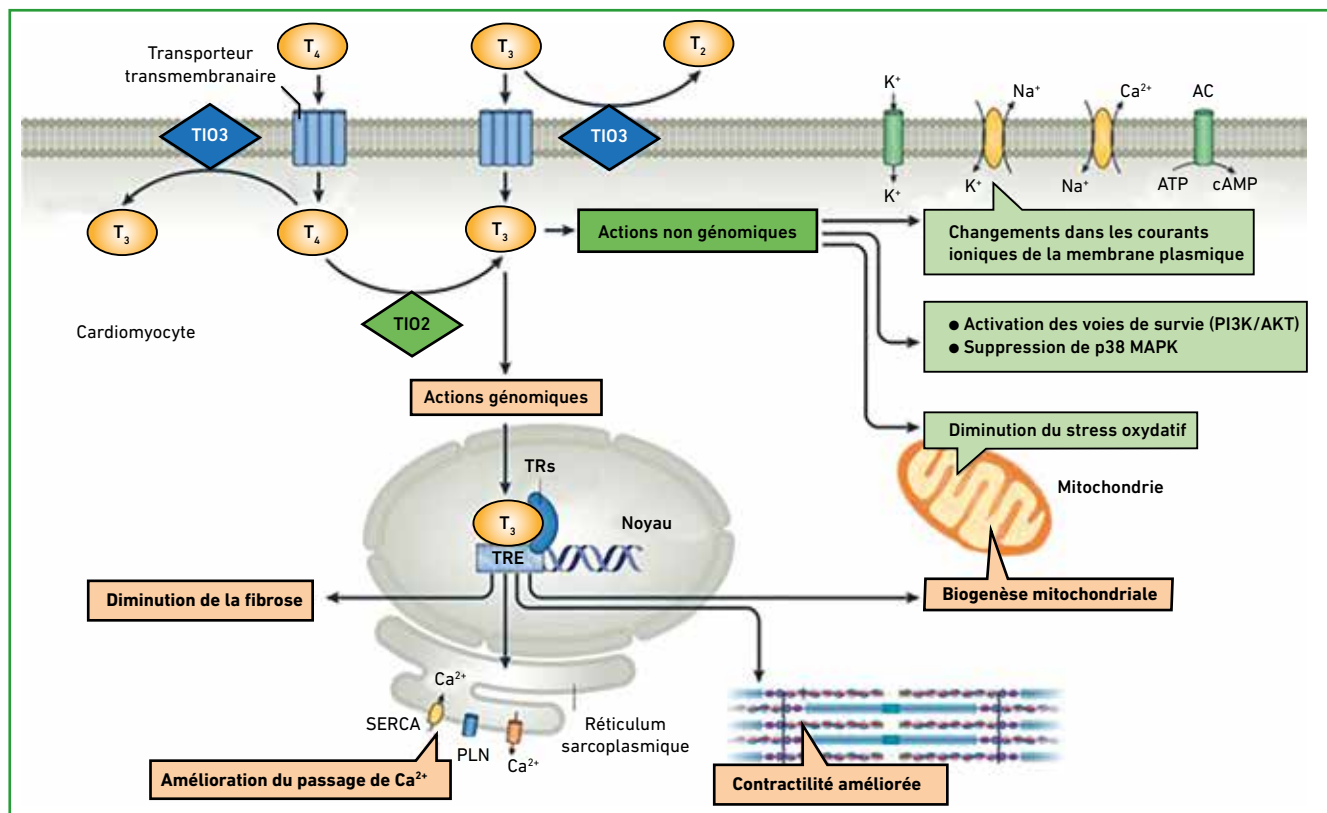


Fig. 1 : Effet des hormones thyroïdiennes sur le cardiomyocyte via des actions génomiques et non génomiques. D'après Jabbar *et al.* Springer Nature Publishing, 2017. TIO3 : iodothyronine désiodases de type 3 ; MPAK : MAP kinases ; MYH6 : Myosin heavy chain α ; MYH7 : Myosin heavy chain β ; P13K : phosphoinositide 3-kinase ; PLN : phospholamban ; rT3 : Reverse T3 ; SERCA : Sarco/endoplasmic reticulum calcium Ca²⁺ +ATPase ; T2 : 3,3'-diiodothyronine ; T3 : triiodothyronine ; T4 : thyroxine ; TR : récepteur des hormones thyroïdiennes ; TRE : élément de réponse aux hormones thyroïdiennes.

Le dossier – Cœur et thyroïde

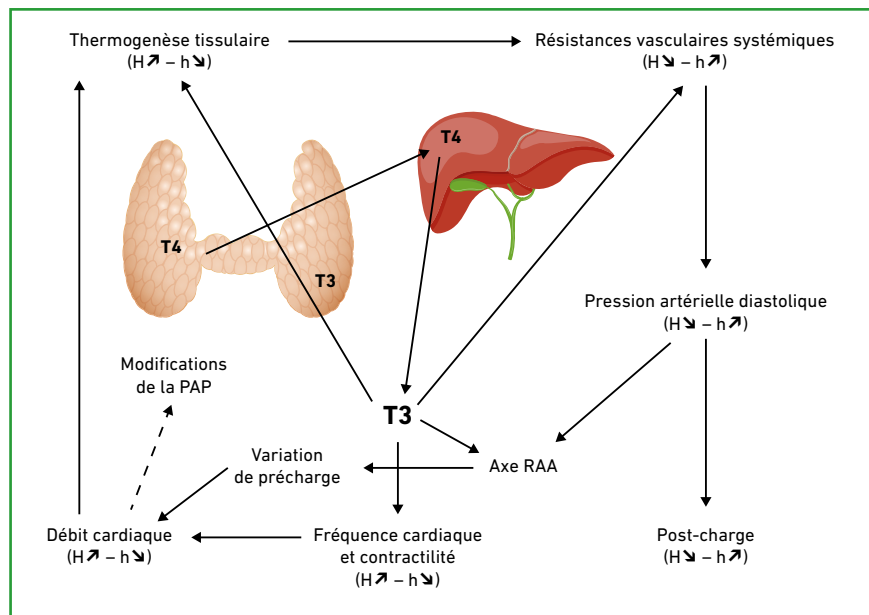


Fig. 2 : Effets cardiovasculaires de T3. Adapté de Manzi et Klein. H: hyperthyroïdie; h: hypothyroïdie; PAP: pression artérielle pulmonaire; RAA: rénine-angiotensine-aldostérone.

à la fois au niveau du cardiomyocyte et au niveau vasculaire. Ils sont indépendants de la présence de récepteurs spécifiques et portent principalement sur les transports ioniques transmembranaires. De façon synthétique, les HT augmentent la fréquence et la contractilité cardiaque, diminuent les résistances vasculaires systémiques, ce qui aboutit à une augmentation du débit cardiaque (**fig. 2**) [3]. Les interactions avec le système rénine-angiotensine et le système adrénergique sont incomplètement comprises ainsi que l'association parfois décrite avec une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les effets plutôt bénéfiques des HT sur la fonction cardiaque ont fait envisager des applications thérapeutiques, en dehors de toute maladie thyroïdienne, notamment dans l'insuffisance cardiaque ou dans la chirurgie cardiaque. Les résultats des quelques études cliniques sont cependant mitigés et à interpréter avec précaution, l'éventuel effet bénéfique ayant été démontré à court terme sur des paramètres intermédiaires. Le risque de complications rythmiques à plus long terme, par exemple, n'a pas été évalué.

Beaucoup de ces études étaient guidées par l'objectif de corriger un "syndrome de basse T3" qui est actuellement plutôt considéré comme un marqueur de gravité. Plusieurs études ont ainsi démontré la corrélation forte entre les concentrations de T3 et le pronostic vital dans l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique et dans la maladie coronarienne [3, 4]. Ce dosage n'a cependant pas d'intérêt démontré en pratique clinique et n'est donc pas recommandé.

Étiologies des hyperthyroïdies

Plus de 90 % des hyperthyroïdies sont liées à l'une des 3 principales causes suivantes : la maladie de Basedow (*Graves' disease* dans la littérature anglo-saxonne), l'adénome toxique et le goitre multinodulaire toxique (le terme "toxique" est utilisé pour qualifier le caractère hyperfonctionnel et donc la présence d'une hyperthyroïdie).

>>> La maladie de Basedow (MB) est une affection auto-immune liée à la présence d'auto-anticorps (Ac) dirigés contre le récepteur de la TSH (R-TSH).

Ces anticorps ont le plus souvent une activité stimulante sur le récepteur et vont donc entraîner son activation et être à l'origine d'une hyperstimulation globale de la thyroïde. Beaucoup plus rarement, ces Ac peuvent être bloquants et à l'origine d'une hypothyroïdie. Le dosage utilisé en routine clinique ne permet pas de distinguer cette différence de fonction de l'Ac.

La MB est la cause la plus fréquente d'HT dans les pays développés. Elle peut se voir à tout âge mais se rencontre en particulier chez l'adulte jeune. La prédominance féminine est majeure avec un *sex ratio* de l'ordre de 9/1. La MB ne touche pas que la thyroïde et la présence de manifestations extrathyroïdiennes est pathognomonique (car ces manifestations ne sont pas liées à l'HT mais au phénomène immunitaire). L'orbitopathie est, bien sûr, la manifestation la plus fréquente, plus rarement des atteintes de la peau et des phanères (myxœdème préti-bial notamment) peuvent être observées.

La MB est la seule cause d'HT curable sans traitement radical. L'évolution peut en effet se faire spontanément vers une rémission, voire une guérison complète avec disparition des Ac. Le plus souvent, on aura recours à un traitement médical antithyroïdien suspensif (bloquant la synthèse et la sécrétion des HT) prolongé. Le taux de guérison définitif (sans rechute ultérieure) est globalement estimé à 40 à 50 % après un premier traitement médical bien conduit.

>>> L'adénome toxique (AT) est lié à une mutation somatique activatrice du R-TSH et se développe sous la forme d'un nodule "autonome" (car échappant à la régulation par la TSH), le plus souvent à partir de 40 ans. La prédominance féminine persiste mais reste moins importante que pour la MB, de l'ordre de 3/1. Le diagnostic d'AT nécessite une scintigraphie thyroïdienne qui permet de visualiser le nodule hyperfixant qualifié de toxique car s'accompagnant d'une extinction de la fixation du reste

de la glande (dont les cellules ne sont plus stimulées par la TSH généralement indosable). Si un traitement médical peut être proposé dans un premier temps pour rapidement restaurer l'euthyroïdie, la prise en charge thérapeutique nécessitera l'ablation (chirurgicale) ou la destruction (par Iode 131 le plus souvent) du tissu autonome.

>>> **Le goitre multinodulaire (GMN)** se rencontre le plus souvent après 60 ans. Il est fréquent dans les régions ayant des apports suboptimaux en iode, ce qui est le cas de la France. Les GMN sont généralement initialement euthyroïdiens mais peuvent évoluer spontanément (probablement par des mécanismes voisins de ceux rencontrés dans l'AT) ou sous l'effet d'une surcharge iodée (produits de contraste radiologiques, amiodarone développée dans un autre article) vers une HT. Sauf en cas de surcharge iodée qui ne sera pas développée ici, le traitement devra, comme pour l'AT, être radical (chirurgie ou Iode 131) après une éventuelle phase de préparation médicale.

■ Sémiologie

D'une façon générale, à "sévérité biologique" équivalente, les patients âgés ont moins de symptômes que les sujets plus jeunes (**tableau I**). Ainsi, les palpitations sont fréquentes chez des patientes jeunes avec maladie de Basedow, la tachycardie sinusale est classique mais les complications, en particulier rythmiques, sont exceptionnelles. En revanche, les sujets âgés ont globalement moins de symptômes, expriment rarement des plaintes à type de palpitations, sont souvent moins tachycardes mais beaucoup plus à risque de développer une fibrillation auriculaire (FA) [5].

Ces différences ne sont pas complètement comprises et doivent être gardées à l'esprit par les cliniciens car les symptômes seront en général facilement soulagés chez les patients jeunes, mais ce

Influence de l'âge sur l'expression clinique des hyperthyroïdies			
	< 65 ans	≥ 65 ans	p
	1 301	269	
Palpitations	965 (76 %)	135 (54,4 %)	< 0,0001
Asthénie	949 (74,7 %)	170 (68,5 %)	0,0433
Troubles digestifs	351 (27,6 %)	52 (21,0 %)	0,0296
Thermophobies, polydipsie, sueurs	692 (54,5 %)	74 (29,8 %)	< 0,0001
Troubles du sommeil	543 (42,8 %)	70 (28,2 %)	< 0,0001
Arythmies	134 (11,8 %)	77 (33,9 %)	< 0,0001
Amaigrissement	734 (64,6 %)	151 (66,5 %)	0,5714
Perte de poids (en kg)	5,9 (4,2)	6,3 (4,2)	0,1932
Tachycardie	780 (68,6 %)	100 (44,1 %)	< 0,0001
Fréquence cardiaque	102,1 (14,9)	99,4 (17,8)	0,0366

Tableau I : Fréquence des symptômes dans l'hyperthyroïdie en fonction de l'âge (adapté de [5]).

sont les patients plus âgés chez lesquels les décisions thérapeutiques plus complexes devront être discutées.

■ Hyperthyroïdie infraclinique

Le terme d'hyperthyroïdie infraclinique (HIC), ou hyperthyroïdie fruste, est apparu dans les années 1990 avec la mise à disposition de dosages plus sensibles de la TSH qui ont permis d'identifier une situation biologique particulière associant une diminution de la TSH avec des concentrations plasmatiques normales des HT. Le terme "infraclinique" (*subclinical* dans la littérature anglo-saxonne) est peu adapté. En effet, non seulement plusieurs études ont montré qu'un pourcentage non négligeable de patients pouvaient ressentir des symptômes d'hyperthyroïdie (mais ces symptômes ne sont pas spécifiques) mais surtout que cette situation pouvait constituer un facteur de risque de complications cardiaques, osseuses et peut-être cognitives.

C'est notamment l'article princeps de Sawin *et al.* [6] qui, dès 1994, attirait l'attention sur le risque accru de FA chez des patients âgés atteints d'HIC. Ce surrisque, de l'ordre de 2,5 à 3 ×, a été confirmé par plusieurs études indépendantes et semble

essentiellement concerner des patients de plus de 60 à 65 ans. Il persiste de nombreuses incertitudes et controverses sur cette association car sa causalité n'a jamais été formellement établie [7]. En effet, il s'agit d'une association statistique décrite dans plusieurs études épidémiologiques généralement réalisées avec d'autres objectifs principaux. Surtout, la réversibilité du risque avec le traitement de la dysthyroïdie n'a jamais été démontrée dans un essai clinique prospectif.

La conduite à tenir dans cette situation fréquente (la prévalence de l'HIC chez les sujets de plus de 60 ans pourrait atteindre 2 % environ suivant la définition, le seuil inférieur de TSH retenu et la population étudiée) repose donc sur des recommandations de sociétés savantes, européenne et américaine notamment [8, 9], mais dont le niveau de preuve est faible (recommandations d'experts). Une synthèse est proposée dans la **figure 3**. On ne peut que regretter l'absence d'étude d'envergure sur une situation fréquente dont l'impact en termes de santé publique (prévention de la FA et de ses complications) pourrait être majeur.

La tendance actuelle est de traiter la plupart des sujets âgés mais un certain nombre d'arguments suggèrent que la relation entre TSH abaissée et compli-

Le dossier – Cœur et thyroïde

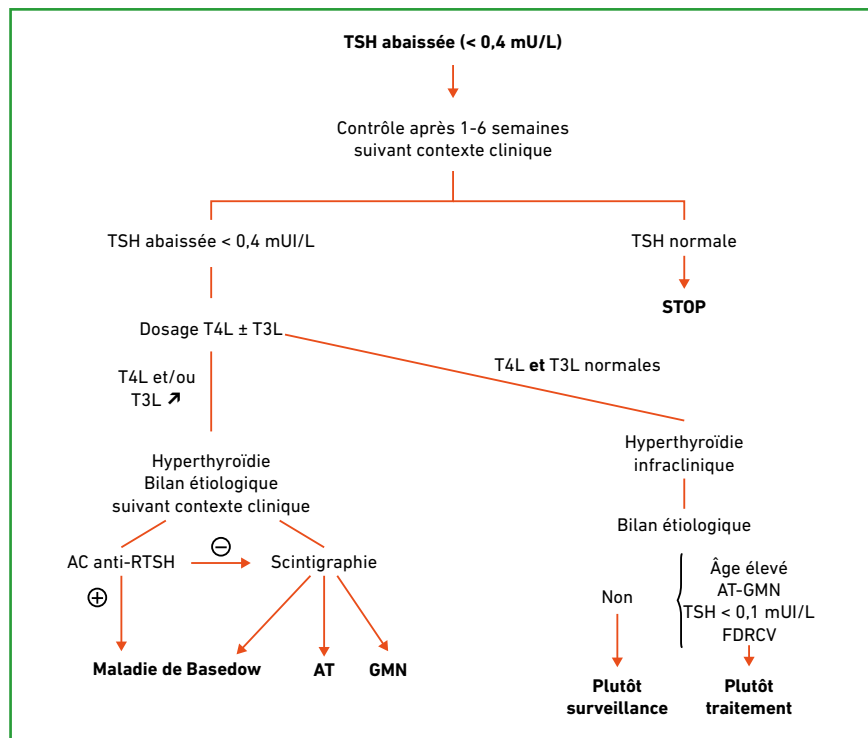


Fig. 3 : Conduite à tenir devant une TSH abaissée. AT : adénome toxique ; GMN : goitre multinodulaire ; FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaire.

cations cardiovasculaires est probablement plus complexe que le modèle initialement imaginé, c'est-à-dire que le tissu cardiaque présentait la même sensibilité que les cellules hypophysaires aux variations de concentrations des HT mais avec des conséquences fonctionnelles plus importantes. Ainsi, plusieurs études ont également mis en évidence chez des sujets euthyroïdiens, ayant une TSH normale, un risque plus élevé de FA chez ceux ayant des concentrations de T4L dans le quartile haut des valeurs de référence [10].

Une étude très récente suggère par ailleurs que certains facteurs génétiques communs pourraient expliquer une diminution de la TSH et l'augmentation du risque de FA mais sans forcément de lien de causalité et en tout état de cause probablement sans réversibilité potentielle [11]. Enfin, certaines études ont montré la persistance d'une surmortalité cardiovasculaire chez des patients ayant été traités pour une hyperthyroïdie [12].

Complications

Il existe peu de données épidémiologiques fiables concernant la fréquence des différentes complications cardiovasculaires des hyperthyroïdies. Les données les plus récentes concernent surtout les hyperthyroïdies infracliniques. La complication principale est clairement la FA qui est parfois révélatrice. Le risque de FA ne semble pas dépendre de la sévérité de l'HT avec un risque relatif multiplié par 3 environ chez les sujets de plus de 60 ans, que cela soit dans l'HT avérée ou dans l'HT infraclinique.

Le rôle de l'HT doit cependant probablement être relativisé par rapport aux autres facteurs de risque de FA, notamment l'HTA. Ainsi, la FA est un événement rare dans l'HT du sujet jeune mais semble essentiellement liée à la thyrotoxicose alors qu'elle est beaucoup plus fréquente chez le sujet âgé chez lequel l'HT représente probablement un facteur de risque parmi d'autres.

