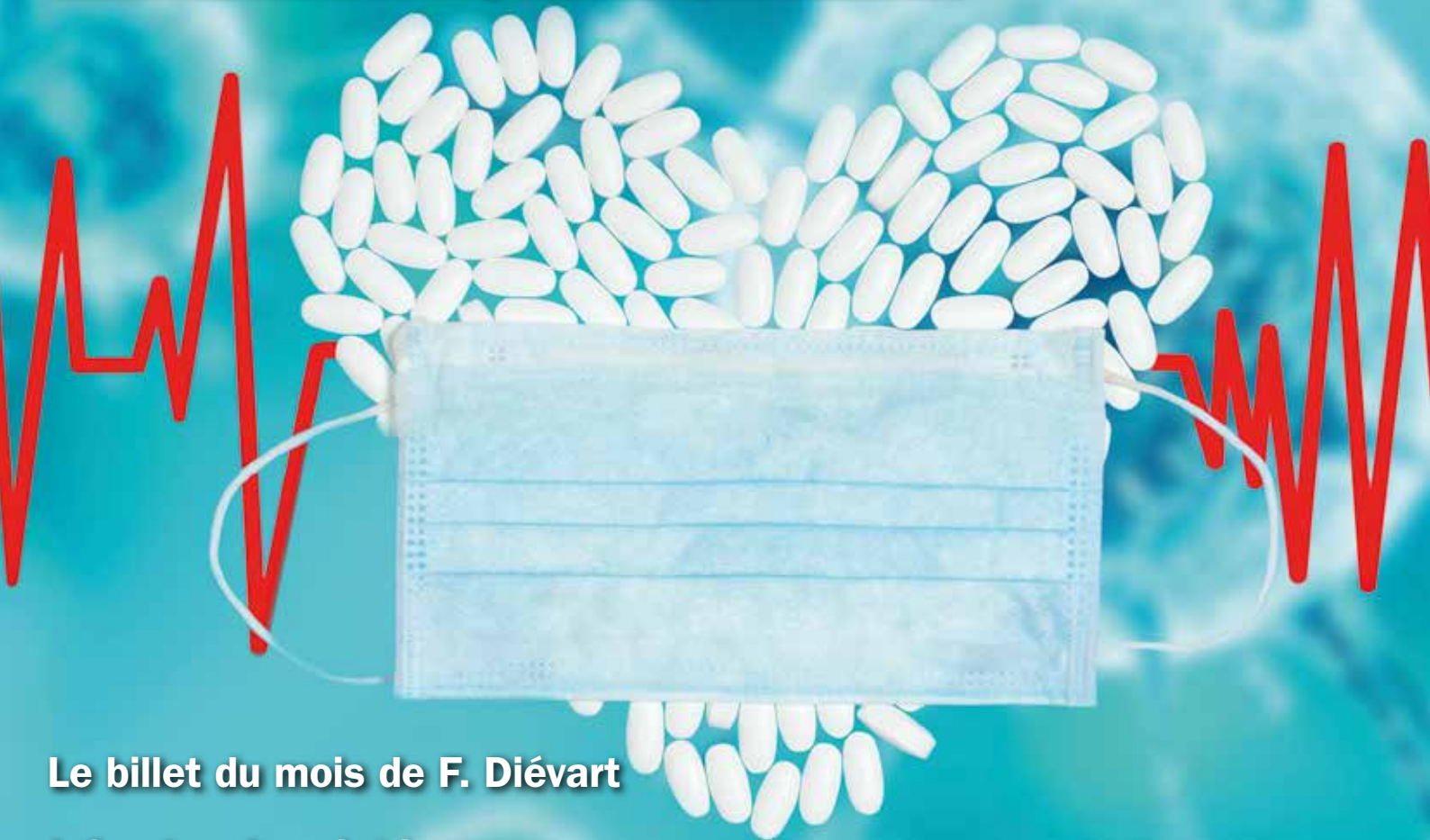


réalités

n° 353

CARDIOLOGIQUES

Le dossier :
IC à fraction d'éjection préservée

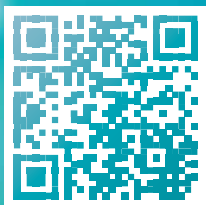


Le billet du mois de F. Diévert

Infarctus du sujet jeune

Conduite à tenir devant une CMH du sujet âgé

**Analyser un article scientifique évaluant
une méthode d'enseignement par simulation**



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. Massoué,
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

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2020

Sommaire

Avril 2020

n° 353



BILLET DU MOIS

- 3** Sur l'hydroxychloroquine dans les maladies dues au coronavirus
F. Diévert

LE DOSSIER

IC à fraction d'éjection préservée

- 10** En pratique, on retiendra

- 11** Éditorial :
Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée
Y. Juillière

- 13** Diagnostic ou éléments de diagnostic
E. Donal

- 17** Concepts physiopathologiques impliqués
D. Logeart

- 23** Rôle des comorbidités
M. Galinier, A. Galinier, R. Escamilla,
P. Fournier, E. Cariou, R. Itier, O. Lairez,
C. Delmas, C. Biendel-Picquet,
J. Roncalli

- 30** Présent et avenir de l'approche thérapeutique
J.-C. Eicher

REVUES GÉNÉRALES

- 37** Infarctus du sujet jeune : spécificités épidémiologiques et facteurs de risque
E. Puymirat
- 41** Conduite à tenir devant une cardiomyopathie hypertrophique découverte chez le sujet âgé
A. Coisne, H. Ridon, F. Pontana, D. Montaigne

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 48** Savoir analyser un article scientifique évaluant une méthode d'enseignement par simulation
T. Pezel, A. Bernard

Un bulletin d'abonnement est en page 47.

Image de couverture :
©Dmytro Flisak/shutterstock.com

■ Billet du mois

Sur l'hydroxychloroquine dans les maladies dues au coronavirus

“Le bayésianisme consiste à supposer que tout modèle, toute théorie ou toute conception de la «réalité» n’est que croyance, fiction ou poésie : en particulier, «tous les modèles sont faux». Les données empiriques doivent ensuite nous forcer à ajuster l’importance ou la foi que l’on assigne aux différents modèles. De façon générale, la manière dont ces croyances sont ajustées doit obéir aussi rigoureusement que possible à la formule de Bayes.”

Lê Nguyễn Hoang, in *La Formule du savoir*. Edp Sciences, 2018.



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Actualité oblige – et quelle actualité ! – la série “30 ans de cardiologie” est transitoirement interrompue pour faire place à une mise au point sur la polémique médiatique récente concernant l’éventuelle efficacité de l’hydroxychloroquine dans les maladies dues à un coronavirus dénommé SARS-COV-2. Pour rappel, COVID-19 est le nom de la maladie due au virus et non celui du virus. Par simplification, le nom générique “coronavirus”, plus usuel et plus facile à prononcer, sera utilisé dans ce billet pour parler du SARS-COV-2.

La question que nous souhaitons analyser est : peut-on affirmer, au terme des 3 études produites par une équipe de chercheurs marseillais conduite par le Pr Didier Raoult, que l’hydroxychloroquine, associée ou non à l’azithromycine, améliore le pronostic des patients contaminés par le coronavirus ?

L’équipe marseillaise l’affirme et, du fait de la mise en avant des 3 études qu’elle a effectuée et de l’argument d’autorité émanant d’un chercheur reconnu en microbiologie, beaucoup sont enclins à le croire et souhaiteraient recevoir le traitement s’ils devaient être contaminés. Ils s’étonnent même qu’une sorte de barrage paraisse être appliqué à la prescription de ce traitement allant jusqu’à faire allusion à une théorie du complot des élites contre un sage. Cependant, de nombreux scientifiques indiquent qu’aucune de ces études ne permet de répondre de façon fiable à la question posée. Cela n’exclut pas qu’éventuellement le traitement soit efficace mais, en l’état actuel des données disponibles, cela ne reste qu’une hypothèse comme nous le verrons.