Comme expliqué plus haut, la relation entre la fonction thyroïdienne et les complications cardiaques semble définitivement plus complexe que celle d'une simple relation entre la concentration plasmatique de la TSH et le risque de FA. Chez le sujet jeune, le retour en rythme sinusal après contrôle de l'HT semble possible lorsque la prise en charge est précoce (< 3 mois), beaucoup moins probable au-delà. Chez le sujet âgé, on ne dispose pas d'étude prospective permettant d'apprécier la réversibilité. De façon très empirique, il paraît logique de proposer de contrôler la fonction thyroïdienne avant d'envisager des interventions spécifiques (cardioversion ou autre) pour la FA. Le risque cardioembolique de la FA associée à l'HT, a parfois été considéré comme moins important que celui de FA "idiopathiques". Cette assertion ne semble pas avoir de réelle base scientifique et l'on considère actuellement que le risque est en réalité équivalent et justifie donc une anticoagulation.

Malgré les nombreuses limites méthodologiques et conceptuelles, le lien entre hyperthyroïdie et risque de surmortalité globale, et en particulier cardiovasculaire, est suggéré par de nombreuses études et méta-analyses [13]. Les données disponibles demeurent néanmoins insuffisantes pour en affirmer la causalité et en déduire des recommandations thérapeutiques claires. Les pistes à suivre sont connues [14], elles nécessitent maintenant une mobilisation des sociétés savantes et des financements académiques pour répondre aux multiples questions qui demeurent afin d'optimiser la prise en charge de cette situation fréquente.

Thyrotoxicose maligne ou orage thyroïdien

Complication rare mais grave de toute hyperthyroïdie, ce terme désigne un tableau de défaillance multi-organes survenant brutalement et pouvant engager le pronostic vital (15 à 20 % de morta-

lité dans les séries récentes). L'atteinte cardiaque est l'un des éléments faisant la gravité de ce syndrome dont la définition n'est pas univoque. Plusieurs critères ont été proposés pour mieux définir cette entité. Dans tous les cas, les signes cardiovasculaires (de l'importance de la tachycardie jusqu'à la présence d'une insuffisance cardiaque) ont un poids prépondérant dans ces scores diagnostiques et semblent constituer l'un des principaux facteurs pronostiques.

Sur le plan thérapeutique, on trouvera des synthèses récentes qui ne seront pas détaillées ici [15]. L'utilisation de bêta-bloquants est là aussi la pierre angulaire de la prise en charge des complications cardiaques. Il n'y a pas de données très convaincantes permettant de privilégier certaines molécules plutôt que d'autres, notamment en raison de leur éventuelle cardiosélectivité. Le propranolol, probablement pour des raisons d'ancienneté d'utilisation mais aussi pour son effet potentiel d'inhibition de la conversion de T4 en T3, reste la molécule recommandée en première intention avec des posologies parfois très importantes (jusqu'à 60-80 mg/4 h).

En ce qui concerne la prise en charge de la thyrotoxicose, elle dépend théoriquement de son étiologie mais il faut garder à l'esprit que, dans cette forme particulière de thyrotoxicose, la gravité est liée à l'importance des symptômes entraînés par les HT déjà fixées dans les tissus et que

l'efficacité des antithyroïdiens en particulier va être très limitée. Le traitement est avant tout un traitement de support des différentes défaillances d'organes, la place des échanges plasmatiques reste très discutée.

BIBLIOGRAPHIE

1. TROUSSEAU A. Du goitre exophtalmique, in *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Baillière JB & fils*, 1882, tome 2;551-600.
2. JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE SHS *et al.* Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2017;14:39-55.
3. RAZVI S, JABBAR A, PINGITORE A *et al.* Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:1781-1796.
4. KLEIN I, DANZI S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol*, 2016; 41:65-92.
5. GOICHOT B, CARON P, LANDRON F *et al.* Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016;84:445-451.
6. SAWIN CT, GELLER A, WOLF PA *et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*, 1994;331: 1249-1252.
7. BIONDI B, COOPER DS. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 2018;378:2411-2419.
8. ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 2016;26:1343-1421.
9. BIONDI B, BARTALENA L, COOPER DS *et al.* The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thy J*, 2015; 4:149-163.
10. GAMMAGE MD, PARLE JV, HOLDER RL *et al.* Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2007;167:928-934.
11. SALEM JE, SHOEMEKEER B, BASTARACHE L *et al.* Association of thyroid function genetic predictors with atrial fibrillation. A phenome-wide association study and inverse-variance weighted average meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2019;4:136-143.
12. LILLEVANG-JOHANSEN M, ABRAHAMSEN B, JØRGENSEN HL *et al.* Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102:2301-2309.
13. COLLET TH, GUSSEKLOO J, BAUER DC *et al.* Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*, 2012;172: 799-809.
14. CAPPOLA AR, DESAI AS, MEDICI M *et al.* Thyroid and cardiovascular disease: research agenda for enhancing knowledge, prevention and treatment. *Thyroid*, 2019;29:760-777.
15. AKALIZU T. Thyroid storm: a Japanese perspective. *Thyroid*, 2018;28:32-40.

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

Le dossier – Cœur et thyroïde

Amiodarone et pathologies thyroïdiennes

RÉSUMÉ : L'amiodarone est associée à une dysthyroïdie chez 20 % des patients, motivant la nécessité d'une surveillance régulière de la TSH. La prise en charge de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (HIA) représente un enjeu majeur pour les cliniciens du fait de sa résistance relative au(x) traitement(s) antithyroïdien(s) et du risque accru de récurrence des troubles du rythme.

L'HIA de type 1, liée à la surcharge iodée sur une thyroïde pathologique, apparaît tôt après l'introduction d'amiodarone. Elle nécessite l'introduction des antithyroïdiens de synthèse (ATS) et l'arrêt de l'amiodarone lors de la prise en charge de cette hyperthyroïdie. De plus, la reprise ultérieure de l'amiodarone présente un risque accru de 2^e épisode d'HIA, motivant un traitement ablatif après le 1^{er} épisode.

L'HIA de type 2 (thyroïdite) est liée à la toxicité directe induite par l'amiodarone, survenant sur une thyroïde saine, qui répond au traitement par corticothérapie.

L'hypothyroïdie affecte 5 % des patients, avec une prédominance dans des zones où l'apport iodé est suffisant. La prise en charge des formes avérées se résume à l'introduction prudente des hormones thyroïdiennes sans qu'il soit nécessaire d'interrompre l'amiodarone.



S. MAQDASY, I. TAUVERON

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques, CHU de CLERMONT-FERRAND.

Laboratoire GREd : UMR Université Clermont Auvergne-CNRS 6293, INSERM U1103, AUBIÈRE.

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III largement utilisé et efficace dans la plupart des tachyarythmies, notamment celles associées à un infarctus du myocarde ou à une insuffisance cardiaque [1-4]. Néanmoins, l'utilité de ce médicament riche en iode est contrebalancée par ses effets indésirables, notamment thyroïdiens. La prévalence des dysthyroïdies induites par l'amiodarone est de 15 à 20 %. Ses effets thyroïdiens sont dus à un apport iodé important, une cytotoxicité thyroïdienne et un effet sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes, responsable d'une hypo- ou hyperthyroïdie.

Le développement d'une hyper- ou d'une hypothyroïdie est dépendant de l'apport iodé antérieur. Les patients habitant dans des régions présentant un apport iodé suffisant sont plus exposés à l'hypothyroïdie, tandis que l'hyper-

thyroïdie prédomine dans des zones de carence iodée [5, 6]. En Europe, l'incidence de la dysthyroïdie est de 3 pour 100 habitants par an. Il s'agit dans 2/3 des cas d'hyperthyroïdies [7]. L'hypothyroïdie affecte principalement les patients ayant un terrain auto-immun, soit 5 % des patients sous amiodarone. C'est la forme la plus fréquente de dysthyroïdie liée à l'amiodarone aux États-Unis [8].

La prise en charge de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (HIA) représente un enjeu majeur pour les cliniciens du fait de sa résistance relative au(x) traitement(s) antithyroïdien(s) et du risque accru de récurrence des troubles de rythme [9, 10]. En effet, l'HIA augmente la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients déjà "fragiles" au niveau cardiaque, une récurrence de l'hyperthyroïdie serait donc mal tolérée.

À ce jour, l'arrêt de l'amiodarone est recommandé dans tous les types d'hyperthyroïdie. Cependant, de nouvelles études ont évalué l'impact de la poursuite de l'amiodarone sur la réponse thérapeutique [11]. De la même manière, la reprise de l'amiodarone est très discutée au vu du risque d'aggravation ou de récurrence de l'hyperthyroïdie. Toutefois, certaines situations telles que les tachyarythmies sévères ou les arythmies dues aux cardiopathies congénitales, non contrôlables par d'autres antiarythmiques, peuvent nécessiter la reprise de l'amiodarone [12].

Au contraire de l'hyperthyroïdie, l'enjeu lié à l'hypothyroïdie est moindre et la prise en charge de l'hypothyroïdie avérée nécessite l'introduction des hormones thyroïdiennes (LT4) [13].

Effets de l'amiodarone sur la physiologie thyroïdienne

L'amiodarone est un médicament dérivé du benzofurane et riche en iode, utilisé la première fois dans les angors en 1962. Depuis 30 ans, l'amiodarone est approuvée en tant qu'antiarythmique [14]. Les principaux effets toxiques de l'amiodarone se situent au niveau thyroïdien. Hormis un effet systématique sur le niveau des hormones thyroïdiennes, une hyper- ou hypothyroïdie peut survenir secondairement à l'amiodarone chez 15 à 20 % des patients.

L'amiodarone est responsable d'un apport exagéré en iode (75 mg par comprimé de 200 mg d'amiodarone) ; 7 à 15 mg d'iodure par comprimé sont libérés, ce qui représente 50 à 100 fois plus que les besoins quotidiens en iode [15]. L'apport iodé excessif bloque transitoirement la synthèse thyroïdienne des hormones et l'organification de l'iodure dans la thyroïde (autorégulation thyroïdienne par l'effet Wolff-Chaikoff) [16]. De plus, l'amiodarone, par un effet d'inhibition compétitif avec les hormones thyroïdiennes sur leurs récepteurs, est responsable d'une augmentation de la

TSH dans les 2 mois qui suivent le début du traitement. Chez des patients dont la thyroïde est saine, il existe un échappement au phénomène de Wolff-Chaikoff : on observe une normalisation de la production thyroïdienne, voire même une légère surproduction de T4 expliquant la baisse de TSH par la suite.

L'amiodarone altère également le métabolisme des hormones thyroïdiennes au niveau hépatique, des tissus périphériques ainsi qu'au niveau hypophysaire. Elle inhibe le transport intracellulaire de la thyroxine (T4) et l'activité de la désiodase-I (D1), une enzyme responsable de la transformation de T4 en triiodothyronine (T3). Ces mécanismes sont responsables de l'augmentation des concentrations plasmatiques de T4 et de la diminution des taux de T3 sériques. L'amiodarone diminue également l'effet de la T3 libre (T3L) sur les récepteurs β adrénergiques.

Au niveau hypophysaire, l'amiodarone inhibe l'enzyme désiodase-II (D2) localisée dans l'hypophyse, modifiant les concentrations de TSH. Ces concentrations augmentent dès les premières semaines de traitement, ne dépassant que rarement les 10 mUI/L. Après quelques mois, ces taux se normalisent, voire s'abaissent, indiquant une imprégnation hormonale excessive.

L'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone

Les premiers cas d'HIA ont été décrits en 1973 [17]. Depuis, plusieurs études ont détaillé la physiopathologie, la prise en charge et les enjeux liés à cette situation. L'HIA a plusieurs particularités : elle est souvent explosive et sévère, ses manifestations cliniques peuvent être floues, elle est souvent résistante au traitement anti-thyroïdien, et elle survient le plus souvent chez des patients relativement âgés avec un terrain cardiovasculaire fragile, ce qui rend la tolérance à cette hyperthyroïdie plus difficile et l'enjeu plus important.

L'incidence de l'HIA concerne 7 à 15 % des patients traités par l'amiodarone [10]. En Europe, où l'apport iodé est insuffisant, l'incidence est plus élevée (12 à 15 % des patients sous traitement par amiodarone) tandis qu'aux États-Unis, où l'apport iodé est suffisant, l'incidence est de 2 à 10 % des patients sous amiodarone. Ainsi, l'HIA représente 75 % et 35 % des dysthyroïdies sous amiodarone en Europe et aux États-Unis respectivement [5, 6].

La durée d'exposition avant le développement d'une hyperthyroïdie est variable : une hyperthyroïdie pourrait survenir 1 mois à 8 ans après l'introduction de l'amiodarone [12, 18, 19]. Comme la demi-vie du médicament est assez longue (20-200 jours), l'HIA peut apparaître plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone. Une étude récente a rapporté que l'HIA, majoritairement de type 2, est survenue chez 19 % des patients après 6 mois d'arrêt d'amiodarone [19].

La présentation clinique est souvent brutale. De manière générale, les signes cliniques ne sont pas différents de ceux de l'hyperthyroïdie conventionnelle [20]. Une récurrence d'arythmie ou l'apparition d'une nouvelle arythmie, ou encore une modification inexpliquée de l'INR durant un traitement chronique par l'amiodarone doivent évoquer une hyperthyroïdie.

L'exploration hormonale de la thyroïde révèle constamment une TSH freinée, des concentrations accrues d'hormones thyroïdiennes. Les concentrations élevées de T3 confirment le diagnostic [5].

L'HIA est associée à une élévation de la morbi-mortalité cardiovasculaire [9, 10, 21]. L'impact des hormones thyroïdiennes sur le système cardiovasculaire est bien connu. Elles agissent sur la fonction systolique et diastolique. L'état cardiovasculaire fragile des patients sous amiodarone impose une prise en charge efficace et relativement rapide de l'hyperthyroïdie. Cette dernière est sou-

Le dossier – Cœur et thyroïde

vent compliquée d'une autre arythmie et/ou d'une décompensation cardiaque. Conen *et al.* [9] ont rapporté une récurrence des troubles du rythme chez 46 % des patients souffrant d'une HIA et une mortalité élevée (19 % des patients). Les chiffres sont plus élevés lorsque la fraction d'éjection est altérée. Yiu *et al.* ont également rapporté des complications cardiaques chez 30 % des patients [10]. Ces complications peuvent même apparaître tardivement chez ces patients. Ainsi, une stratégie préventive pour éviter l'apparition d'une hyperthyroïdie est indispensable. L'amiodarone devrait donc être privilégiée chez des patients dont la thyroïde est saine.

Bartalena *et al.*, en 1994, ont proposé une classification pour l'HIA. Cette classification est basée sur la morphologie thyroïdienne, la vascularisation, le captage d'iode radioactif des 24 h (**tableau I**). Si le diagnostic biologique de l'hyperthyroïdie est facile, le type d'HIA est néanmoins difficile à affirmer. La distinction des types d'HIA détermine la prise en charge, facilite la décision d'arrêt/reprise de l'amiodarone et aide à estimer le risque de récurrence de cette hyperthyroïdie. En général, l'étude de la vascularisation thyroïdienne évaluée en écho-Doppler couleur est actuellement considérée comme le meilleur examen dans cet objectif [22]. L'HIA de

type 1 est due à une surcharge iodée et à une hyperactivité folliculaire chez un patient ayant une thyroïde pathologique (ou historiquement connue sous le nom de Jod-Basedow). Elle est prédominante chez des patients avec un apport iodé insuffisant, porteurs d'une thyroïde nodulaire ou ayant des antécédents de maladie de Basedow.

Pour mieux distinguer ce type d'HIA, l'échographie et la scintigraphie sont 2 examens clés. L'HIA de type 1 est caractérisée par un débit sanguin modérément élevé (stade I-III) sur une thyroïde nodulaire et/ou hypoéchogène, ce qui reflète une hypervascularisation ou un hyperfonctionnement. La captation de l'iode radioactif des 24 h est soit normale, soit élevée, sauf dans des régions avec un apport iodé suffisant où la captation est diminuée. Cet examen reflète une organisation normale ou élevée de l'iode [11].

L'HIA de type 2 ou la TIA (thyroïdite induite par amiodarone) est une forme destructrice induite par la toxicité médicamenteuse. Elle survient préférentiellement sur une thyroïde saine. L'hyperthyroïdie est due à une production massive d'hormones thyroïdiennes, un mécanisme proche d'une thyroïdite subaiguë de De Quervain. À l'inverse de l'HIA de type 1, les flux de débit sanguin sont diminués ou indétectables

(stade 0) sur l'échographie Doppler et les taux de captation de l'iode radioactif sont diminués (< 3 %), s'ils ne sont pas nuls, ce qui reflète un défaut d'organification de l'iode. L'hyperthyroïdie persiste pendant 1 à 3 mois et la réponse au traitement est plus rapide que l'HIA de type 1. Une hypothyroïdie après cet épisode est rare, mais ce risque existe. Elle peut survenir transitoirement, de façon spontanée ou après une surcharge iodée (y compris la reprise du traitement par amiodarone) [12].

L'HIA de type 1 survient relativement tôt après l'exposition à l'amiodarone (3-20 mois après l'introduction de l'amiodarone). Elle nécessite un traitement par antithyroïdiens de synthèse (ATS). Néanmoins, la surcharge iodée importante freine l'efficacité des ATS. Pour améliorer l'efficacité des ATS, un traitement par perchlorate (KClO₄ ou NaClO₄) pourrait être introduit [23]. En général, ces patients nécessitent des doses plus élevées d'ATS que les autres types d'hyperthyroïdie, du fait de la surcharge iodée. Le perchlorate de potassium renforce l'action des ATS en s'opposant compétitivement à la pénétration de l'iode. Les deux traitements sont nécessaires dans la majorité des cas. La dose maximale quotidienne du perchlorate ne doit pas dépasser 1 gramme. Il est conseillé d'arrêter le traitement par perchlorate de potassium dès que les niveaux des hormones thyroïdiennes sont normalisés. La durée de traitement ne doit pas dépasser 6 semaines. Après 6 semaines, la réponse aux ATS est améliorée par la diminution des concentrations intrathyroïdiennes en iode.

L'HIA de type 2 est traitée par corticothérapie [24, 25], efficace pour freiner l'inflammation thyroïdienne et inhiber la conversion de la T₄ en T₃. Le prednisone à dose de 0,5 mg/kg/jour pendant 2 à 4 semaines pourrait normaliser la T₃. Une décroissance progressive sur 3 mois est nécessaire. Une récurrence d'hyperthyroïdie pourrait survenir après l'arrêt brutal du traitement.

	Type 1	Type 2
Thyroïde pathologique	Goitre/nodule >1cm	Non
Échographie	GMN	Normal
Écho-Doppler	Vascularisation I-III	Vascularisation nulle
Scintigraphie	Normal/bas	Blanche
Délai d'apparition	< 1 an	> 1 an/aléatoire
Réponse au traitement	Lente	Plus rapide
Devenir	Rémission/récidive	Rémission/hypothyroïdie
Amiodarone	Arrêt	Optionnel/Arrêt
PEC après rémission	Ablation	Surveillance
Physiopathologie	Surcharge iodée	Inflammation
Auto-immunité	Anticorps positifs	Anticorps négatifs
Traitement	ATS/ClO ₄	Corticoïdes

Tableau I : Caractéristiques des 2 types d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone. ClO₄ : perchlorate.

ILS COMPTENT
POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Cosimprel®

Fumarate de

1^{re} association fixe **BISOPROLOL** **PÉRINDOPRIL**

arginine

sécable



5 5

sécable



5 10



10 5



10 10

1^{re} prise par
jour

COSIMPREL® 5/5, 5/10, 10/5 et 10/10 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

COSIMPREL® 5/5 et 10/5 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche**, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Dans l'hypertension artérielle, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée avant de débiter le traitement.