Notre objectif dans ce billet est d’analyser certains des éléments de cette controverse scientifique devenue polémique. Précisons qu’à l’heure où ces lignes seront lues, le débat sera peut-être tranché, mais que tel n’est pas le cas à l’heure où elles sont écrites.

■ Polémique ou controverse ?

Une controverse naît du débat contradictoire sur l’interprétation à donner à des observations d’ordre scientifique. Certains peuvent juger que ces observations valident des hypothèses préalables, car la méthode utilisée pour les produire leur paraît suffisamment probante par rapport à l’hypothèse évaluée, soit intrinsèquement, soit dans

I Billet du mois

son contexte. D'autres peuvent juger que ces observations ne font que générer des hypothèses pour lesquelles il faudra utiliser une méthode scientifique adaptée afin d'en évaluer la validité. Tout cela en rappelant que tout notre supposé savoir repose, qu'on le veuille ou non, sur une approche bayésienne et non pas sur des certitudes, c'est-à-dire sur une plus ou moins grande plausibilité de certaines théories explicatives. À ce stade, nous sommes dans le cadre du débat scientifique et la controverse fait partie intégrante de ce débat.

Bien que parfois assimilée à une controverse parce qu'elle semble mettre en présence au moins deux interprétations contradictoires des faits, la polémique est une notion différente. Elle quitte en effet le champ scientifique pour laisser place à des arguments de nature idéologique et/ou à des intérêts économiques, personnels ou autres. C'est un processus destructeur ayant pour objectif de créer du doute et de discréditer la partie adverse à son opinion ou à son intérêt. De fait, par son mécanisme propre, ce n'est pas la partie adverse que la polémique discrédite, mais tout simplement le débat scientifique contradictoire en tant que tel, car la polémique présuppose que le débat scientifique est porté par des intérêts autres que scientifiques.

Si la polémique est depuis peu surtout attisée par les réseaux dits sociaux, elle l'est de très longue date par certains journalistes qui croient voir, derrière une controverse scientifique, des intérêts particuliers explicatifs. Ainsi, par exemple, les conflits d'intérêts envers un laboratoire pharmaceutique d'une infectiologue qui critique les travaux de l'équipe de D. Raoult seront mis en avant sans que, pour autant, les éventuels conflits d'intérêts du Pr D. Raoult ne soient aussi mis en avant, comme par exemple la nécessité pour son centre de recherche de disposer d'un bon classement en termes de publications et de citations pour obtenir des subventions,

publiques ou privées, afin de continuer à fonctionner. Élément qui pourrait conduire à s'interroger sur le taux de publication de son équipe, D. Raoult étant crédité dans PubMed TimeLine de 282 publications référencées lors de l'année 2016... soit presque une publication par jour ouvrable d'une année.

De même, de prétendus désaccords politiques entre l'équipe marseillaise et une ancienne ministre de la Santé, son mari, la direction de l'Inserm et celle du CNRS seront évoqués comme explication de l'ostracisme dont feraient l'objet D. Raoult et ses travaux. Il semble ainsi plus facile d'envisager de supposés conflits de personnes comme raison d'une controverse (et c'est en cela qu'elle devient une polémique) plutôt que de comprendre ce qui fait la valeur d'une méthode quant à sa capacité à démontrer ou non une hypothèse.

Un texte du journal *Le Monde* du 27 mars 2020 va illustrer notre propos : *"Si tous ces faits sont confirmés, nous allons vers un des plus grands scandales d'État que la France ait connus. Sur les réseaux sociaux, des partisans de Didier Raoult, défenseur de l'hydroxychloroquine comme remède à l'épidémie de Covid-19, sont convaincus que si les résultats de son essai clinique ont été froidement accueillis par la communauté scientifique, la « caste médiatique » n'y est pas pour rien. Selon eux, les coupables sont tout trouvés : l'ancienne ministre de la Santé, Agnès Buzyn, et son mari, l'ex-directeur de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (Inserm), Yves Lévy."* L'expression "scandale d'État" résume à elle seule la distance entre le débat scientifique et la polémique.

Si les critiques des travaux du Pr D. Raoult ne sont pas épargnées par la polémique, D. Raoult ne l'est pas non plus pour qui analyse les données disponibles. Ainsi, sa fiche Wikipedia commence par ce texte : *"Cette page a subi récemment une guerre d'édition au cours de*

laquelle plusieurs contributeurs ont mutuellement annulé leurs modifications respectives." Cette fiche rappelle cependant que *"après enquête, les CHSCT de l'Inserm, du CNRS, de l'université d'Aix-Marseille et de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) confirment les faits dénoncés par le personnel de l'unité, mentionnant notamment un harcèlement quotidien de la part de Didier Raoult et de ses collaborateurs, des conditions de travail déplorables, au niveau des amplitudes de travail, des locaux et des rapports hiérarchiques, ainsi que des manquements graves et répétés aux règles de sécurité"*. Elle rappelle aussi qu'il a fait l'objet d'une *"interdiction temporaire de publication dans les revues de la Société américaine de microbiologie. En 2006, Didier Raoult et quatre de ses co-auteurs ont été interdits de publication dans les revues de la Société américaine de microbiologie (ASM) [...]. La sanction fait suite à un de leurs articles publié en 2006 dans le journal Infection and Immunity, qui présentait les mêmes chiffres pour des résultats d'expériences prétendument différentes, ce qui caractérise un manquement éthique selon les représentants de l'ASM"*.

D'autres critiques mettent en avant le fait qu'un des co-auteurs de l'étude princeps de D. Raoult sur les effets de l'hydroxychloroquine chez les patients contaminés par le coronavirus est le rédacteur en chef de la revue dans laquelle elle a été publiée. Cela fait donc douter de la réalité d'une relecture de ce travail par les pairs... Ils se demandent même si les graves manquements à la méthode scientifique dont est supposé être entaché cet article ne doivent pas conduire à sa rétractation.

Comme on le voit, la polémique peut être alimentée de tous côtés. Elle ne fait pas avancer le moins du monde le débat scientifique.

Quittons alors la polémique pour aborder la controverse.

■ Ce que l'on souhaiterait savoir

Afin de guider leur décision et pratique en matière de coronavirus, et comme pour toute autre maladie, les médecins souhaitent connaître la réponse à certaines questions parmi lesquelles : quelle(s) mesure(s) adopter pour éviter d'être contaminé : un traitement pharmacologique spécifique ? le confinement ? et alors, de toute la population ou seulement des sujets contaminés ? le vaccin ? certaines mesures particulières (masque, lavage des mains...) ? obtenir, par quelque moyen que ce soit, le développement d'une immunité d'au moins 60 % de la population ?

Et aussi :

- en cas de contamination récente, quelle(s) mesure(s) adopter pour éviter le développement de symptômes ? pour éviter la survenue d'une complication majeure ?
- en cas de complication majeure, quelle(s) mesure(s) adopter pour y survivre ?

Si les données concernant le mode d'action d'un quelconque traitement pharmacologique laissent penser que ce traitement pourrait prévenir le passage à une des étapes suivantes de la maladie lorsqu'une personne en est à une étape donnée, avant ou après contamination, comment être sûr que cette prévention sera réelle ? De quelle ampleur sera-t-elle : totale, partielle et, dans ce cas, modérée ou cliniquement pertinente ? Et avec quel risque ? Y a-t-il des stades de la maladie où le traitement est bénéfique, inefficace, voire risqué ?