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



Le dossier – Cœur et thyroïde

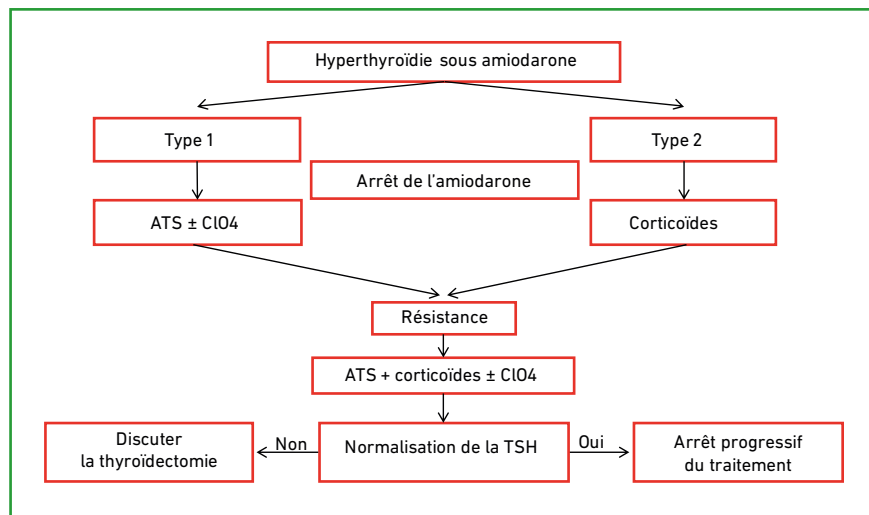


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone. ClO4 : perchlorate.

En pratique, une association des 2 schémas thérapeutiques est souvent nécessaire, surtout aux premiers stades, où le type de l'HIA n'est pas déterminé, en attendant les résultats des investigations, où la distinction entre les types 1 et 2 de l'HIA est parfois difficile. Ainsi, un traitement par antithyroïdiens de synthèse couplé avec des corticoïdes et du perchlorate pourrait être nécessaire pour contrôler l'hyperthyroïdie [5]. Cependant, une réponse rapide avec baisse significative de taux de T3 témoigne d'une HIA de type 2, les ATS pourraient être interrompus et seuls les glucocorticoïdes pourraient être maintenus. Si, au contraire, une résistance au traitement est notée, les ATS devraient être privilégiés (fig. 1).

Arrêt de l'amiodarone

Dans l'idéal, l'arrêt de l'amiodarone durant une hyperthyroïdie est impossible. Près de 80 à 90 % des spécialistes préconisent l'arrêt du médicament, surtout en cas d'HIA de type 1 [5, 6]. Néanmoins, l'arrêt de l'amiodarone n'est pas toujours facile, surtout quand les autres alternatives antiarythmiques ne sont pas efficaces. La liposolubilité de l'amiodarone fait que 6 mois sont nécessaires pour complètement l'élimi-

ner, suggérant que son arrêt ne doit pas influencer la prise en charge de l'hyperthyroïdie. Au contraire, le maintien de l'amiodarone prolonge le temps nécessaire à la guérison et diminue l'efficacité du traitement de l'HIA [26].

Dans une autre étude prospective, la poursuite de l'amiodarone dans l'HIA de type 2 chez 22 patients a abouti à une récurrence d'HIA chez 3 patients et au développement d'une hypothyroïdie chez 30 % d'entre eux [24]. Actuellement, l'arrêt de l'amiodarone n'est plus obligatoire dans les HIA de type 2, notamment chez des patients présentant une nécessité absolue de ce traitement [5, 6]. Néanmoins, son arrêt dans les cas d'HIA de type 1 facilite la réponse au traitement qui est largement dépendante de la surcharge iodée. Les recommandations de l'ATA prennent en compte le point de vue du cardiologue, en particulier si une alternative à l'amiodarone est envisageable.

Surveillance du bilan thyroïdien et prévention d'une HIA

Malheureusement, l'introduction d'amiodarone se fait souvent en urgence, sans anticipation. Toutefois, l'exploration de la thyroïde (biologique et radiologique) est primordiale avant

de débuter le traitement. En pratique, un dosage de TSH, des anticorps (anti-thyropéroxydase et anti-récepteur de TSH) avec une échographie thyroïdienne semblent nécessaires avant le début du traitement par amiodarone ou précocement après.

À ce jour, il n'y a pas de consensus concernant la surveillance thyroïdienne chez les patients sous traitement par l'amiodarone. En effet, l'épisode de l'HIA pourrait être tardif, des années après le début du traitement par l'amiodarone, notamment pour l'HIA de type 2 [18, 24, 26]. Une surveillance régulière est donc indispensable. Sous traitement par amiodarone, la surveillance hormonale thyroïdienne devrait être au moins semestrielle. Sélectionner les candidats à un traitement par l'amiodarone (des patients avec une thyroïde saine) joue un rôle important dans la prévention de l'apparition de l'HIA. De plus, l'amélioration de l'apport iodé quotidien pourrait renverser la tendance vers l'hypothyroïdie, comme c'est le cas aux États-Unis.

Ablation thyroïdienne après la restauration de l'euthyroïdie

Après la restauration de l'euthyroïdie, le traitement ablatif est recommandé par 34 % et 8 % des spécialistes pour une HIA de type 1 et 2 respectivement [5, 6]. Actuellement, il n'existe pas d'étude démontrant l'intérêt d'un traitement ablatif et les expériences ou les recommandations se basent sur les avis des experts. Nous avons pour notre part publié une étude qui démontre le risque de récurrence de l'HIA après la reprise d'amiodarone. Ce risque est très élevé en cas d'HIA de type 1 [12]. Nous estimons que l'ablation thyroïdienne est indispensable chez ces patients, surtout lorsque le contrôle de l'HIA est difficile, et en raison de la fragilité cardiaque importante qui pourrait amener à reprendre l'amiodarone. L'enjeu chirurgical est moins important après avoir établi une euthyroïdie.

L'iode radioactif pourrait également être un choix thérapeutique quand une thyroïdectomie est contre-indiquée, même si la captation de l'iode radioactif est basse. Il est efficace avec un risque de récurrence bas. Une scintigraphie thyroïdienne prétraitement pourrait prédire la réponse au traitement par I131.

Reprise de l'amiodarone et récurrence de l'HIA

L'HIA est une situation dangereuse et le risque de récurrence d'HIA n'est théoriquement pas tolérable [9, 10]. La reprise de l'amiodarone après son arrêt est à éviter pour prévenir l'aggravation ou la récurrence de l'hyperthyroïdie [5, 6]. Néanmoins, la réintroduction de l'amiodarone chez les patients ayant des antécédents d'HIA est souvent nécessaire face à une arythmie résistante ou récidivante, notamment chez des patients dont la réponse était auparavant satisfaisante sous amiodarone [3, 4].

L'ablation thyroïdienne pourrait être une option préventive avant la reprise de l'amiodarone. Dans la majorité des cas, ces patients sont préparés pour une ablation de la thyroïde avant la reprise de l'amiodarone. Ainsi, le scénario de reprise de l'amiodarone sans "tissu thyroïdien" serait facile à envisager. Malheureusement, l'ablation thyroïdienne n'est pas toujours réalisée et les cardiologues sont parfois contraints de réintroduire l'amiodarone.

Nous avons effectué une étude rétrospective monocentrique sur notre cohorte d'HIA. La reprise de l'amiodarone a été nécessaire chez 30 % des patients, et l'ablation préopératoire effectuée chez seulement 4 % d'entre eux [12]. En effet, sur les 46 patients inclus, 14 patients ont développé un second épisode d'HIA (30 %). Le risque de récurrence est prédominant chez des patients avec une HIA de type 1. Plus de 70 % de ces patients présentent un second épisode d'HIA si la thyroïde est "fonctionnelle". Néanmoins, 20 % des patients ayant

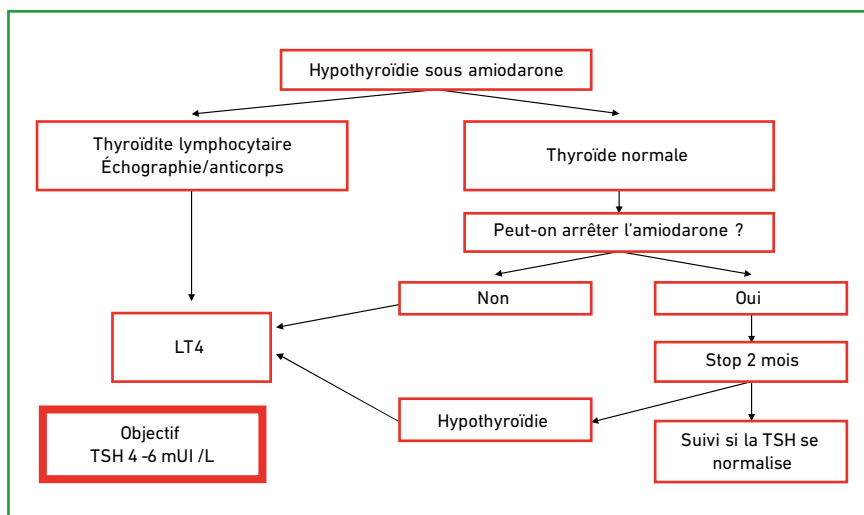


Fig. 2: Algorithme de prise en charge de l'hypothyroïdie induite par l'amiodarone.

une HIA de type 2 pourraient présenter une récurrence d'HIA [12]. Ces résultats démontrent l'importance du type d'HIA au-delà du choix thérapeutique.

Les ATS ne sont traditionnellement pas recommandés dans la prévention d'une récurrence d'HIA [5, 6]. Pour autant, dans notre étude, des ATS ont été utilisés à petites doses dans cet objectif. En effet, chez des patients ayant nécessité une reprise urgente de l'amiodarone, les ATS ont été introduits en parallèle. Sur un suivi moyen de 6 ans, le risque de récurrence a été diminué à 18 % chez des patients avec des antécédents d'HIA de type 1. La récurrence d'une HIA de type 2 n'affecte que 20 % des patients en présence ou en l'absence des ATS [12]. Les ATS pourraient donc être proposés chez des patients ayant une HIA de type 1 pour lesquels l'amiodarone devrait être réintroduite en urgence.

Hypothyroïdie induite par amiodarone

L'hypothyroïdie induite par amiodarone affecte principalement les patients avec un terrain auto-immun favorisant une thyroïdite lymphocytaire. Elle est plus fréquente que l'HIA dans les zones où l'apport iodé est suffisant [8, 27]. Sa prévalence varie selon le degré d'hypo-

thyroïdie, mais la vraie hypothyroïdie avec une TSH > 10 mUI/L affecte 5 % des patients traités par amiodarone. Le tableau clinique et la prise en charge ne sont pas différents de l'hypothyroïdie sur une thyroïdite de Hashimoto (fig. 2).

Au contraire de l'HIA, l'enjeu lié à l'hypothyroïdie est moindre et la prise en charge est relativement simple, ne nécessitant pas l'arrêt de l'amiodarone [13]. Le traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes est débuté lorsque la TSH dépasse 10 mUI/L. L'objectif thérapeutique est une TSH dans la limite haute de la normalité ou légèrement au-dessus. L'objectif final est d'éviter le surtraitement et le risque de tachyarythmie. Un tel seuil de TSH permettrait de réduire le débit de métabolisme diminuant la surcharge cardiaque chez ces patients.

Conclusion

Les dysthyroïdies secondaires à l'amiodarone sont fréquentes et imposent une surveillance régulière de l'exploration hormonale thyroïdienne chez ces patients. Une exploration pré-introduction de l'amiodarone pourrait diriger les cardiologues vers une stratégie d'évité-

Le dossier – Cœur et thyroïde

tion de l'amiodarone si une pathologie thyroïdienne sous-jacente, notamment un goitre nodulaire, existe. L'HIA est souvent sévère et augmente la morbi-mortalité cardiaque chez les patients au terrain cardiovasculaire fragile. La classification de l'HIA est indispensable non seulement pour la prise en charge, mais aussi pour participer à la décision d'arrêt/reprise ou maintien de l'amiodarone et pour estimer le risque de récurrence d'hyperthyroïdie.

Un état cardiaque fragile, en particulier la présence d'une insuffisance cardiaque et un risque élevé de récurrence des tachy-arythmies, peut témoigner d'une possible nécessité de réintroduction de l'amiodarone malgré les antécédents d'HIA. Chez certains patients, il est recommandé de programmer une ablation thyroïdienne avant de réintroduire l'amiodarone. L'enjeu de l'hypothyroïdie est moins important et la prise en charge reste simple avec la possibilité de conserver le traitement par l'amiodarone lors du traitement par les hormones thyroïdiennes. Toutefois, la TSH devrait être maintenue dans les valeurs hautes des normes pour éviter le risque de surdosage.

BIBLIOGRAPHIE

1. MASSIE BM, FISHER SG, RADFORD M *et al.* Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. *Circulation*, 1996;93:2128-2134.
2. DORIAN P, CASS D, SCHWARTZ B *et al.* Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*, 2002;346:884-890.
3. ZIMETBAUM P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2007;356:935-941.
4. VAN HERENDAEL H, DORIAN P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag*, 2010;6:465-472.
5. BARTALENA L, WIERSINGA WM, TANDA ML *et al.* Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004;61:494-502.
6. TANDA ML, PIANTANIDA E, LAI A *et al.* Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008;69:812-818.
7. AHMED S, VAN GELDER IC, WIESFELD ACP *et al.* Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011;75:388-394.
8. TRIP MD, WIERSINGA W, PLOMP TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med*, 1991;91:507-511.
9. CONEN D, MELLY L, KAUFMANN C *et al.* Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:2350-2355.
10. YIU KH, JIM MH, SIU CW *et al.* Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:109-114.
11. MAQDASY S, BENICHOU T, DALLEL S *et al.* Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Ann Endocrinol*, 2019;80:54-60.
12. MAQDASY S, BATTISSE-LIGNIER M, AUCLAIR C *et al.* Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Recurrence After Amiodarone Reintroduction. *Am J Cardiol*, 2016;117:1112-1116.
13. BARTALENA L, BOGAZZI F, CHIOVATO L *et al.* 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*, 2018;7:55-66.
14. COHEN-LEHMAN J, DAHL P, DANZI S *et al.* Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*, 2010;6:34-41.
15. TAVERON I, BATTISSE-LIGNIER M, MAQDASY S. [Challenges in the management of amiodarone-induced thyrotoxicosis]. *Presse Medicale Paris Fr*, 2018;47:746-756.
16. WOLFF J, CHAIKOFF IL. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology*, 1949;45:504-513, illust.
17. JONCKHEER MH, BLOCKX P, KAIVERS R *et al.* Hyperthyroidism as a possible complication of the treatment of ischemic heart disease with amiodarone. *Acta Cardiol*, 1973;28:192-200.
18. BOGAZZI F, BARTALENA L, DELL'UNTO E *et al.* Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007;67:533-537.
19. TOMISTI L, ROSSI G, BARTALENA L *et al.* The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*, 2014;171:363-368.
20. NEWMAN CM, PRICE A, DAVIES DW *et al.* Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart Br Card Soc*, 1998;79:121-127.
21. O'SULLIVAN AJ, LEWIS M, DIAMOND T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*, 2006;154:533-536.
22. BOGAZZI F, BARTALENA L, BROGIONI S *et al.* Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*, 1997;7:541-545.
23. BARTALENA L, BROGIONI S, GRASSO L *et al.* Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996;81:2930-2933.
24. ESKESSA SA, ENDERT E, FLIERS E *et al.* Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:499-506.
25. BOGAZZI F, TOMISTI L, ROSSI G *et al.* Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:3757-3762.
26. BOGAZZI F, BARTALENA L, TOMISTI L *et al.* Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:3374-3380.
27. ZHONG B, WANG Y, ZHANG G *et al.* Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology*, 2016;134:366-71. doi:10.1159/000444578.

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

Le dossier – Cœur et thyroïde

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Cœur et hypothyroïdie

- L'hypothyroïdie a des conséquences sur le système cardiovasculaire : elle est associée à une augmentation des résistances vasculaires périphériques, à une réduction de la contractilité myocardique et du débit cardiaque et à une diminution de la fréquence cardiaque.
- L'hypothyroïdie s'accompagne de modifications favorables à la constitution d'athérosclérose, telles que l'hypertension artérielle diastolique, l'augmentation du LDL-cholestérol, l'augmentation de l'épaisseur intima-média et la dysfonction endothéliale.
- Ces modifications sont réversibles après instauration d'une substitution hormonale thyroïdienne.
- En cas d'antécédent cardiaque, et notamment de coronaropathie, le traitement substitutif doit être introduit prudemment.
- En cas d'hypothyroïdie infraclinique (TSH élevée associée à une T4 normale), le traitement substitutif est indiqué dans les cas suivants : présence d'une symptomatologie clinique, TSH supérieure à 10 mUI/L ou présence d'une altération du profil lipidique.

Cœur et hyperthyroïdie

- Les actions des hormones thyroïdiennes sont complexes et s'exercent sur les fonctions rythmiques, contractiles et vasculaires.
- Ces actions sur un plan physiologique sont plutôt favorables sur la fonction cardiaque mais ceci n'a pas pour l'instant de traduction thérapeutique.
- Les formes sévères de thyrotoxicose sont responsables d'un tableau systémique engageant le pronostic vital. L'atteinte cardiovasculaire est l'un des éléments majeurs du pronostic.
- Les formes infracliniques ou frustes d'hyperthyroïdie sont fréquentes et leurs conséquences encore mal comprises. Une association claire avec un surrisque de fibrillation auriculaire est bien établie chez les sujets de plus de 60 ans.
- Des essais cliniques sont nécessaires pour optimiser la prise en charge de ces formes frustes.

Amiodarone et pathologies thyroïdiennes

- L'imprégnation en amiodarone entraîne une élévation de la T4, une baisse de la T3 et une légère baisse de la TSH en l'absence de dysthyroïdie.
- La dysthyroïdie secondaire à l'amiodarone affecte 1 patient sur 5, motivant la nécessité d'une surveillance régulière de la TSH.
- L'HIA représente un enjeu majeur pour les cliniciens de fait de sa résistance relative au(x) traitement(s) antithyroïdien(s) et du risque accru de récurrence des troubles du rythme.
- Déterminer le type d'HIA (type 1 : surcharge iodée sur une thyroïde pathologique ; type 2 : thyroïdite sur une thyroïde saine) oriente la prise en charge vers des ATS ou corticoïdes respectivement.
- L'amiodarone devrait être interrompue devant une HIA.
- L'ablation thyroïdienne devrait être discutée après le contrôle de l'hyperthyroïdie.
- La prise en charge de l'hypothyroïdie se résume à l'introduction prudente des hormones thyroïdiennes.

I Revues générales

Le sevrage tabagique est-il réalisable par le cardiologue de ville ?

RÉSUMÉ : Malgré des recommandations claires, le sevrage tabagique, que ce soit en prévention primaire ou secondaire, est insuffisamment et mal pris en charge par les cardiologues.

Les obstacles à la prise en charge sont essentiellement le manque de connaissances et de temps, même si on peut également incriminer une absence de motivation, un mode de communication inadap-
té et des connaissances erronées. Si la prise en charge du patient fumeur n'est pas toujours simple, il est parfaitement possible d'initier et de soutenir un sevrage tabagique par une approche adéquate.

Les méthodes psycho-comportementales et les médicaments du sevrage tabagique ont fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité chez les patients cardiaques, leur emploi reste simple et bien codifié. En cas de patients complexes ou d'échec répétés, l'orientation vers un tabacologue doit être privilégiée.