On comprend donc que, quel que soit le traitement envisagé, son utilisation doit reposer sur une évaluation de la réponse à ces questions, et donc de ses effets cliniques dans diverses populations et à divers stades de la maladie, et en adoptant une méthode consensuellement jugée comme fiable pour obtenir une réponse qui sera donc jugée fiable. Et cela, d'autant plus que l'épidémiologie des conséquences de la contamination par le coronavirus est encore imparfaitement

comprise, hormis le fait que la probabilité de survenue de certaines complications et de décès augmente avec des cofacteurs comme l'âge, certaines comorbidités et aussi avec la politique sanitaire du pays dans lequel l'épidémie se produit.

Ces derniers éléments sont capitaux à prendre en compte dans le débat. En effet, il est absolument illusoire, en l'état actuel des données disponibles, d'indiquer un taux de létalité du virus dans une population d'un pays ou d'une région en prétendant qu'il est représentatif de l'effet du virus quelle que soit la population exposée, sans prendre en compte les caractéristiques de la population qu'il a contaminée dans cette région ou ce pays. Ainsi, si la moyenne d'âge d'une population contaminée est basse, car reflétant les caractéristiques démographiques d'un pays et des sujets exposés au virus avec, par exemple, 60 % de la population ayant moins de 35 ans, le taux de mortalité pourrait être faible, par exemple de l'ordre de 1 % des sujets contaminés dans cette population. Dans une population plus âgée, où, par exemple, le taux des personnes de plus de 65 ans dépasserait 20 %, où l'obésité atteindrait 30 %, le diabète 20 %... le taux de mortalité des personnes contaminées dans la population exposée pourrait atteindre 6 %.

Les taux de 1 et de 6 % seront des valeurs justes, mesurées, de référence, mais uniquement applicables à une population exposée donnée, et donc à la fois non comparables entre les populations exposées et ne pouvant surtout pas servir de référence pour comparer les données observées dans une autre population, notamment dans une cohorte prospective. Et cela d'autant plus que les taux de dépistage sont très variables d'une population à une autre, influençant une donnée complètement méconnue actuellement : le taux de porteurs sains. De ce fait, les incidences d'événements survenant dans une cohorte de patients recevant un traitement donné ne peuvent pas être comparées à celles d'une autre suivie indépendamment, ou

à ce qui est constaté dans une population donnée, quels que soient les traitements qu'elle reçoit. Le principe de la randomisation aléatoire entre traitement et placebo dans une population définie reste donc nécessaire pour évaluer ce traitement afin que l'étude ne soit pas sujette aux biais de confusion. À moins d'évoquer d'autres modèles physiopathologiques... pour autant qu'ils reposent sur des faits démontrés.

Enfin, et cela est aussi important dans le domaine scientifique, il est justifié que les données obtenues dans une étude soient reproductibles, c'est-à-dire confirmées par au moins une autre étude pour que le niveau de preuve ou plausibilité de l'effet constaté en soit amélioré.

Ainsi donc, les 3 études de l'équipe de D. Raoult permettent-elles de répondre de façon fiable aux questions posées ? Force est de reconnaître que la réponse est non pour ne pas avoir respecté les principes énoncés ci-dessus.

■ Les études en question

À l'heure où ces lignes sont écrites, nous disposons de données parfois encore partielles des 3 études produites par l'équipe de D. Raoult. Nous disposons également de divers entretiens qu'il a donnés à des radios ou des télévisions pour justifier sa méthode ainsi que de nombreuses communications spontanées de promotion sur des réseaux sociaux.

Presque toute la valeur scientifique et la justification des travaux produits et de leurs résultats peuvent être analysées à la lumière, d'une part, de la première étude – celle publiée en ligne le 20 mars 2020 et portant sur 36 patients – et, d'autre part, d'une entrevue donnée par le Pr D. Raoult, le 1^{er} avril 2020, à Radio Classique. Cette entrevue a été donnée en remerciement d'un service rendu par son propriétaire, Bernard Arnault, comme l'a lui-même indiqué D. Raoult pour justifier sa présence sur une telle station de

Billet du mois

radio. Il faut noter l'existence de plusieurs pré-publications concernant l'étude citée qui ne contiennent pas toutes les mêmes données. Notamment, un tableau important pour la compréhension de la méthode utilisée ne figure qu'aléatoirement sur les versions disponibles en ligne.

Dans l'entrevue citée, D. Raoult indique que le débat doit rester scientifique et qu'il ne souhaite pas entrer dans une polémique. Il affirme qu'avec l'hydroxychloroquine associée à l'azithromycine, il a obtenu des *“résultats spectaculaires en culture virale”* et des *“résultats impressionnants chez les patients”*. Quand on évoque l'absence de groupe témoin dans ces études, D. Raoult répond qu'il est épistémologiste, c'est-à-dire *“un scientifique de la science”*, que la méthode de l'essai thérapeutique contrôlé n'est pas adaptée pour évaluer l'hypothèse testée et que ceux qui pensent le contraire ne connaissent pas l'histoire des sciences.

Ici, nous sommes bien dans le domaine d'une controverse pour laquelle chacun peut avoir une analyse différente. D. Raoult affirme également que *“les essais thérapeutiques contrôlés ont été rendus nécessaires par l'industrie mais que ce n'est pas de la science, c'est une habitude”*, que les médecins y ont recours plus par habitude que par un processus de questionnement et que rien ne prouve que ce soit meilleur que les études historiques. Pour D. Raoult, le recours aux essais thérapeutiques contrôlés participe plus à un mouvement de mode mais il n'est pas une réalité scientifique. Ainsi, par exemple, dans le sida, *“quand on a eu un médicament efficace, on l'a su tout de suite, dès qu'il n'y a plus eu de virus dans le sang et il n'a fallu que 3 malades pour le prouver”*. Enfin, il pose la question : *“comment se fait-il que quelqu'un comme moi, qui a fait autant de choses dans sa vie, puisse penser ça (que les essais thérapeutiques contrôlés ne sont pas adaptés à la résolution de ce problème...), que les gens puissent penser que je ne sais pas ce que c'est que la méthode, enfin vous rigolez...?”*

Le paradoxe de ce discours, qui prône l'inutilité d'un groupe contrôle ou témoin dans le cas de certaines maladies infectieuses, est qu'il en existe un dans l'étude princeps et que le protocole prévoit bien que le résultat devra prendre en compte la différence obtenue entre le groupe traité et le groupe témoin. C'est donc que le recours à cette méthode est, au moins initialement, apparu nécessaire à la validation de l'hypothèse et ne serait donc pas qu'un effet de mode.

Pour mémoire, le principe d'avoir un groupe contrôle est la nécessité de pouvoir évaluer ce que l'on mesure par rapport à quelque chose : dans une cohorte, cela peut-être une comparaison d'avant/après traitement, et c'est bien là que l'on comprend qu'il est difficile d'affirmer que ce qui est observé est uniquement dû au traitement et non, par exemple, à l'évolution naturelle de la maladie ou à un effet placebo. Un cas fait exception à cette règle : lorsque l'incidence de l'événement mesuré est très importante dans tous les registres et que, chez les patients ayant reçu le traitement évalué, cette incidence devient notablement plus faible. L'ampleur exacte de l'effet du traitement n'est pas alors connue avec précision, mais ce type de situation permet raisonnablement d'envisager que le traitement est efficace. Ces situations sont cependant très rares en médecine.