O. STORA

Centre médical Mauvoisins, NANTES.
Réseau Maladie Chronique MC44, www.mc44.fr

Un problème majeur de santé publique

D'après les données de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux et la bronchopathie chronique obstructive, largement favorisés par le tabac, sont les principales causes de mortalité dans le monde, responsables de 15,2 millions de décès au total en 2016, soit 27 % du nombre total de décès. En France, les maladies cardiovasculaires sont depuis de nombreuses années la 2^e cause de mortalité après les pathologies cancéreuses [1], et on estime le nombre annuel de décès attribuables au tabagisme à 73 200, soit 13 % de la mortalité, avec une nette prédominance masculine (55 700 décès, soit 76 %).

1. Le tabac, un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire

Parmi les 6 principaux facteurs de risque modifiables objectivés dans l'étude INTERHEART [2], le tabac est le 2^e fac-

teur en cause après les dyslipidémies, aussi bien chez les hommes que chez les femmes (*fig. 1*) [3].

La prise en charge optimale du patient coronarien en prévention secondaire implique des modifications du mode de vie et des habitudes alimentaires, l'équilibre tensionnel et l'atteinte des objectifs de LDL cholestérol, mais également un sevrage complet et définitif du tabac qui réduit à lui seul le risque de décès de 36 % et le risque de récurrence d'infarctus de 32 % [4]. Ce bénéfice majeur est lié au fait que la plupart des modifications physiopathologiques induites par le tabac sont rapidement réversibles à l'arrêt de sa consommation.

2. Un facteur de risque qui frappe tôt

Le rapport "*Mortality Attributable to Tobacco*" de l'OMS publié en 2012 [5] constate que, bien que l'incidence globale des pathologies cardiovasculaires augmente avec l'âge, la mortalité attribuable au tabac est beaucoup plus élevée

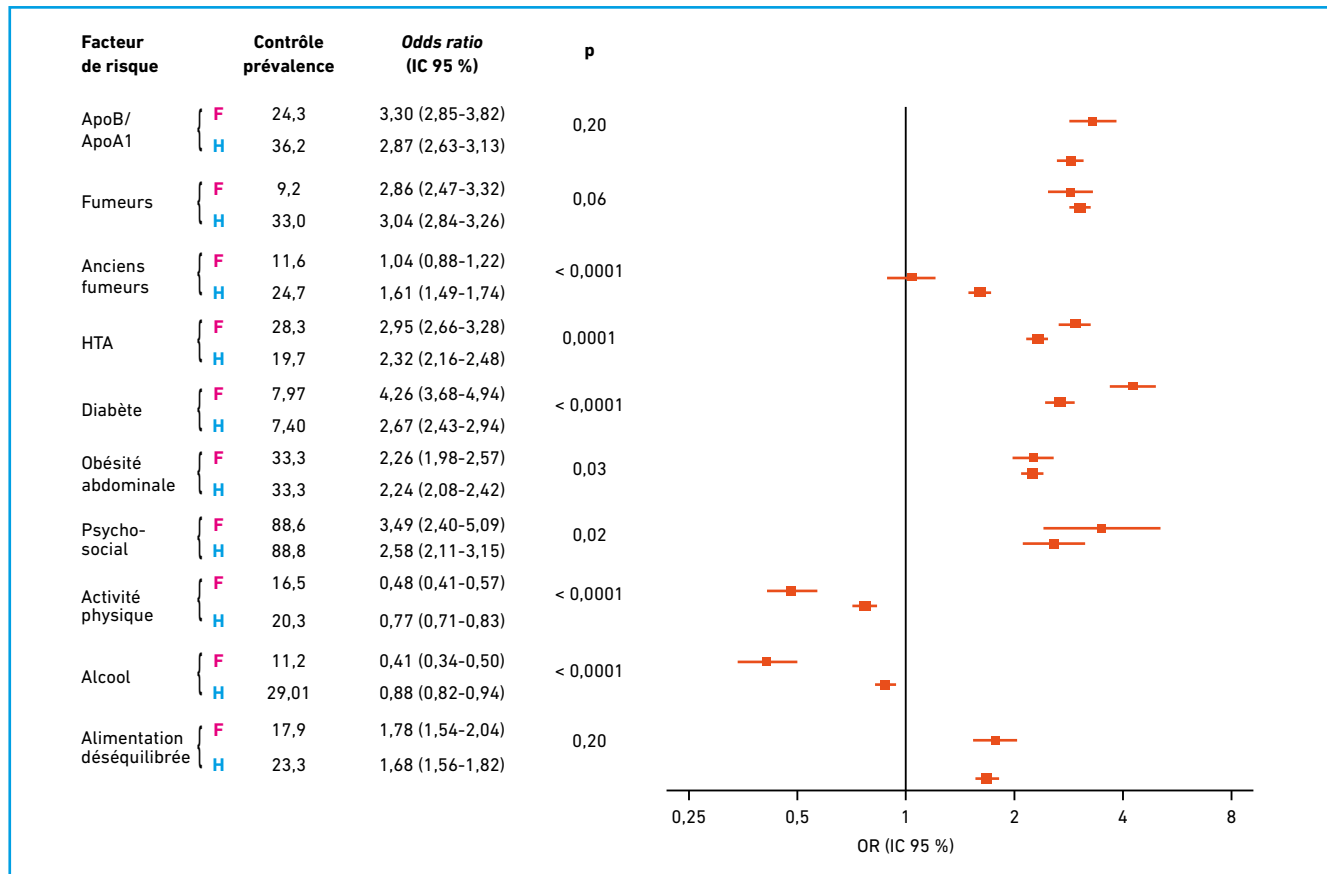


Fig. 1 : Comparaison des facteurs de risque d'IM aigu entre les femmes et les hommes. *Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study.* IM : infarctus du myocarde.

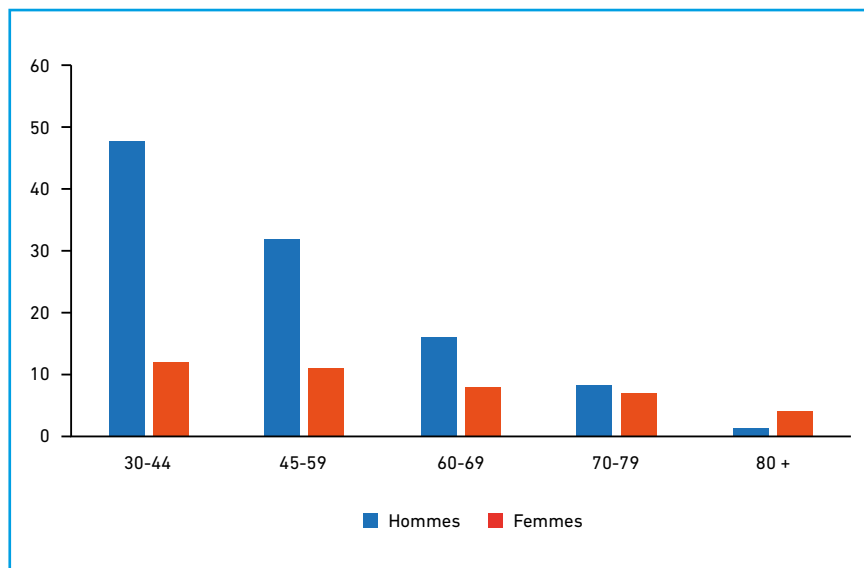


Fig. 2 : Mortalité cardiovasculaire attribuable au tabagisme par tranche d'âge. Elle est d'autant plus importante que les sujets sont jeunes (d'après l'OMS [6]).

dans le groupe des 30-44 ans (48 % des hommes, 12 % des femmes) que dans les tranches de population plus âgées (**fig. 2**). Par ailleurs, même si le tabagisme est la principale cause d'événements de maladie coronarienne chez les fumeurs de tous les groupes d'âge, le risque relatif est multiplié par plus de 5 chez les moins de 50 ans, alors qu'il est de l'ordre de 2 chez les patients plus âgés [6].

Ce risque relatif plus élevé chez les patients jeunes s'explique par les mécanismes d'action particulièrement importants du tabagisme sur la fonction plaquettaire et la dysfonction endothéliale à l'origine de phénomènes de thrombose et de spasme chez des sujets n'ayant par ailleurs pas toujours de lésions significatives d'athérosclérose.

Revue générale

3. Pas de consommation sans risque

Bien qu'il n'y ait pas de faible consommation sans augmentation du risque, 1 seule cigarette par jour augmentant le

risque de près de 40 % [7], on retrouve une forte relation entre le niveau de consommation, la durée d'exposition du tabagisme et la survenue de décès par maladie cardiovasculaire chez les

hommes âgés de moins de 65 ans [8]. Le tabagisme occasionnel et le tabagisme passif sont également associés à une augmentation du risque de pathologie cardiovasculaire de l'ordre de 25 à 30 % (fig. 3).

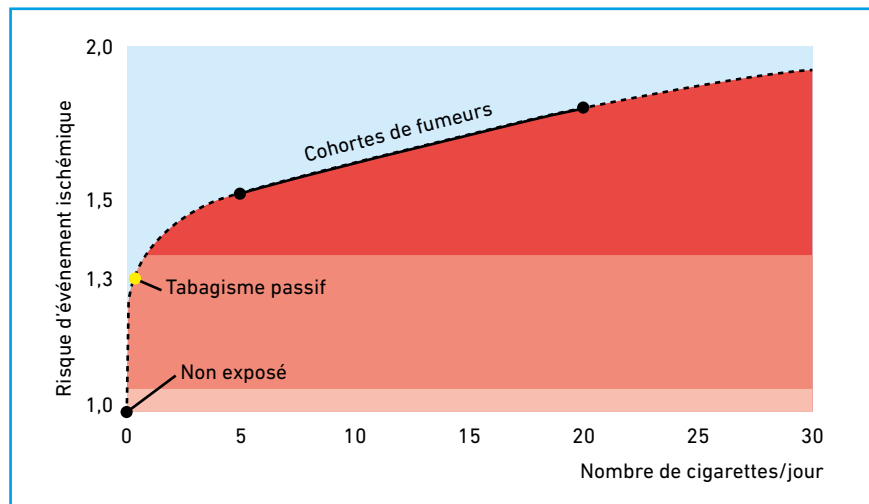


Fig. 3 : Risque d'événement cardiovasculaire en fonction du nombre de cigarettes fumées ou de l'exposition passive à la fumée (d'après [8]).

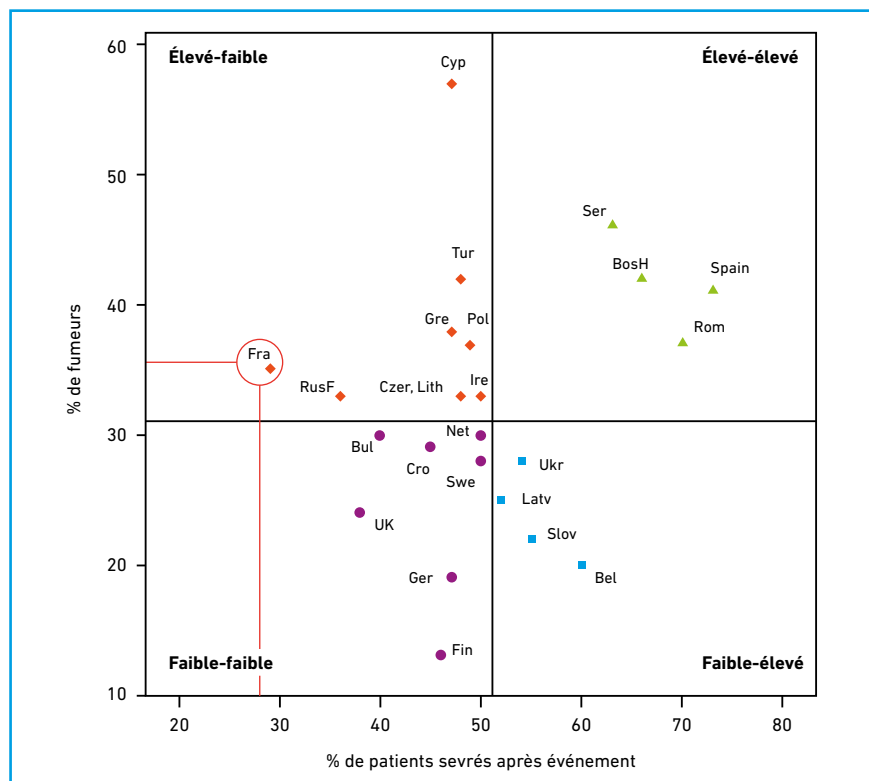


Fig. 4 : Prévalence du tabagisme au moment de l'événement coronaire et taux de sevrage à 6 mois en Europe (d'après Snarterse M et al. [11]). La France a le plus mauvais taux de sevrage (< 30 %).

En prévention secondaire, il existe un risque accru de non-observance au traitement, de nouvel infarctus [4], de thrombose de stent [9], et d'augmentation des hospitalisations et de la mortalité cardiovasculaire.

4. Trop de fumeurs persistants

Malgré les risques connus du tabagisme pour la santé, et alors que l'efficacité des méthodes de sevrage est prouvée, les taux d'arrêt du tabac sont faibles : environ 70 % des fumeurs souhaitent arrêter, 40 % ont fait une tentative au cours de l'année précédente, la majorité sans aide particulière, 95 % rechutent dans l'année et finalement 5 à 7 % seulement des fumeurs réussissent leur sevrage.

En prévention secondaire, selon les données de l'enquête EUROASPIRE IV évaluant l'atteinte des objectifs de contrôle des facteurs de risque [10], le taux de sevrage en France reste dramatiquement faible, seulement moins de 1/3, soit 25 % de patients fumeurs persistants 6 mois après un accident coronaire, alors que les "bons élèves" européens obtiennent des taux de sevrage supérieurs à 65 % avec moins de 10 % de fumeurs persistants (fig. 4).

Enfin, au décours immédiat d'une hospitalisation en cardiologie et malgré des conditions difficiles avec un sevrage subi plus que choisi, les taux d'abstinence, obtenus grâce à un programme associant entretien long et traitement, sont initialement importants (88 %), mais on assiste à une reprise rapide du tabagisme, la moitié de ces reprises se situant dans le 1^{er} mois [11]. Ces données soulignent le rôle primordial du médecin généraliste et du cardiologue libéral pour initier ou entretenir un sevrage.

Une faible implication des cardiologues

1. Une prise en charge déficiente

Plusieurs enquêtes menées sur le même modèle en 1993 [12], 2005 [13] puis 2015 [14] auprès des cardiologues français ont montré une faible implication dans la prise en charge du tabagisme de leurs patients. Malgré une nette amélioration des connaissances sur l'implication du tabac dans la genèse des maladies cardiovasculaires, et un dépistage quasiment systématique du tabagisme actif et passif, la prise en charge reste faible, les traitements peu prescrits, l'orientation vers les tabacologues pas assez fréquente.

2. Quels sont les freins à la prise en charge ?

● *Un manque de motivation ?*

Le tabagisme des professionnels de santé est un frein important à la prise en charge, heureusement, celui-ci est en nette diminution chez les cardiologues français : s'ils étaient près de 27 % de cardiologues fumeurs réguliers en 1993 [12], ils n'étaient plus que 8 % en 2007 [13] et 5 % en 2015 [14], un taux bien inférieur aux 27 % de fumeurs réguliers en France en 2017 [15], mais restant largement supérieur au 1,3 % de cardiologues américains fumeurs. Cette diminution du tabagisme des cardiologues et des professionnels de santé, en dehors de l'exemplarité indispensable du médecin, légitimise une optimisation de la prise en charge du sevrage.

De façon plus anecdotique, pour expliquer le manque de motivation d'une prise en charge des fumeurs, on retrouve le manque de confiance en soi, la crainte de perdre des patients, des croyances erronées sur la dépendance au tabac et ses conséquences sur la santé, des doutes sur l'applicabilité des connaissances dans la pratique courante.

● *Une formation déficiente*

Le facteur le plus fortement associé à la faible implication des professionnels de santé dans la prise en charge du sevrage tabagique est le manque de formation (RR: 2,70; IC 95 % : 1,68-4,32), suivi du manque de documentation (RR: 2,10; IC 95 % : 1,31-3,39) et du manque de temps (RR: 1,65; IC 95 % : 1,02-2,66) [16].

Dans la dernière enquête menée auprès des cardiologues français [14], seulement 20 % des cardiologues ayant répondu ont bénéficié d'une formation sur le sevrage tabagique, que ce soit au cours de congrès, formation médicale continue ou lecture de revues. De même, paradoxalement, 1 cardiologue sur 2 n'est pas demandeur d'une formation spécifique ou complémentaire sur le sevrage tabagique. Globalement, 30 % d'entre eux seulement estiment être bien ou très bien informés sur l'aide au sevrage tabagique.

Ce déficit de formation et de connaissances se traduit par une prise en charge de moindre qualité : même si la majorité des cardiologues interrogent leurs patients sur le tabagisme actif et passif, ils ne sont plus que 56 % à connaître le conseil minimal donné au fumeur, et 18 % à le citer correctement.

Pourtant, il est actuellement recommandé d'intégrer le dépistage individuel, l'utilisation de l'entretien motivationnel, l'accompagnement psychologique du patient et l'aide à l'arrêt de la consommation du tabac dans la formation initiale et les programmes de développement professionnel continu, aussi bien pour les médecins libéraux que les médecins hospitaliers.

● *Un manque de pratique*

Les différentes enquêtes menées auprès des cardiologues montrent également une méconnaissance et une sous-utilisation des produits de sevrage. Ainsi,

en 2009 [13], ils n'étaient que 21 % à déclarer prescrire régulièrement des substituts nicotiniques, la prescription de varénicline et de bupropion étant anecdotique. Ces prescriptions sont bien inférieures à ce que l'on peut observer chez les médecins généralistes, les pneumologues et les oncologues [17].

Cela explique que le professionnel de santé le plus souvent cité en première position pour soutenir un patient dans son désir d'arrêt est le tabacologue (50 %), cardiologue et médecin traitant arrivant à égalité (21 % des cas) [14]. Paradoxalement, le pharmacien n'est jamais cité comme professionnel de santé "ressource", alors qu'il est en première ligne pour conseiller les patients dans le choix des substituts nicotiniques qui sont en libre accès !

● *Un manque de temps*

Le manque de temps consacré à la prise en charge du tabac est également cité comme un obstacle majeur par les professionnels de santé [17]. La prise en charge du patient fumeur peut nécessiter des consultations longues, complexes du fait de la psychologie du fumeur, et répétées. On conçoit donc que le cardiologue ne soit pas prêt à consacrer trop de temps au tabac, au détriment des autres facteurs de risque, de l'examen clinique et des actes techniques. Il est certain qu'une consultation chez un "patient complexe", valvulaire, insuffisant cardiaque, coronarien instable, laisse peu de marge et qu'il est difficile de consacrer des consultations uniquement au sevrage tabagique pour des cardiologues dont ce n'est pas la vocation première. Pourtant, il reste souvent du temps disponible lors des consultations des coronariens stables, des diabétiques en prévention primaire, des hypertendus non compliqués, et ces quelques minutes disponibles peuvent être efficacement rentabilisées par une approche simple et pragmatique du sevrage.