S'apparentant à un essai thérapeutique contrôlé, l'étude de D. Raoult doit donc être analysée comme telle. Et, à cette aune, cette étude pose de très nombreux problèmes de validité interne parmi lesquels : la très faible taille de l'échantillon (36 patients répartis en 3 groupes inégaux, dont l'un n'était pas mentionné dans le protocole), le mode de constitution des groupes et notamment du groupe témoin, le manque de données précises sur les caractéristiques des groupes constitués, l'analyse discordante des données dans chaque groupe, l'exclusion de certains patients dans l'analyse finale...

Le titre même de l'article informe sur le fait qu'il s'agit d'une étude non randomisée, ce qui conduit à s'interroger sur l'utilité du groupe témoin. Dans un deuxième temps, la lecture de l'article révèle que le groupe témoin est constitué de patients ayant refusé de recevoir le traitement et de patients recrutés dans d'autres centres que celui ayant suivi tous les patients soumis au traitement. Plus encore, l'azithromycine a été ajoutée chez certains patients du groupe traité par hydroxychloroquine en fonction du contexte clinique, ce qui laisse penser que l'effet du traitement était implicitement supposé par les auteurs de l'étude plutôt qu'évalué.

Outre la faible taille de l'échantillon, tous ces éléments expliquent qu'il n'est pas possible de garantir la comparabilité des groupes, ce qui ne permettra pas de conclure qu'en cas de différence dans la valeur du critère mesuré entre les groupes celle-ci sera due au traitement et non pas à un autre facteur dit confondant. Alors, encore une fois, pourquoi utiliser un groupe témoin ? Et une question émerge : alors qu'il existe un groupe témoin, mais que son mode de formation ne garantit pas la comparabilité des groupes, cette étude doit-elle être qualifiée d'observationnelle, de registre ou d'essai thérapeutique, même s'il est qualifié de non randomisé ? Dans leur conclusion, les auteurs qualifient leur travail de *“survey”*, terme qui a plusieurs traductions possibles : étude, enquête, sondage...

Autre problème, le choix d'utiliser un critère primaire qui n'est pas un critère clinique, mais que l'on pourrait qualifier de critère intermédiaire et dont on ne sait pas s'il s'agit d'un critère substitutif : l'évolution de la charge virale entre J0 et J6. Est-on certain qu'il existe une corrélation entre la charge virale, son évolution et le pronostic clinique ? En d'autres termes, ici, il y a véritablement matière à controverse scientifique lorsque, d'un côté, D. Raoult indique que l'évolution de la charge virale sous traitement est le témoin de l'efficacité clinique de ce traitement, notamment de la disparition

de la contagiosité (ce qui, d'une part, reste à prouver et, d'autre part, est différent de l'effet sur le pronostic clinique du patient) et, d'un autre côté, d'autres chercheurs pensent qu'avant d'affirmer que cette hypothèse est validée, elle doit être mieux évaluée concernant le coronavirus. En d'autres termes, la charge virale est-elle bien un critère de substitution dans le cas de la contamination au coronavirus ?

Plus encore, un autre élément de l'étude pose un réel problème : l'étude comporte finalement 3 bras alors que 2 seulement étaient prévus dans le protocole.

>>> Le premier sert de témoin et est composé de 16 patients âgés en moyenne de 33 ans d'après nos calculs prenant en compte les données du tableau des caractéristiques des patients, et non de 37 ans comme indiqué dans le corps de la publication. Il est composé notamment de 4 patients ayant entre 10 et 14 ans et de 4 ayant plus de 60 ans, le plus âgé ayant 75 ans. Encore un paradoxe, 2 patients de ce groupe sont âgés de 10 ans et l'un de 12 ans, et cela alors que les critères d'inclusion dans l'étude comprenaient *“un âge supérieur à 12 ans”*. Mais peut-être que les critères d'inclusion ne s'appliquent qu'au groupe traité ?

>>> Un deuxième groupe, traité uniquement par hydroxychloroquine, est composé de 14 patients âgés en moyenne de 53 ans, le plus jeune ayant 24 ans et le plus âgé 87 ans.