Revue générale

3. Des traitements efficaces...

En première intention, les traitements nicotiniques de substitution (TNS) sont indiqués, de préférence en associant les dispositifs transdermiques (patchs), qui apportent l'essentiel de la nicotine nécessaire, et des formes à absorption buccale qui permettent un apport rapide de nicotine en cas de besoins complémentaires. En saturant les récepteurs nicotiniques, ils réduisent les symptômes physiques de manque. Le principal écueil pour les substituts nicotiniques reste le sous-dosage, source d'échec et de découragement pour le patient, peu enclin à faire une nouvelle tentative de sevrage.

En deuxième intention, la varénicline et le bupropion sont utilisables, après avoir vérifié que les traitements recommandés en première intention ont été bien conduits, à dose efficace, suffisamment longtemps, et que l'échec a été exploré sous tous ses aspects. Leur maniement reste aisé, nécessite quelques connaissances et un peu d'expérience pour gérer les effets secondaires.

Les médicaments du sevrage tabagique, substituts nicotiniques, varénicline et bupropion ont tous fait la preuve de leur efficacité. Par rapport au placebo, les taux de sevrage attendus dans les différentes études et méta-analyses [18-20] sont respectivement de l'ordre de 50 à 60 % pour les substituts nicotiniques (RR: 1,55; IC 95 % : 1,49-1,61) et le bupropion (RR: 1,82; IC 95 % : 1,60-2,06) et plus du double pour la varénicline (RR: 2,88; IC 95 % : 2,4-3,47) (**fig. 5**).

Le conseil individuel, le conseil téléphonique et les thérapies psycho-comportementales ont également fait la preuve de leur efficacité – augmentation du taux de sevrage de 64 % pour le conseil individuel (RR: 1,64; IC 95 % : 1,17-2,28), de 47 % pour le conseil téléphonique (RR: 1,47; IC 95 % : 1,15-1,88), la combinaison des différents types d'intervention augmentant le taux de sevrage de 70 à 100 % [21].

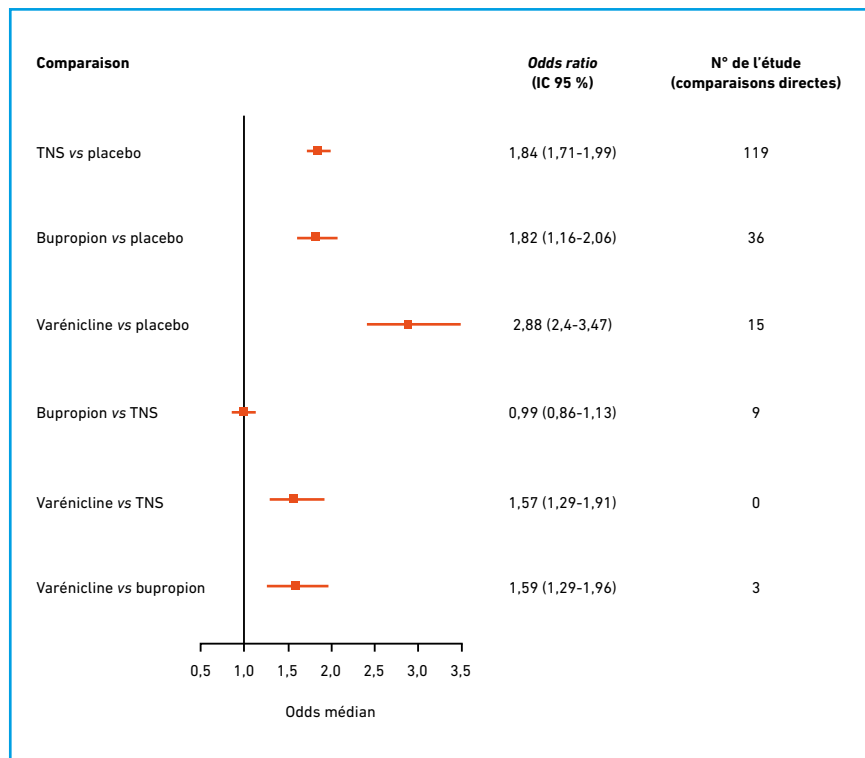


Fig. 5 : Efficacité des traitements médicamenteux du sevrage par rapport au placebo (d'après [19]).

4.... et bien tolérés

En raison de leur pharmacocinétique particulière liée à leur mode de délivrance, les traitements nicotiniques de substitution n'ont pas les mêmes effets sympathomimétiques que la nicotine absorbée par le fumeur et donc pas d'effet délétère sur le plan cardiovasculaire. Ils peuvent ainsi être prescrits sans restriction chez les coronariens, y compris sévères et au décours d'un syndrome coronaire [22, 23].

Concernant la varénicline, en juin 2011, la FDA alerte sur la possible augmentation du risque d'événements cardiovasculaires chez des patients atteints de pathologie cardiovasculaire, suspicion corroborée par une méta-analyse mettant en évidence, malgré un très faible nombre d'événements, une différence significative sur la survenue d'événements cardiovasculaires sous varénicline. Dans les années suivantes, plusieurs autres

méta-analyses (dont celle de Sterling incluant 38 essais randomisés réalisés sur plus de 12 000 patients) n'ont pas retrouvé de risque significatif [24].

Enfin, l'étude EAGLES a confirmé l'absence d'augmentation significative d'événements indésirables et la sécurité d'emploi de l'ensemble des traitements (substituts nicotiniques, varénicline et bupropion), tant sur le plan neuropsychiatrique que cardiovasculaire [20, 25]. En France, ces preuves d'efficacité et de bonne tolérance ont conduit au remboursement de la varénicline par l'Assurance Maladie depuis avril 2017.

Il faut bien entendu respecter les contre-indications : grossesse pour la varénicline et, pour le bupropion, antécédents de troubles convulsifs, de tumeur du système nerveux central, lors d'un sevrage alcoolique ou médicamenteux, en cas de cirrhose hépatique sévère et au cours de la grossesse.

5. La cigarette électronique (ou vapoteuse)

Elle permet de délivrer de la nicotine sans libérer de monoxyde de carbone (CO) et la présence de composés potentiellement toxiques (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, toluène, nitrosamines) est infiniment moindre que lors de la combustion du tabac. Elle peut donc être adoptée par le fumeur soit pour arrêter la consommation de tabac, soit pour compléter la substitution nicotinique.

En l'absence de données scientifiques probantes sur son efficacité et sa sécurité à long terme, il est actuellement difficile de conseiller la vapoteuse dans un but de sevrage, mais les patients qui l'ont adoptée ou qui souhaitent le faire ne doivent pas être *a priori* découragés. Il faut néanmoins mettre en garde contre le double usage cigarette/vapoteuse, encore présent chez plus de la moitié des utilisateurs, et conseiller à terme l'arrêt de son utilisation quand le sevrage de la cigarette est acquis et stable [26].

6. Les thérapeutiques non recommandées

Acupuncture, mésothérapie et hypnose ne doivent pas être proposées car elles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, mais elles ne doivent pas être déconseillées si le patient souhaite les essayer.

7. Que peut-on faire en pratique courante ?

Dans la pratique courante et en l'absence d'expérience, l'attitude la plus simple est encore de suivre les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et d'appliquer la méthode des 5 A (*Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange*) [23, 27, 28], ou en français :

- **demandeur** : s'enquérir systématiquement et à chaque consultation du tabagisme actif et passif des patients ;
- **conseiller** sans équivoque un sevrage urgent et définitif ;

- **évaluer** le désir et la motivation pour un sevrage ainsi que la dépendance ;
- **aider** les patients dans leur tentative d'arrêt en prescrivant les produits adaptés ;
- **organiser** le suivi des patients.

>>> Demander

Il ne faut pas oublier que le patient fumeur est avant tout victime de son addiction et qu'il en subit les multiples conséquences. Pour obtenir son adhésion sur un projet de sevrage, sur le même modèle qu'un projet thérapeutique lié aux dyslipidémies ou au contrôle tensionnel, il est nécessaire de sortir des discours paternalistes ou menaçants et de considérer ce patient avec empathie et bienveillance en s'intéressant à sa problématique.

La première étape consiste à l'interroger sur son tabagisme actif et passif, son passé de fumeur (âge de début, tentatives de sevrage et analyses des causes d'échec ou de reprise secondaire) et son désir d'arrêt. Rares sont les fumeurs heureux ! Cette première étape prend de quelques secondes à quelques minutes et doit être intégrée systématiquement à toute consultation de cardiologie.

>>> Conseiller

La deuxième étape consiste à lui conseiller activement une interruption rapide et définitive de son tabagisme en soulignant les multiples bénéfices de l'arrêt, l'amélioration rapide de la santé et la diminution du risque de développer ou d'aggraver une pathologie cardiovasculaire. Une rapide explication sur les effets délétères du tabac peut être apportée à ce stade, car si les patients sont bien informés du risque de cancer, beaucoup ne connaissent pas ou sous-estiment les effets cardiovasculaires nocifs de la fumée de cigarette.

Ce conseil doit également s'accompagner d'une écoute attentive pour identifier les craintes des patients concernant les

effets secondaires possibles du sevrage notamment :

- le risque d'une prise de poids de 4 à 5 kg en moyenne mais parfois bien plus importante ;
- la perte de la "cigarette plaisir" et de la convivialité ;
- la peur de l'échec.

Il convient de mettre en avant :

- les bénéfices attendus du sevrage ;
- la délivrance de l'addiction ;
- le gain de confort personnel et de l'entourage ;
- l'amélioration des performances physiques chez les sportifs ;
- l'amélioration de l'aspect cutané ;
- l'importance des économies (2 500 € par an pour un fumeur de 1 paquet par jour).

Cette deuxième étape peut prendre plusieurs minutes, parfois moins en fonction du degré de maturation et de préparation des patients. Elle ne doit pas être négligée car un patient motivé a 34 % de chances en plus de réussir son sevrage. En outre, elle conditionne l'acceptation des médicaments d'aide au sevrage.

>>> Évaluer le désir d'arrêt

À ce stade, rares sont les patients qui n'envisagent pas un sevrage. Si le patient reste ambivalent, on peut explorer la balance décisionnelle en lui demandant de lister les avantages d'un sevrage, mais également les inconvénients et les craintes liées à l'abandon de la cigarette, à mettre en balance avec les inconvénients et les risques liés à la poursuite du tabac et le confort du "*statu quo*". Pour les médecins peu familiarisés avec l'entretien motivationnel et les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), l'aide des tabacologues peut être précieuse.

Chez un patient qui refuse d'envisager un arrêt, il faut rester à l'écoute, proposer des brochures et documentations sur le tabac et le sevrage, orienter vers les sites spécialisés et, si possible, obtenir un accord sur l'absence de consommation

I Revues générales

au domicile, à l'intérieur du véhicule et au travail.

>>> Évaluer la dépendance

Si le patient est prêt à tenter (ou retenter) un sevrage, il faut évaluer son niveau de dépendance par le test de Fagerström en 6 questions, ou plus simplement par un test en 2 questions (nombre de cigarettes/jour et délai entre le réveil et la première cigarette) (**tableau I**), puis proposer une aide pharmacologique. Cette évaluation permet d'adapter la posologie des substituts nicotiniques.

>>> Proposer une aide au sevrage ou orienter vers les professionnels compétents

La prescription d'un traitement médical est l'étape suivante.

On utilisera en première intention les substituts nicotiniques, qui seront plus efficaces si on associe les dispositifs transdermiques (patchs) aux formes à absorption buccale (gommes, comprimés, pastilles, spray).

Les posologies devront être suffisantes pour limiter les symptômes de sevrage, et décroissantes en fonction de la diminution des besoins du patient qui adaptera lui-même ses apports. En effet, un schéma trop rigide, non adapté au patient, en particulier trop court, est volontiers une source d'échec.

Deux stratégies d'efficacité équivalente sont envisageables :

- soit l'arrêt brutal après une courte période de préparation ;
- soit, si le patient ne se sent pas encore prêt à interrompre son tabagisme ou s'il

le désire, une réduction progressive de la consommation en associant une substitution nicotinique volontairement sous-dosée et progressivement adaptée avec un objectif d'arrêt complet à terme.

En cas d'échec, de refus des TNS, d'intolérance, les alternatives sont représentées par la varénicline et le bupropion.

Pour le suivi des patients, une bonne connaissance des principaux effets secondaires est nécessaire :

● Pour les TNS :

- en patch : intolérance cutanée et céphalées ;
- en forme à absorption buccale : dysgueusie, hoquet, nausées, dyspepsie, hypersécrétion salivaire ou sécheresse de la bouche et/ou de la gorge.

● Pour le bupropion : céphalées, insomnie, angoisse, dépression, bouche sèche.

● Pour la varénicline : nausées, à signaler de principe au patient car fréquentes en début de traitement mais le plus souvent transitoires, insomnie et rêves anormaux.

Le prix des traitements n'est plus un obstacle. Depuis 2007, les substituts nicotiniques étaient pris en charge dans le cadre d'un forfait annuel à hauteur de 150 € par an sur prescription médicale sur une ordonnance, consacrée exclusivement à ces produits. Depuis 2018, plusieurs substituts nicotiniques (patchs, gommes et pastilles) sont remboursés à 65 % par l'Assurance Maladie, plus complémentaire ou mutuelle (ameli.fr). Il en est de même pour la varénicline depuis avril 2017.

Cette étape, prend 1 à 2 minutes.

>>> Organiser le suivi

C'est probablement l'étape la plus difficile à intégrer dans la pratique cardiológica en raison de l'espacement des consultations, de la difficulté pour

1. Le matin, combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
Dans les 5 premières minutes	3
Entre 6 et 30 minutes	2
Entre 31 et 60 minutes	1
Après 60 minutes	0
2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	
Oui	1
Non	0
3. À quelle cigarette de la journée renoncerez-vous le plus difficilement ?	
La première le matin	1
N'importe quelle autre	0
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?	
10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?	
Oui	1
Non	0
6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	
Oui	1
Non	0
0 à 2 : pas de dépendance	Le test de Fagerström simplifié reprend les questions 1 et 4 : 0-1 : pas de dépendance 2-3 : dépendance modérée 4 à 6 : dépendance forte
3-4 : dépendance faible	
5-6 : dépendance moyenne	
7 à 10 : dépendance forte ou très forte	

Tableau I : Test de Fagerström d'évaluation de la dépendance nicotinique en 6 questions.

POINTS FORTS

- Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, insuffisamment et mal pris en charge par les cardiologues.
- Le sevrage apporte un bénéfice majeur et rapide, aussi bien en prévention primaire que secondaire.
- Le manque de connaissances et le manque de temps sont les principaux obstacles à la prise en charge.
- Il existe des traitements validés, efficaces et sans danger chez les patients cardiaques.
- Une approche pragmatique du sevrage tabagique est parfaitement réalisable en cardiologie libérale.

se rendre disponible afin de gérer les effets secondaires des traitements ou pour répondre aux interrogations, aux angoisses et aux doutes des patients.

En cas d'impossibilité, le relais doit être assuré soit par le médecin généraliste, qui sera informé de la prise en charge initiale et de la nécessité d'un suivi de ce sevrage, soit par un tabacologue, chaque praticien devant avoir un correspondant référent à cet effet.

■ Conclusion

Le tabagisme est universellement reconnu comme un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire et son sevrage réduit de façon indiscutable, rapide et peu coûteuse l'excès de risque, y compris chez les personnes qui ont déjà développé une pathologie clinique.

Dans tous les cas, l'abond du fumeur, nécessite une approche à long terme qui n'est pas différente de celle des autres facteurs de risque. Le tabagisme reste malheureusement insuffisamment pris en charge par les cardiologues, principalement en raison d'un manque de temps et de motivation, d'une communication inadaptée, le

déficit de formation restant un obstacle majeur, mais non immuable, à cette prise en charge.

Il est néanmoins parfaitement possible et peu chronophage d'initier et/ou d'entretenir un sevrage au cours d'une consultation. Au minimum, le cardiologue doit interroger le patient sur son statut tabagique actif et passif, le mettre en garde contre les méfaits du tabac grâce à une communication adaptée et conseiller sans coercition mais fermement son arrêt. Il est ensuite aisé de prescrire les traitements efficaces et adaptés au sevrage, d'informer le patient des principaux effets secondaires potentiels et d'organiser le suivi.

Si cette démarche est trop contraignante ou peu adaptée à l'organisation personnelle, il faut savoir orienter son patient vers des aides extérieures, que ce soit vers les lignes téléphoniques dédiées au sevrage, un soutien psychologique, ou déléguer au tabacologue.

Dans aucun cas il ne faut renoncer à prendre en charge le tabagisme : un sevrage réussi reste une grande victoire pour le patient mais il est également source de satisfaction pour le médecin.

BIBLIOGRAPHIE

1. BONALDI C, ANDRIANTAFIKA F, CHYDERIOTIS S *et al.* Les décès attribuables au tabagisme en France. Dernières estimations et tendance, années 2000 à 2013. *Bull Epidemiol Hebd*, 2016;30-31:528-540.
2. TEO KK, OUNPUU S, HAWKEN S *et al.* Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*, 2006;368:647-658.
3. ANAND SS, ISLAM S. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*, 2008;29:932-940.
4. CRITCHLEY JA, CAPEWELL S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*, 2003;290:86-97.
5. WHO Global Report: Mortality Attributable to Tobacco. World Health Organisation 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564434_eng.pdf.
6. TOLSTRUP JS, HVIDTFELDT UA, FLACHS EM *et al.* Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Am J Public Health*, 2014;104:96-102.
7. HACKSHAW A, MORRIS JK, BONIFACE S *et al.* Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*, 2018;360:j5855.
8. LAW MR, WALD NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2003;46:31-38.
9. DANGAS GD, CAIXETA A, MEHRAN R *et al.* Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2011;123:1745-1756.
10. SNATERSE M, DECKERS JW, LENZEN MJ *et al.* for the EUROASPIRE Investigators. Smoking cessation in European patients with coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE IV survey: A registry from the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol*, 2018;258:1-6.
11. VOGIATZIS I, PANTZARTZIDOU A, PITTAS S. Smoking Cessation advisory intervention in patients with cardiovascular diseases. *Med Arch*, 2017;71:128-131.
12. TESSIER JF, THOMAS D, NEJJARI C *et al.* Attitudes and opinions of French cardiologists towards smoking. *Eur J Epidemiol*, 1995;11:615-620.
13. ABOYANS, V, PINET A, LACROIX PH *et al.* Knowledge and management of smoking-cessation strategies among cardiologists.

- L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec Pfizer et Pierre Fabre Médicament.

réalités

Bulletin d'abonnement

Signature: _____



■ Revues générales

Peut-on faire de la télésurveillance en pratique libérale ?

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque est une maladie grave dont l'une des principales complications est la répétition des décompensations entraînant des hospitalisations itératives. La télésurveillance semble améliorer le pronostic des patients en identifiant de manière précoce les signes de congestion afin de permettre une prise en charge rapide et une diminution du recours aux séjours hospitaliers. Le déploiement de la télésurveillance bénéficie d'une volonté forte des tutelles.

Depuis quelques semaines, les prestataires de service peuvent proposer eux-mêmes une offre d'accompagnement thérapeutique réalisé par des professionnels de santé formés, indispensable au déploiement de la télésurveillance. La télésurveillance ne se limite donc plus aux structures de soins disposant déjà d'un programme d'éducation thérapeutique et le cardiologue libéral a toute sa place dans ce déploiement.



F. ZORES
Groupe Médical Spécialisé Le Premium,
STRASBOURG.

L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie chronique et sévère, grevée d'hospitalisations itératives et d'une mortalité approchant les 50 % dans les 5 ans qui suivent le diagnostic [1]. L'amélioration de la prise en charge est donc un enjeu majeur et la télésurveillance permettrait d'améliorer le pronostic de ces patients. Le cardiologue libéral peut-il s'approprier cet outil et l'intégrer dans sa pratique quotidienne ?

La télésurveillance dans l'insuffisance cardiaque : pourquoi ?

La prévalence de l'IC en France est de 2 % dans la population adulte [2]. On dénombre 165 000 hospitalisations annuelles en France avec des taux de réhospitalisation à 3 mois et 1 an de respectivement 25 % et 45 %, et un taux de décès dans l'année suivant l'hospitalisation de 29 % [2, 3]. Du fait de la répétition des séjours hospitaliers, le coût de

la prise en charge de l'IC est très élevé (2,5 milliards d'euros en 2013 en France dont 49 % liés aux hospitalisations) [2].

La moitié des patients passant par les urgences pour une IC décompensée ont une IC déjà connue [4], et les patients consultent de manière tardive [5]. Dans l'étude IC-PS2 réalisée par le Groupe Insuffisance Cardiaque et Cardiomyopathies de la SFC, 31 % des patients avaient des symptômes d'IC (essoufflement, prise de poids, œdème, fatigue – EPOF) plusieurs mois avant leur hospitalisation (données non encore publiées). Par ailleurs, à peine 10 % des insuffisants cardiaques bénéficieront d'une réadaptation cardiovasculaire au cours de laquelle peut être dispensée une éducation thérapeutique (ETP) [6].

L'association d'une meilleure surveillance des patients et d'une ETP pourrait modifier cette situation d'hospitalisations itératives en identifiant plus rapidement les stigmates de la décompensation cardiaque. La prise de poids,

Revue générale

en particulier, est l'un des premiers signes à apparaître, plusieurs jours avant l'hospitalisation [7]. C'est à partir de ces constats qu'ont été développés les programmes de télésurveillance dans l'IC.

L'amélioration du suivi de l'IC par des programmes de télémonitoring et/ou des contacts téléphoniques a été évaluée dans de nombreuses études. La dernière méta-analyse Cochrane sur le sujet remonte à 2015 [8]. Elle a inclus 41 essais et 12 947 patients. Comparativement au suivi habituel, un suivi téléphonique structuré permet d'obtenir une baisse de la mortalité toutes causes de 13 % (IC 95 % : 0,77-0,98) et des hospitalisations pour IC de 15 % (IC 95 % : 0,77-0,93), et le télémonitoring une baisse de la mortalité toutes causes de 20 % (IC 95 % : 0,68-0,94) et des hospitalisations pour IC de 29 % (IC 95 % : 0,60-0,83).

La présence d'un contact humain (même téléphonique) est indispensable. En effet, d'une part les études reposant sur des réponses téléphoniques interactives se sont révélées neutres, d'autre part le télémonitoring seul n'apporte pas de bénéfice : il ne peut servir qu'à améliorer la prise en charge des patients, par exemple en facilitant l'optimisation du traitement de fond de l'IC. Ce qui signifie que l'expertise cardiologique reste indispensable, même chez les patients en télésurveillance, et que le télémonitoring n'a que peu d'intérêt chez des patients stables déjà bien traités [9].

L'étude randomisée TIM-HF2 publiée récemment a suggéré qu'un programme de télésurveillance de l'IC permet de diminuer le nombre de jours d'hospitalisation (17,8 jours par an [IC 95 % : 16,6-19,1] contre 24,2 jours par an [IC 95 % : 22,6-26,0]) et la mortalité totale (7,86 [IC 95 % : 6,14-10,10] pour 100 patients-années contre 11,34 [IC 95 % : 9,21-13,95] pour 100 patients-années [HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,50-0,96 ; p = 0,028]) [10]. Il faut cependant souligner que le télé-suivi présenté dans cette étude est parti-

culièrement développé avec, en plus de la pesée et de la prise de pression artérielle, notamment un enregistrement électrocardiographique 3 dérivations et un saturomètre ainsi qu'un centre de télésurveillance joignable 24/24 heures et 7/7 jours. La télésurveillance était évidemment complétée d'une ETP.

En France, deux études sont encore en cours : PIMPS, qui a inclus plus de 300 patients en Île-de-France, et OSICAT, qui a inclus près de 1 000 patients, initialement dans le Sud-Ouest puis dans quelques autres régions. Ces études n'incluent plus de nouveaux patients mais le suivi se poursuit.

La télésurveillance dans l'insuffisance cardiaque : comment ?

Les résultats prometteurs des études de télésurveillance ont conduit au déploiement d'une expérimentation nationale pour la télésurveillance de l'IC dans le cadre du programme ETAPES (Expérimentations de Télémédecine pour l'Amélioration des Parcours En Santé), avec pour objectif d'obtenir, à l'échelle nationale, une réduction de 20 % des hospitalisations pour IC. La mise en place de programmes de télésurveillance suppose que plusieurs

types d'acteurs se coordonnent autour du patient. La prestation de télésurveillance comprend obligatoirement, sur prescription médicale, l'association d'une télésurveillance médicale, d'une fourniture de solution technique et d'une prestation d'accompagnement thérapeutique. Toute prestation incomplète ne donnera pas lieu à rémunération.

La solution technique comprend au moins une balance connectée et un algorithme chargé d'identifier les décompensations débutantes. Le principe est d'identifier de manière précoce, grâce aux signaux recueillis par les objets connectés et traités par l'algorithme, les décompensations cardiaques afin d'amener une réponse rapide et proportionnée et d'éviter au mieux le recours à une hospitalisation, au pire d'en réduire la durée (fig. 1).

La réponse à une alerte peut aller d'une réadaptation thérapeutique, notamment de la dose de diurétique par voie téléphonique, à l'hospitalisation si possible programmée pour éviter le recours aux services d'urgence, en passant par une consultation rapprochée chez le médecin généraliste ou le cardiologue.

Plusieurs prestataires de service se sont positionnés sur le segment de la télésurveillance de l'IC, chacun avec ses

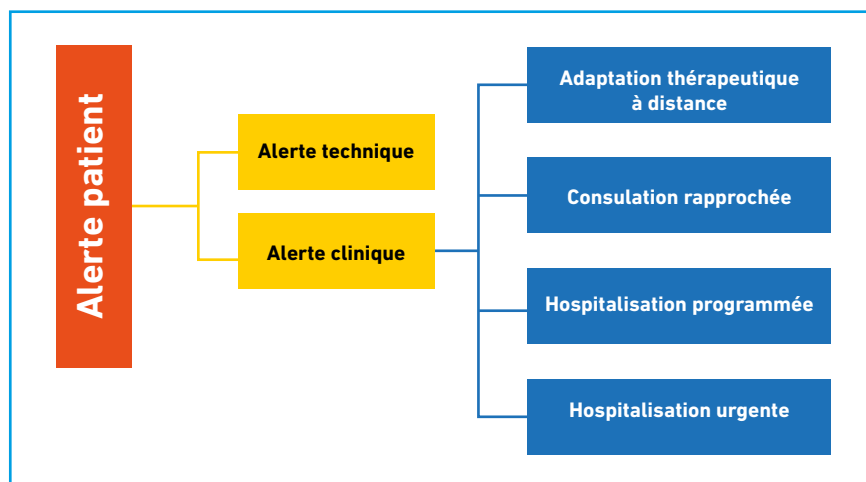


Fig. 1 : Principe de la télésurveillance.

spécificités, que ce soit pour les outils connectés proposés (balance, tablette, tensiomètre...) ou l'algorithme de gestion des alertes. Certains proposent également une plateforme téléphonique infirmière pour gérer les alertes les moins importantes issues de l'algorithme.

L'accompagnement thérapeutique est un élément important du dispositif. Il permet de former le patient à l'utilisation de la solution de télésurveillance, de limiter les risques de décompensation cardiaque en lui transmettant des compétences éducatives, notamment concernant l'alimentation et les apports en sel, les facteurs de risque de décompensation cardiaque ou la conduite à tenir en cas d'apparition d'une congestion. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une ETP. Il comprend au moins 3 contacts téléphoniques en 6 mois. Le refus du patient de suivre l'accompagnement thérapeutique est un critère de non-inclusion.

Il est désormais possible pour des structures non établissement de santé ou centre de santé salariant des professionnels de santé d'assurer l'accompagnement thérapeutique dans le cadre expérimental ETAPES. La prestation d'accompagnement thérapeutique peut donc être réalisée par un professionnel de santé libéral ou salarié par le fournisseur de la solution technique lui-même, ce qui devrait permettre un développement plus large de la télésurveillance en dehors des centres disposant déjà d'une plateforme d'ETP. Dans tous les cas, les professionnels de santé dispensant l'accompagnement thérapeutique doivent pouvoir justifier de 40 heures de formation à l'ETP.

La télésurveillance dans l'insuffisance cardiaque : en pratique

Le déploiement en médecine libérale d'une offre de télésurveillance n'est guère plus complexe que le fait de proposer une offre de traitement par pression

positive continue (PPC) du syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Il convient initialement :

- de signer une convention entre le professionnel assurant la télésurveillance et celui fournissant la solution technique ;
- d'adresser à l'ARS et au conseil départemental de l'Ordre des médecins du lieu d'exercice une déclaration type d'activité de télémedecine qui permet d'entrer dans le dispositif d'expérimentation de la rémunération des actes de télémedecine (document à télécharger sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé) ;
- de vérifier auprès de son assurance professionnelle la couverture de l'activité de télésurveillance.

Les patients peuvent être inclus dans un programme de télésurveillance de l'IC par le médecin traitant, un médecin spécialiste en médecine gériatrique, ou un médecin spécialiste en pathologie cardiovasculaire ou généraliste disposant d'un diplôme universitaire d'IC. Seuls ces deux derniers sont habilités à effectuer la télésurveillance, ce qui inclut évidemment les cardiologues libéraux.

Les critères d'inclusion sont repris dans la **figure 2**. Il s'agit de patients récemment hospitalisés ou hospitalisés dans l'année mais restant symptomatiques. Il s'agit de proposer la télésurveillance à des patients restant à risque d'hospitalisation afin d'obtenir, grâce à la télésur-

veillance, une réduction des événements par rapport à une prise en charge classique. Inclure des patients stables, asymptomatiques et sous traitement maximal ne permettrait en effet probablement pas de démontrer une efficacité du dispositif [9].

Les critères de non-inclusion comprennent l'impossibilité physique ou psychique d'utiliser tous les composants du projet de télésurveillance, la dialyse chronique et l'insuffisance hépatique sévère, toute pathologie – en dehors de l'IC chronique – entraînant une espérance de vie de moins de 12 mois, une compliance habituelle faible, un refus de suivre l'accompagnement thérapeutique et une absence de lieu de séjour fixe.

Si le patient répond aux critères d'inclusion, il doit bénéficier d'une information éclairée sur le fonctionnement de la télésurveillance (notamment l'obligation de suivre l'accompagnement thérapeutique) et signer un consentement. Le médecin adresse une prescription au prestataire de service et, selon l'organisation choisie, au professionnel assurant l'accompagnement thérapeutique et/ou au médecin télésurveillant. La prescription initie la télésurveillance pour 6 mois. La prescription peut être renouvelée à l'issue de ces 6 mois par le médecin télésurveillant ou le médecin prescripteur initial, **si le patient répond toujours aux critères d'inclusion**.

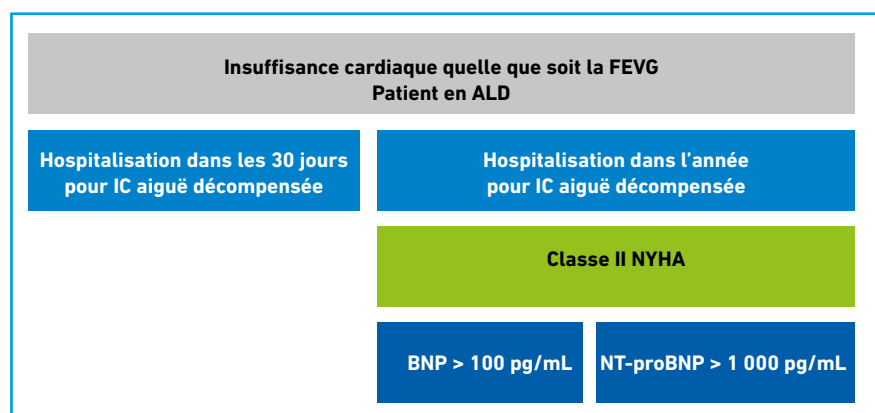


Fig. 2 : Critères d'inclusion dans un programme de télésurveillance de l'insuffisance cardiaque.

Revue générale

POINTS FORTS

- La télésurveillance dans l'insuffisance cardiaque permet de diminuer la mortalité totale et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
- La télésurveillance fait l'objet d'une promotion forte de la part des tutelles avec notamment un financement bien identifié.
- Le déploiement de la télésurveillance en cardiologie libérale est aisé grâce à des formalités simples et à la possibilité pour le prestataire de service d'assurer l'accompagnement thérapeutique.

La rémunération est forfaitaire par période de 6 mois et répartie entre les différents acteurs de la télésurveillance (**tableau I**) : médecin télésurveillant, industriel fournissant la solution technique et professionnel/structure assurant l'accompagnement thérapeutique. De manière novatrice, si l'expérimentation de la télésurveillance permet, à l'échelle nationale, une réduction de plus de 20 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'ensemble des parties prenantes recevra un pourcentage des économies générées.

Sur le plan pratique, le médecin télésurveillant facture le forfait TSM au terme des 6 mois via une feuille de soins électronique ou papier. Le paiement de ce forfait ne fait pas échec au paiement de toute consultation physique qui s'avérerait nécessaire dans le cadre du suivi du patient, y compris à l'issue des alertes générées par le système de télésurveillance. Pour l'accompagnement thérapeutique, le professionnel de santé facture le forfait TSA en fin de télésurveillance (au terme des 6 mois) via une feuille de soins électronique ou papier.

La prestation TSA étant un acte prescrit, il doit obligatoirement transmettre à la caisse la prescription médicale afférente en tant que pièce justificative.

Conclusion

La télésurveillance dans l'IC dispose d'un soutien institutionnel dans le cadre d'une expérimentation nationale, avec notamment une rémunération bien définie et un protocole de déploiement simple pour le professionnel de santé. Son déploiement en cardiologie libérale est tout à fait envisageable et même souhaitable afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie sévère. La possibilité de réaliser l'accompagnement thérapeutique via les sociétés fournissant le service de télésurveillance est un élément pouvant faciliter la diffusion du dispositif qui se trouvait jusque-là cantonné aux entités (en général hospitalières) disposant d'un programme d'ETP. L'influence des sociétés privées sur les messages éducatifs transmis devra cependant être surveillée...

	Médecin effectuant la télésurveillance	Professionnel de santé effectuant l'accompagnement thérapeutique	Fournisseur de la solution de télésurveillance et des prestations associées
Lettre clé	TSM	TSA	TSF
Rémunération forfaitaire semestrielle	110,00 €	60,00 €	300,00 €

Tableau I : Rémunération de la télésurveillance

BIBLIOGRAPHIE

1. MAMAS MA, SPERRIN M, WATSON MC *et al.* Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:1095-1104.
2. TUPPIN P, RIVIÈRE S, RIGAUT A *et al.* Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016;109:399-411.
3. TUPPIN P, CUERQ A, DE PERETTI C *et al.* Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:158-168.
4. CHOUHED T, MANZO-SILBERMAN S, PESCHANSKI N *et al.* Management of suspected acute heart failure dyspnea in the emergency department: results from the French prospective multicenter DeFSSICA survey. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2016;24:112.
5. TAYLOR CJ, HOBBS FDR, MARSHALL T *et al.* From breathless to failure: symptom onset and diagnostic meaning in patients with heart failure—a qualitative study. *BMJ Open*, 2017;7:e013648.
6. TUPPIN P, CUERQ A, DE PERETTI C *et al.* First hospitalization for heart failure in France in 2009: Patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:570-585.
7. CHAUDHRY SI, WANG Y, CONCATO J *et al.* Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*, 2007;116:1549-1554.
8. INGLIS SC, CLARK RA, DIERCKX R *et al.* Structured telephoning support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;(10). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007228.pub3/abstract>
9. DIERCKX R, INGLIS SC, CLARK RA *et al.* Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:304-306.
10. KOEHLER F, KOEHLER K, DECKWART O *et al.* Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*, 2018;392:1047-1057.

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

■ Revues générales

Les dernières avancées thérapeutiques dans l'hypertension pulmonaire chronique postembolique

RÉSUMÉ : L'hypertension pulmonaire chronique postembolique (HTPcPE) est une complication rare et sévère de l'embolie pulmonaire. La surveillance échocardiographique permet de dépister ces patients et le diagnostic est confirmé par 2 examens indispensables : le cathétérisme cardiaque droit et la scintigraphie pulmonaire. La prise en charge de ces patients sévères doit être faite par le centre de référence ou les centres de compétence hypertension pulmonaire.

Le traitement de référence est chirurgical, et l'opérabilité dépend des données du scanner thoracique et de l'état général du patient. Si la chirurgie n'est pas possible, on pourra proposer aux patients un traitement médical (riociguat) qui permet de diminuer les pressions pulmonaires. La désobstruction pulmonaire percutanée est une alternative thérapeutique en cours d'évaluation avec des données préliminaires prometteuses. Dans le futur, on s'orientera probablement vers des combinaisons thérapeutiques (chirurgie/traitement percutané/médicaments).



P. DE GROOTE

CHU Lille, Service de Cardiologie, Centre de Compétence HTAP des Hauts-de-France, LILLE; Inserm U1167, Institut Pasteur de LILLE.

L'hypertension pulmonaire chronique postembolique (HTPcPE) est une complication rare et sévère de l'embolie pulmonaire. Ces dernières années, la prise en charge de l'HTPcPE s'est modifiée, permettant d'améliorer la symptomatologie des patients et leur pronostic.

■ Définition de l'HTPcPE

Comme pour les autres classes d'hypertension pulmonaire, la définition est hémodynamique et nécessite la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit [1]. Pour parler d'HTPcPE, il faut une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg et il faut démontrer la présence d'obstructions dans la circulation pulmonaire.

■ Épidémiologie

La prévalence et l'incidence exactes de l'HTPcPE ne sont pas clairement établies. On avance une incidence comprise entre 1 et 9,1 % dans les 2 ans qui suivent une embolie pulmonaire symptomatique [2]. Le problème est lié à l'existence de formes qui se révèlent d'emblée comme étant une HTPcPE. Ces authentiques HTPcPE sont prises pour des épisodes d'embolie pulmonaire aiguë.

Une étude française a suivi 149 patients admis pour une embolie pulmonaire pendant au moins 2 ans [3]. La prévalence de l'HTPcPE a été estimée à 4,7 % (7 patients), mais 5 de ces 7 patients, qui devaient avoir une authentique HTPcPE, avaient une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique échographique très élevée (> 45 mmHg). Une méta-analyse portant sur près de 4 000 patients

Revue générale

répartis dans 15 études retrouve une incidence de l'HTPcPE de 3,2 % parmi les survivants [4].

Diagnostic de l'HTPcPE

Le diagnostic de l'HTPcPE repose sur 2 examens clés : le cathétérisme cardiaque droit et la **scintigraphie pulmonaire**. La scintigraphie pulmonaire est indispensable devant toute suspicion d'hypertension pulmonaire. La sensibilité de cet examen pour détecter une pathologie thromboembolique est comprise entre 96 et 99 %, avec une spécificité comprise entre 90 et 95 %. La valeur prédictive négative est comprise entre 98 et 99 % (**fig. 1**). Comparativement, la tomодensitométrie thoracique a une sensibilité plus faible, estimée à 51 % pour une spécificité de 99 %.

Une scintigraphie pulmonaire strictement normale permet d'écarter le diagnostic d'HTPcPE. En revanche, une tomодensitométrie thoracique considérée comme normale ne permet

pas d'écarter le diagnostic. Il faut une analyse fine et orientée des images pour rechercher les signes de thromboembolie chronique.

Traitements

Le traitement de l'HTPcPE est désormais bien codifié. Suite à une embolie pulmonaire ou devant un diagnostic d'HTPcPE, un traitement anticoagulant efficace doit être instauré au moins pendant 3 mois avant de réaliser une échographie cardiaque qui, en cas de doute d'hypertension pulmonaire, doit être complétée par un cathétérisme cardiaque droit. Une fois le diagnostic d'HTPcPE confirmé, l'algorithme thérapeutique est basé sur l'opérabilité du patient, le traitement chirurgical étant le traitement de référence. L'HTPcPE est l'une des rares formes d'hypertension pulmonaire qui peut être guérie. Si la chirurgie n'est pas possible, on s'oriente soit vers un traitement médicamenteux, soit vers un traitement en évaluation qui est la désobstruction pulmonaire percutanée.

1. Anticoagulants – Place des NACO

Le traitement anticoagulant doit être instauré à doses efficaces, maintenues définitivement même après guérison de l'hypertension pulmonaire. On préfère les antagonistes de la vitamine K – dont l'efficacité a bien été démontrée dans l'embolie pulmonaire – aux nouveaux anticoagulants oraux (NACO). De plus, l'une des complications possibles de l'HTPcPE est l'hémoptysie qui nécessite de disposer d'un antidote pour pallier une éventuelle situation catastrophique.

Après au moins 3 mois de traitement anticoagulant efficace, le niveau de pression pulmonaire devra être vérifié par un cathétérisme cardiaque droit. Un bilan complet est indispensable avant de décider des meilleures options thérapeutiques (chirurgie, désobstruction percutanée, médicaments ou combinaison thérapeutique).

2. Chirurgie

Le traitement chirurgical est le traitement de référence de l'HTPcPE [1, 5, 6]. Le geste a pour but de réaliser une thromboendartériectomie pulmonaire sous circulation extracorporelle puis arrêt circulatoire total sous hypothermie profonde. L'arrêt circulatoire est nécessaire en raison du reflux sanguin des artères bronchiques dans les artères pulmonaires en cas de maintien de la circulation extracorporelle ne permettant pas de réaliser le geste. Cette thromboendartériectomie est réalisée de manière bilatérale. Un bilan préopératoire est nécessaire pour estimer le risque opératoire qui dépend également du niveau de pression dans l'artère pulmonaire.

Pour une équipe entraînée, la mortalité peropératoire est actuellement proche de 3,5 %. Le risque opératoire augmente de manière significative lorsque les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) dépassent 9 à 10 unités Wood [7]. De nombreuses études ont démontré l'efficacité du traitement chirurgical avec

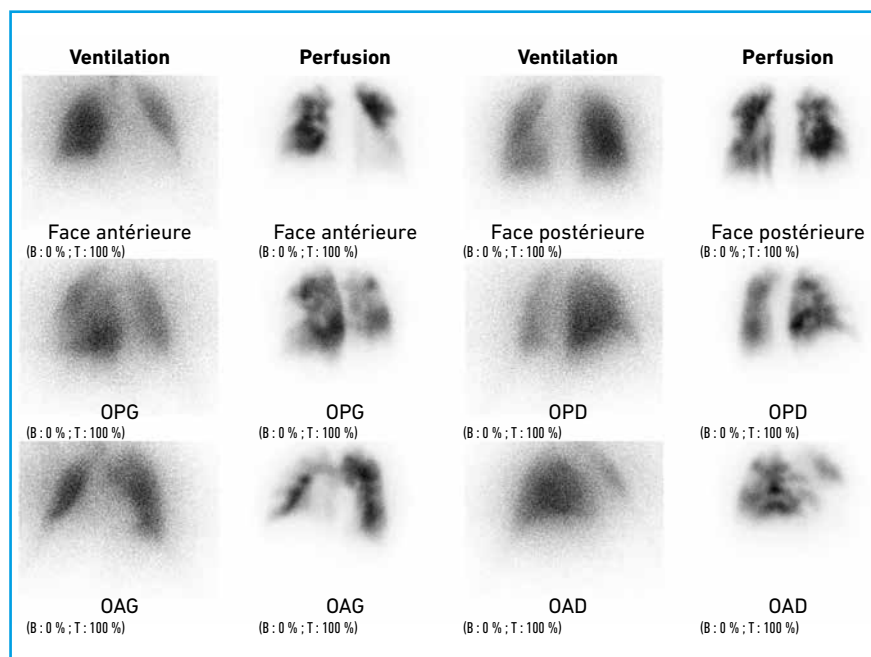


Fig. 1 : Aspect scintigraphique typique de thromboembolie chronique avec de multiples défauts de perfusion.

une amélioration fonctionnelle du test de marche de 6 minutes (TM6) et de l'hémodynamique ainsi qu'une diminution de la morbi-mortalité à long terme [8]. La baisse des RVP est comprise entre 60 et 70 %.

3. Médicaments

En dehors du traitement anticoagulant, plusieurs études ont montré l'intérêt de certaines molécules efficaces dans l'HT-PcPE.

● Riociguat

Le riociguat est un activateur direct de la guanylate cyclase soluble, qui augmente la synthèse du GMP cyclique responsable de l'activation intracellulaire de différentes voies de signalisation conduisant à une vasodilatation. Cette action est indépendante du taux circulant de monoxyde d'azote (NO). Le riociguat permet également de stabiliser la liaison entre le NO et un autre récepteur sur la guanylate cyclase. Il potentialise donc l'effet du NO et il est contre-indiqué en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V.

>>> L'étude CHEST-1 a évalué en double aveugle contre placebo le riociguat chez 261 patients porteurs d'une HTPcPE non opérable ou avec une hypertension pulmonaire persistante postopératoire [9]. Le TM6 devait être compris entre 150 et 450 mètres et les RVP devaient être supérieures à 300 dynes/s/cm⁻⁵ (3,75 UW). La randomisation était de 2 pour 1, ainsi 173 patients ont reçu du riociguat dont la posologie était augmentée progressivement de 0,5 mg, 3 fois par jour, à 2,5 mg, 3 fois par jour (77 % des patients étant à la dose maximale à la fin de l'étude).

L'objectif principal de l'étude était une amélioration du TM6. Après 16 semaines de traitement, l'objectif principal a été atteint avec un gain de 46 m par rapport au placebo ($p < 0,0001$). On constatait une amélioration progressive du TM6 chez les patients traités alors qu'elle était

transitoire dans le groupe placebo avec une détérioration secondaire. Le gain est plus important chez les patients non opérables (+ 54 m) par rapport aux patients avec une hypertension pulmonaire persistante post-chirurgie (+ 27 m). Sur le plan hémodynamique, les RVP chutent de 29 % avec une baisse de 10 % de la pression artérielle pulmonaire moyenne, une amélioration de 20 % de l'index cardiaque [10]. Dans le groupe placebo, il n'y a aucune modification hémodynamique. Le NT-proBNP baisse de 19 %.

>>> Une phase d'extension en ouvert a évalué le riociguat chez 237 patients pendant au moins 2 ans (étude CHEST-2) [11]. L'amélioration du TM6 se maintient à long terme avec une survie à 1 an de 97 % et à 2 ans de 93 %. La **figure 2** résume l'effet du riociguat sur le TM6 dans les 2 études successives, tous les patients recevant la molécule à la fin de S16 de l'étude CHEST-1. Le riociguat est relativement bien toléré avec, comme effets secondaires principaux, une congestion nasale, des vertiges liés à l'hypotension artérielle, parfois synco-paux, des œdèmes périphériques et de la

diarrhée. De rares cas d'hémoptysie ont été signalés. Grâce à l'étude CHEST-1, le riociguat a obtenu l'AMM dans cette indication.

● Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1

Deux études en double aveugle contre placebo ont évalué cette classe thérapeutique, l'une avec le bosentan (étude BENEFiT) [12] et l'autre avec le macitentan (étude MERIT-1) [13].

>>> L'étude BENEFiT a évalué le bosentan chez 137 patients jugés inopérables ou avec une hypertension pulmonaire persistante après chirurgie [12]. L'objectif principal était double : la baisse des RVP après 16 semaines de traitement et les modifications du TM6. L'étude est positive sur les RVP avec une baisse de 24,1 % sous bosentan ($p < 0,0001$). En revanche, il n'y a pas de différence significative du TM6 avec une augmentation de 2,2 m.

>>> L'étude MERIT-1 a évalué le macitentan chez 88 patients inopérables [13]. L'objectif principal était hémody-

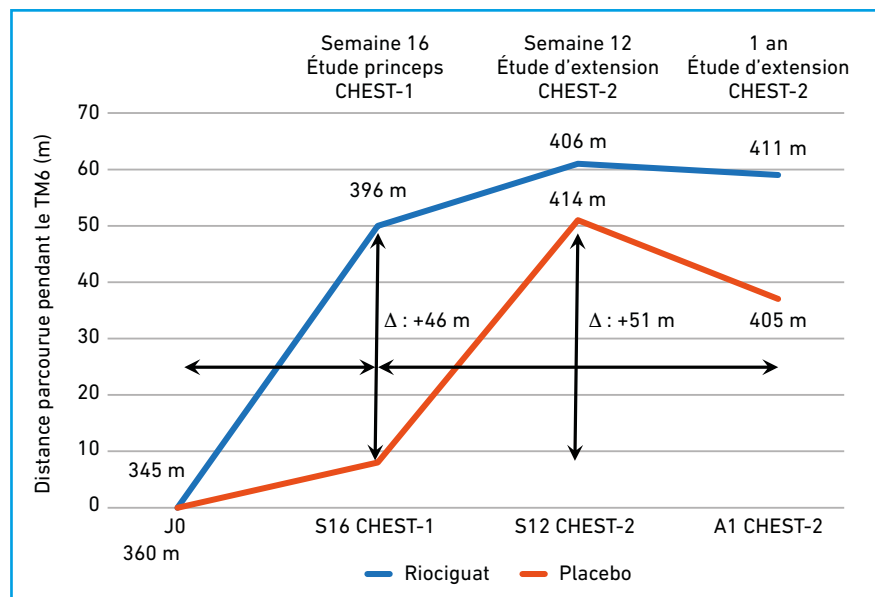


Fig. 2 : Études CHEST : effet du riociguat sur la distance au test de marche de 6 minutes (TM6). Ordonnées : distance parcourue pendant le TM6 (en m). À partir de la fin de l'étude CHEST-1 (S16), tous les patients reçoivent du riociguat. Le riociguat améliore de 51 m la distance au TM6 à S12 dans le groupe de patients qui recevaient du placebo dans l'étude CHEST-1. A : an ; S : semaine ; Δ : variation.

Revue générale

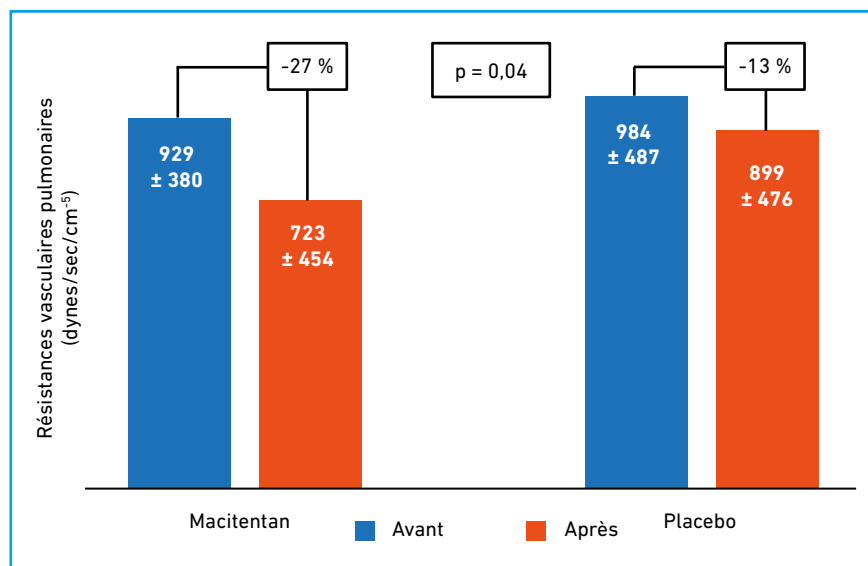


Fig. 3 : Étude MERIT : effet du macitentan sur les résistances vasculaires pulmonaires (objectif principal) en dyn/cm/sec [5].

namique avec une modification des RVP après 16 semaines de traitement. L'étude est positive, avec une diminution de 16 % des RVP ($p = 0,004$) (**fig. 3**). Ces modifications hémodynamiques s'accompagnent également d'une augmentation du débit cardiaque et d'une baisse de la pression artérielle pulmonaire moyenne. On constate également une diminution significative du NT-proBNP de 21 % ($p = 0,004$) et une majoration de 34 m de la distance au TM6 à la 24^e semaine.

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 sont bien supportés, avec comme effets secondaires essentiels des œdèmes périphériques, plus fréquents avec le macitentan (22,5 %), une diminution des taux d'hémoglobine et des céphalées. Il n'y a aucune augmentation des transaminases avec le macitentan contrairement au bosentan.

● Inhibiteur de la phosphodiésterase de type V

Une toute petite étude randomisée en double aveugle contre placebo a évalué le sildénafil chez 19 patients ayant une hypertension pulmonaire persistante

post-chirurgicale ou des formes inopérables [14]. On note une diminution significative des RVP sans impact sur le TM6.

4. Désobstruction pulmonaire percutanée

Une nouvelle technique est en cours d'évaluation : il s'agit de la désobstruction pulmonaire développée par des équipes japonaises [15-18]. Un PHRC est actuellement en cours en France dont le but est de comparer, chez des patients inopérables, le traitement médical par le riociguat à l'angioplastie pulmonaire. Si la technique est similaire à l'angioplastie coronaire, le but de l'angioplastie pulmonaire est de désobstruer un réseau vasculaire pulmonaire sténosé ou partiellement thrombosé.

L'angioplastie pulmonaire se pratique par voie fémorale et doit concerner l'ensemble des territoires pulmonaires au cours de séances successives. Ces angioplasties peuvent s'aider de techniques comme l'échographie endoluminale ou la tomographie par cohérence optique qui permettent de bien visualiser les lésions intravasculaires. Ces lésions

comprennent des sténoses, des cloisons et des occlusions. Des guides de pression peuvent également être utilisés.

Les complications de l'angioplastie sont avant tout des hémoptysies, plus ou moins sévères, plus ou moins hypoxémiantes, qui nécessitent une prise en charge par une équipe spécialisée. Le mécanisme de ces hémoptysies est mal connu et comprend à la fois des lésions vasculaires par le guide ou le ballon et probablement des lésions de reperfusion.

Même si cette technique est longue et nécessite des médecins expérimentés, à la fois angioplasticien et réanimateur, les résultats semblent bons avec une amélioration fonctionnelle notable, une amélioration du TM6 et une amélioration hémodynamique significative avec une baisse des pressions pulmonaires, des RVP et une amélioration de l'index cardiaque. Le registre japonais, qui a inclus 308 patients, a montré une diminution de la PAP moyenne de $43,2 \pm 11$ à $22,5 \pm 5,4$ avec une mortalité comprise entre 0 et 2,4 % selon les centres [15].

La désobstruction pulmonaire percutanée, toujours en évaluation, ne peut être réalisée que dans des centres expérimentés, ayant l'expérience de l'HTPCPE pour la sélection des bons candidats, l'expérience de la technique pour la sélection des artères à traiter et l'ordre de traitement, et l'expérience de la prise en charge des complications (équipe de réanimation).

5. Traitement combiné

Dans le futur, on s'orientera probablement vers des procédures hybrides combinant la chirurgie, l'angioplastie pulmonaire et le traitement médical. La chirurgie est réservée aux lésions proximales, segmentaires et sous-segmentaires mais le risque opératoire augmente de manière significative lorsque les RVP excèdent 10 unités Wood. Dans cette situation, un prétraitement médical, pouvant comprendre des prostacyclines

injectables, pourrait permettre de diminuer le risque opératoire en améliorant la circulation pulmonaire et en diminuant les RVP. Cependant, aucune étude prospective n'a démontré l'utilité de ce type de stratégie [19].

Des procédures d'angioplasties pulmonaires complémentaires à la chirurgie, ou des procédures hybrides chirurgie-angioplastie sont possibles, associées ou non à une thérapeutique médicale pré- ou post-procédurale.

■ Conclusion

L'hypertension pulmonaire chronique postembolique est une complication rare mais sévère de l'embolie pulmonaire. Le diagnostic passe par une série chronologique d'examen complémentaires : échographie cardiaque, scintigraphie pulmonaire, cathétérisme cardiaque droit et tomodensitométrie thoracique.

La prise en charge de ces patients doit être mise en œuvre par le centre de référence ou les centres de compétence HTAP. Le traitement de référence est la thromboendartériectomie pulmonaire. Un traitement médical par riociguat est efficace dans les formes non opérables. L'angioplastie pulmonaire, en complément de la chirurgie, est en pleine évaluation. La prise en charge thérapeutique future comprendra un traitement personnalisé combinant chirurgie, angioplastie et médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

1. GALIE N, HUMBERT M, VACHIER J-L *et al.* Group ESCSD. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed

by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2016;37:67-119.

2. PENG V, LENSING AW, PRINS MH *et al.* Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004;350:2257-2264.
3. GUÉRIN L, COUTURAUD F, PARENT F *et al.* Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2014;112:598-605.
4. ENDE-VERHAAR YM, CANNegieter SC, VONK NOORDEGRAAF A *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*, 2017;49.
5. DARTEVELLE P, FADEL E, MUSSOT S *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004;23:637-648.
6. CANNON JE, SU L, KIELY DG *et al.* Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*, 2016;133:1761-1771.
7. MAYER E, JENKINS D, LINDNER J *et al.* Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011;141:702-710.
8. DELCROIX M, LANG I, PEPKE-ZABA J *et al.* Long-Term Outcome of Patients With

POINTS FORTS

- Le cathétérisme cardiaque droit et la scintigraphie pulmonaire sont indispensables pour le diagnostic.
- Le traitement chirurgical (thromboendartériectomie) est le traitement de référence.
- La prise en charge de ces patients doit être faite par le centre de référence ou les centres de compétence hypertension pulmonaire.
- En cas de contre-indication à la chirurgie, on peut proposer un traitement médical ou une alternative thérapeutique en évaluation : la désobstruction pulmonaire percutanée.

Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*, 2016;133:859-871.

9. GHOFrani HA, GALIE N, GRIMMINGER F *et al.* Group P-S. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013;369:330-340.
10. KIM NH, D'ARMINI AM, GRIMMINGER F *et al.* Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, 2017;103:599-606.
11. SIMONNEAU G, D'ARMINI AM, GHOFrani HA *et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*, 2015;45:1293-1302.
12. JAIS X, D'ARMINI AM, JANS P *et al.* Bosentan Effects in iNopEable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study G. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:2127-2134.
13. GHOFrani HA, SIMONNEAU G, D'ARMINI AM *et al.* MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*, 2017;5:785-794.
14. SUNTHARALINGAM J, TREACY CM, DOUGHTY NJ *et al.* Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic

Revue générale

- pulmonary hypertension. *Chest*, 2008; 134:229-236.
15. OGAWA A, SATOH T, FUKUDA T *et al.* Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017;10.
 16. LANG I, MEYER BC, OGO T *et al.* Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2017;26.
 17. MIZOGUCHI H, OGAWA A, MUNEMASA M *et al.* Refined balloon pulmonary angi-

- oplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012;5:748-755.
18. AMSALLEM M, GUIHAIRE J, ARTHUR ATAAM J *et al.* Impact of the initiation of balloon pulmonary angioplasty program on referral of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension to surgery. *J Heart Lung Transplant*, 2018;37:1102-1110.
 19. JENSEN KW, KERR KM, FEDULLO PF *et al.* Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmo-

nary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*, 2009;120:1248-1254.

L'auteur signale les liens d'intérêts suivants : perception d'honoraires par les laboratoires MSD-Bayer et Actelion.

www.realites-cardiologiques.com

+ riche + interactif + proche de vous

■ Revues générales

Hyponatrémie, physiopathologie et risques dans l'insuffisance cardiaque

RÉSUMÉ : L'hyponatrémie se définit par une concentration en sodium < 135 mmol/L. Cette hyponatrémie concerne 10 % des patients et devient critique sur le plan morbi-mortalité lorsqu'elle est inférieure à 128-130 mmol/L. Elle menace le pronostic vital, entraîne des hospitalisations à répétition et majore les coûts de santé publique.

Les deux mécanismes principaux d'hyponatrémie sont la déplétion induite par les diurétiques et l'hémodilution liée à une augmentation de la soif et à une réabsorption d'eau par le tube distal toutes deux médiées par l'activation des systèmes neurohormonaux. Par conséquent, le traitement de l'hyponatrémie repose sur l'ajustement des diurétiques et la régulation des entrées et sorties hydriques.

La restriction hydrique est une mesure simple et bien que le tolvaptan n'ait pas montré de réduction de la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque compliquée d'hyponatrémie, la molécule connaît un regain d'intérêt depuis quelques années pour mieux réguler l'aquarèse, la natrémie lorsque la restriction hydrique ne suffit plus.

Plus récemment, l'apeline a montré son rôle dans la régulation de l'eau et des agonistes sont en cours de conception dans d'éventuelles études chez l'homme à venir.



F. BAUER, O. RAITIÈRE
Service de Cardiologie, CHU de ROUEN.

Qu'il s'agisse d'hyponatrémie ou d'hypernatrémie, plusieurs études ont montré une relation entre la concentration de sodium à l'admission et le pronostic chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection normale ou détériorée. La natrémie normale est comprise entre 135 et 145 mmol/L et, même dans cette fourchette, les patients dont la natrémie est entre 140 et 145 mmol/L ont un meilleur pronostic que ceux dont la natrémie est comprise entre 135 et 139 mmol/L. Les hyponatrémies sont de l'ordre de 10 % chez les insuffisants cardiaques et inférieures à 5 % lorsqu'on parle d'hyponatrémie significative < 128-130 mmol/L.

L'hyponatrémie des insuffisants cardiaques est rarement isolée et s'associe à une augmentation de l'urée, un syn-

drome cardio-rénal, une classe NYHA 3 à 4, une hypotension artérielle, une fraction d'éjection plus basse, un taux de réadmission plus important, des durées de séjour plus longues, le recours à des soins plus complexes tout en augmentant les complications, la iatrogénie et les coûts de santé.

■ Physiopathologie des hyponatrémies dans l'insuffisance cardiaque

Il existe 4 causes principales d'hyponatrémie dans l'insuffisance cardiaque d'importance inégale (**fig. 1**).

>>> En premier lieu, l'utilisation des diurétiques de l'anse, des thiazidiques et des antagonistes minéralocorticoïdes contribue largement à l'hyponatrémie

Revue générale

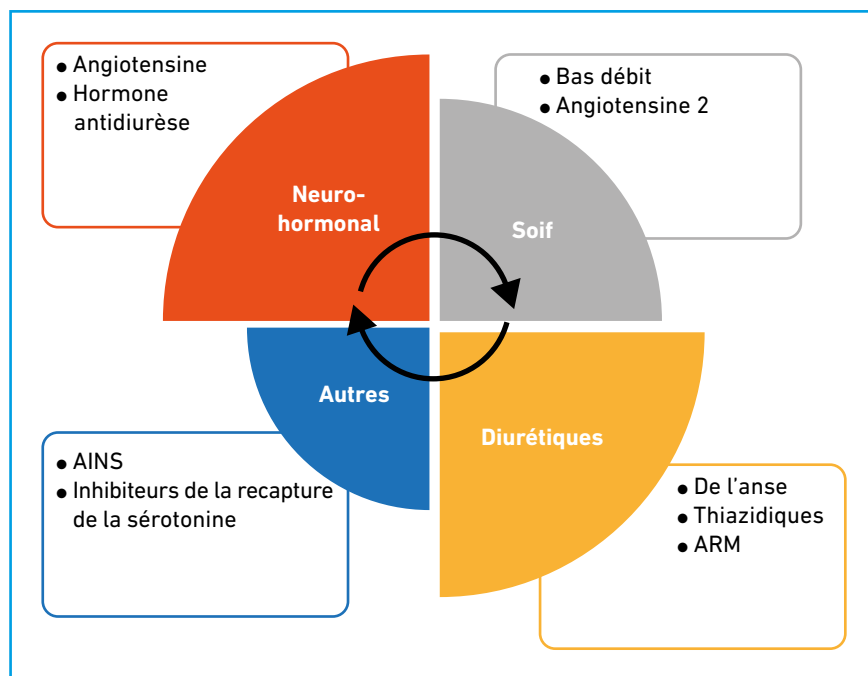


Fig. 1 : Étiologies des hyponatrémies dans l'insuffisance cardiaque. ARM : Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

dont le mécanisme est une déplétion. Ce qu'il faut retenir c'est que, dans la grande majorité des cas, les hyponatrémies induites par les diurétiques sont le fait des thiazidiques. Ces hyponatrémies sont habituellement modérées mais quelques cas sévères d'hyponatrémie peuvent se développer dans des réactions d'idiosyncrasies. Certaines associations de diurétiques comme les thiazidiques et l'amiloride ont un effet synergique sur la fuite de sodium au niveau du tube collecteur, d'autant plus prononcée que l'épargne potassique de l'amiloride aggrave elle-même cette hyponatrémie. Enfin, quelques cas d'hyponatrémie ont été décrits avec l'indapamide.

>>> L'autre cause principale est l'activation des systèmes neurohormonaux avec en particulier celui de l'angiotensine 2 et de l'hormone antidiurèse. Les hyponatrémies en lien avec la sécrétion d'angiotensine 2 répondent au mécanisme d'hémodilution par réabsorption disproportionnée d'eau au niveau du tube proximal du rein et par activation cérébrale du centre de la soif.

>>> L'augmentation des apports hydriques induite par la stimulation de la soif est la 3^e étiologie des hyponatrémies chez l'insuffisant cardiaque.

>>> Enfin, et de manière plus marginale, l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont des causes reconnues d'hyponatrémie dans cette population, c'est la raison pour laquelle leur utilisation n'est pas recommandée.

Le rôle crucial de l'hormone antidiurèse

L'hormone antidiurèse ou vasopressine (aussi désignée par les sigles ADH) est synthétisée par les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, et libérée par l'hypophyse postérieure. La concentration d'hormone antidiurèse (ADH) augmente progressivement en fonction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque pour atteindre des valeurs extrêmes proches de 30 pmol/L chez les patients NYHA 4.

La sécrétion d'hormone antidiurèse est médiée par de nombreux facteurs comme l'hypotension artérielle et l'augmentation des concentrations d'angiotensine 2 en réponse à l'insuffisance cardiaque [1]. Paradoxalement, l'activation du système sympathique affecte peu la sécrétion d'hormone antidiurèse. L'effecteur de l'hormone antidiurèse est le récepteur aquaporine, dont il existe 3 sous-types, situé dans le tube collecteur du rein. L'activation de ce récepteur entraîne une réabsorption exclusive d'eau.

La saga du tolvaptan

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif oral du récepteur V2 de l'aquaporine. Une première étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2006 montrait que la correction d'une hyponatrémie de dilution au 4^e jour de la prescription de tolvaptan se confirmait au 30^e jour dans différentes pathologies dont l'insuffisance cardiaque. Malheureusement, l'étude EVEREST publiée 1 an plus tard n'a pas montré d'impact de la correction de l'hyponatrémie sur la mortalité [2].

Dans cette étude randomisée, 4 133 patients ont reçu 30 mg de tolvaptan ou un placebo dans les 48 heures suivant leur admission pour insuffisance cardiaque pour une durée de 60 jours au minimum. Alors que la dyspnée, le poids et la natrémie étaient améliorés dans le groupe tolvaptan, le critère composite de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'était pas statistiquement modifié au terme d'un suivi médian de 10 mois.

L'échec du tolvaptan dans cette étude a été attribué à la gravité de la pathologie chez des patients terminaux et non pas à son inefficacité sur la correction des troubles métaboliques. Malgré cette étude négative sur le tolvaptan, la molécule connaît un regain d'intérêt dans le traitement des hyponatrémies en

lien avec une insuffisance rénale chronique, et en particulier chez les insuffisants cardiaques en raison de ses effets sur la symptomatologie et le syndrome rétionnel [3]. Deux études récentes de non-infériorité viennent renforcer son intérêt dans la décompensation cardiaque sans hyponatrémie.

Le rôle de l'apeline dans l'homéostasie hydrique

L'apeline est un peptide vasoactif découvert il y a 20 ans [4]. C'est un peptide ubiquitaire que l'on retrouve dans presque tous les organes du corps humain. Son rôle est actuellement exploré dans le maintien de l'homéostasie hydrique. La sécrétion d'apeline est significativement altérée dans divers troubles du métabolisme de l'eau, dont l'hyponatrémie et le syndrome de polyurie-polydipsie.

Dans les modèles animaux, les données expérimentales démontrent que l'injection intraventriculaire d'apeline chez des rats en lactation inhibe l'activité électrique phasique des neurones de l'ADH, réduit les concentrations plasmatiques d'ADH et augmente la diurèse aqueuse. Au niveau rénal, l'expression des récepteurs à l'apeline est essentiellement au niveau des glomérules et c'est au niveau des artérioles afférentes juxtamédullaires que la molécule exerce son effet vasodilatateur maximal en s'opposant notamment à l'effet de l'angiotensine 2.

L'apeline augmente ainsi la diurèse en favorisant la microcirculation rénale

et en neutralisant l'effet antidiurétique de l'ADH au niveau tubulaire. Comme la demi-vie *in vivo* de l'apeline est de l'ordre de quelques minutes, des analogues de l'apeline métaboliquement stables ont été développés. L'efficacité de ces composés principaux pour diminuer la libération de l'ADH et augmenter à la fois le débit sanguin rénal et la diurèse en fait des candidats prometteurs pour le traitement de la rétention d'eau et/ou des hyponatrémies.

Conclusion

L'hyponatrémie significative est une complication peu fréquente de l'insuffisance cardiaque mais elle en aggrave le pronostic. Dans la plupart des cas, cette hyponatrémie est de dilution en lien avec une sécrétion exagérée d'hormone antidiurèse. La deuxième cause est l'utilisation des diurétiques. Son traitement repose sur la restriction hydrique et l'utilisation possible de drogues aquarétiques comme le tolvaptan et l'apeline.

POINTS FORTS

- L'hyponatrémie significative affecte moins de 5 % des insuffisants cardiaques.
- Cette hyponatrémie est corrélée à un mauvais pronostic.
- Sur le plan physiopathologique, l'hyponatrémie est dans la plupart des cas en lien avec une dilution plutôt qu'une déplétion.
- Malgré une étude négative sur le tolvaptan, la molécule reste d'actualité pour traiter les congestifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOLDSMITH SR, FRANCIS GS, COWLEY AW *et al.* Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1983;1:1385-1390.
2. KONSTAM MA, GHEORGHIADE M, BURNETT JC *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*, 2007;297:1319-1331.
3. WANG C, XIONG B, CAI L. Effects of Tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Dis*, 2017;17:164.
4. FLAHAULT A, COUVINEAU P, ALVEAR-PEREZ R *et al.* Role of the Vasopressin/Apelin Balance and Potential Use of Metabolically Stable Apelin Analogs in Water Metabolism Disorders. *Front Endocrinol*, 2017;8:120.

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

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comment analyser le “tableau 1” des caractéristiques initiales de la population d'une étude ?

Toutes les études cliniques que nous rencontrons dans la littérature se doivent de faire figurer le fameux “tableau 1” de l'article. Véritable passage obligé pour les auteurs, son enjeu est simple : nous présenter l'état initial de la population étudiée avant que l'étude ne commence. Il s'agit donc d'un élément clé de l'article que nous devons systématiquement analyser à 2 niveaux : en termes de validité interne et externe.



T. PEZEL

Service de Cardiologie,
CHU Lariboisière et Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

Évaluer la validité interne à partir du tableau 1

La validité interne de l'étude correspond au degré de fiabilité que l'on peut avoir dans les résultats de l'article. Or, le principe de base d'une étude clinique comparant 2 groupes est que ces 2 groupes soient identiques en tous points (même moyenne d'âge, même proportion d'hommes et de femmes...) à l'exception de l'intervention étudiée. Tout l'intérêt étant que si justement on arrive à

mettre en évidence une différence entre les 2 groupes sur la mesure du critère de jugement, il sera d'autant plus “fiable” d'attribuer cette différence à la différence d'intervention entre les 2 groupes.

Ainsi, le tableau 1 permet de vérifier que chaque caractéristique cliniquement pertinente de la population étudiée (chaque ligne du tableau) est bien correctement répartie entre les 2 groupes. En effet, en cas de caractéristique mal répartie entre les 2 groupes (comme,

par exemple, beaucoup plus de patients diabétiques dans un groupe que dans l'autre), il existe un risque de **biais de sélection (encadré I)**.

Évaluer la validité externe à partir du tableau 1

La **validité externe** de l'étude correspond au degré d'applicabilité des résultats de l'étude à la pratique quotidienne. Dans ce sens, le tableau 1 nous permet de **compa-**

Il faut vérifier si la mauvaise répartition de ce facteur dessert le groupe du traitement testé ou le groupe contrôle :

● **Si c'est le groupe du traitement testé qui est “défavorisé” :**

- alors une étude positive signifie que le traitement fonctionne même si les patients sont plus graves au début de l'étude !
- **pas de conséquence négative** sur l'étude, voire même cela **accentuerait le bénéfice évalué** en termes de pertinence clinique (car même si le groupe testé est plus grave, le nouveau traitement réussit malgré tout à faire la différence avec le groupe contrôle).

● **Si c'est le groupe contrôle qui est “défavorisé” :**

- alors même si l'étude est positive, on prend un **risque alpha très important à dire que le nouveau traitement fonctionne** (on ne pourra jamais savoir si c'est le nouveau traitement qui améliore le groupe testé ou la présence du facteur de confusion potentiel qui aggrave le groupe contrôle) ;
- il existe donc un risque de **biais de sélection majeur**.

Encadré I : Comment raisonner si les 2 groupes ne sont pas comparables initialement sur l'une des caractéristiques du tableau 1 ?

Characteristic	ICD Group (N = 556)	Control Group (N = 560)
Median age (IQR) — yr	64 (56–72)	63 (56–70)
Female sex — no. (%)	151 (27)	156 (28)
Median blood pressure (IQR) — mm Hg		
Systolic	123 (110–139)	124 (111–138)
Diastolic	74 (65–81)	74 (66–82)
Median body-mass index (IQR)†	26.8 (23.9–30.5)	26.8 (23.8–30.1)
Median NT-proBNP level (IQR) — pg/ml	1244 (616–2321)	1110 (547–2166)
Median QRS duration (IQR) — msec	146 (114–164)	145 (110–164)
Median left ventricular ejection fraction (IQR) — %	25 (20–30)	25 (20–30)
Median estimated GFR (IQR) — ml/min/1.73 m ²	74 (58–91)	73 (58–92)
NYHA class — no. (%)		
II	297 (53)	300 (54)
III	252 (45)	253 (45)
IV	7 (1)	7 (1)
Median duration of heart failure (IQR) — mo	20 (8–72)	18 (8–60)
Coexisting conditions — no. (%)		
Hypertension	181 (33)	167 (30)
Diabetes	99 (18)	112 (20)
Permanent atrial fibrillation	135 (24)	113 (20)
Means of exclusion of ischemic cause of heart failure — no. (%)		
Nuclear study	5 (1)	8 (1)
CT angiogram	18 (3)	11 (2)
Catheterization	533 (96)	541 (97)
Cause of heart failure — no. (%)		
Idiopathic	424 (76)	425 (76)
Valvular	20 (4)	21 (4)
Hypertension	62 (11)	55 (10)
Other	50 (9)	59 (11)
Medications — no. (%)		
ACE inhibitor or ARB	533 (96)	544 (97)
Beta-blocker	509 (92)	517 (92)
Mineralocorticoid-receptor antagonist	326 (59)	320 (57)
Amiodarone	34 (6)	32 (6)
CRT — no. (%)	322 (58)	323 (58)
Preexisting pacemaker or CRT pacemaker — no. (%)	56 (10)	46 (8)

● Analyse du 1^{er} cadre rouge :

- on remarque que les patients de cette étude sont essentiellement en classe NYHA II ou III avec **seulement 1 % de patients NYHA IV!**
- ainsi, **les résultats ne pourront pas être extrapolés à une population cible de plus mauvais pronostic.** On parle de limite de validité externe sur cette population.

● Analyse du 2^e cadre rouge :

- il est important de toujours analyser avec attention les traitements de la population étudiée. Ici, on constate que les patients de l'étude sont "trop bien traités" par rapport aux données habituelles de la littérature pour ce type de population d'insuffisants cardiaques, avec environ 96 % de patients sous IEC et 92 % sous bêtabloquant ;
- ainsi, lorsqu'on analysera les résultats de cette étude, il faudra garder en tête qu'il s'agit d'une **population très sélectionnée** avec une classe NYHA plus faible et **déjà traitée de façon optimale.**

rer la population de l'étude par rapport à la population cible que l'on rencontre au quotidien. En effet, plus la population étudiée ressemble à la population cible, plus les résultats seront applicables en pratique (**encadré II**).

■ Conclusion

Le tableau 1 est une **entité incontournable à analyser** dans un article médical, car il permet de renseigner à la fois sur la **fiabilité** des résultats de l'étude (validité interne) et sur **leur degré d'applicabilité** en pratique clinique (validité externe).

POUR EN SAVOIR PLUS

- KØBER L, THUNE JJ, NIELSEN JC *et al.* Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. DANISH-ICD trial. *New Eng J Med*, 2016;375:1221-1230.
- SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D *et al.* for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010;340:C332.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. Paris, Estem-Vuibert, 2018; 4^e édition.

Encadré II : Tableau 1 des caractéristiques initiales de la population de l'étude DANISH qui évaluait l'efficacité du DAI sur la cardiopathie non ischémique (Étude DANISH-ICD, NEJM 2016).

**MAINTENANT DISPONIBLE
EN PHARMACIE D'OFFICINE**

Entresto™, prendre une nouvelle voie dès le stade NYHA* II



Entresto™
sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg
comprimés pelliculés

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.⁽¹⁾

Entresto™ peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA* avec une FEVG** ≤ 35 %, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.⁽²⁾

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

* NYHA = New York Heart Association ** FEVG = Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™ 2. Avis de la Commission de la Transparence Entresto™ 2017

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

 **NOVARTIS**