>>> Un troisième groupe, qui apparaît au chapitre “Résultats” mais dont l'analyse n'est pas stipulée au paragraphe “Méthode”, est celui traité par hydroxychloroquine + azithromycine. Il est composé de 6 patients âgés en moyenne de 47 ans.

Dans le premier groupe, le délai entre le début des symptômes et l'inclusion n'est pas précisé pour 6 patients (37 % des cas) et, de même, il n'est pas précisé pour 2 patients dans le deuxième groupe (20 %

des cas). Le jour de l'inclusion ou J0, la charge virale est indiquée précisément, c'est-à-dire en valeur numérique, pour chacun des patients des groupes traités alors qu'elle est qualifiée de “positive” sans valeur numérique pour 8 patients du groupe témoin et non calculée pour 2 patients de ce groupe : comment dès lors comparer leur évolution ? Autant dire que, dans une étude dont l'échantillon est faible, il n'y a aucune fiabilité et validité de ce qui est mesuré dans au moins un groupe, à moins d'exclure ces patients de l'analyse finale, diminuant plus encore une puissance déjà faible.

Mais, avançons chronologiquement dans la lecture de ce tableau essentiel, disponible dans une seule version de l'article : dans le groupe ayant reçu uniquement la chloroquine, 4 patients ont une charge virale qualifiée de négative dès le lendemain de l'inclusion, 2 resteront “négatifs” pendant les 5 jours suivants, et 2 auront une charge virale faible mais présente le ou les 2 jours suivants pour redevenir négative ensuite. Deux questions émergent alors :

- la méthode de mesure du critère évalué est-elle recevable pour qualifier de fiables les résultats qui seront produits ?
- les patients ayant une charge virale soit négative dès le lendemain de l'étude, soit devenant rapidement négative, étaient-ils vraiment atteints de la maladie lorsque l'on connaît la sensibilité de la méthode de mesure ?

Autre problème non moins majeur de cette étude, parmi les patients du groupe traité par hydroxychloroquine, 6 (43 %) ont été exclus de l'analyse des résultats : 3 parce qu'ils ont été hospitalisés en unité de soins intensifs, 1 parce qu'il a quitté l'hôpital car il avait été testé négatif, 1 parce qu'il a arrêté le traitement à cause d'effets indésirables (nausées) et le dernier... parce qu'il est décédé. Les résultats entre J0 et J6 portent donc sur des sous-groupes de sous-groupes. Ces résultats justifient-ils donc d'être qualifiés par leur auteur d’*“impressionnants”* ? Et, dans ce cas, quel sens attribué au mot “impressionnant” ?

Par ailleurs, lorsque le nombre de patients analysés est connu ou pressenti d'après les données disponibles, permet-il de valider l'hypothèse en tenant compte des modalités statistiques retenues au préalable ? À savoir, d'après le protocole *“en assumant une efficacité de l'hydroxychloroquine de réduire la charge virale à 7 jours de 50 %, avec une puissance de 85 %, une erreur de type 1 de 5 % et un taux de 10 % de perdus de vue, il a été calculé qu'il serait nécessaire d'inclure 48 patients ayant le COVID-19 (24 cas dans le groupe hydroxychloroquine et 24 dans le groupe contrôle) pour l'analyse”*. On notera deux choses : la taille de la population incluse est très inférieure à celle prévue comme assurant une puissance suffisante sans important risque d'erreur et il n'est pas fait mention dans le protocole d'une analyse séparée d'un groupe recevant à la fois l'hydroxychloroquine et l'azithromycine. Comment dès lors envisager la valeur des résultats observés dans ce groupe pour lequel une analyse préalable ne semble pas avoir été prévue ? Du fait de la méthode adoptée, ce résultat ne peut être qualifié que comme le fruit du hasard. Il est donc non conclusif et uniquement générateur d'hypothèse qu'il reste à confirmer. Il ne justifie pas d'être qualifié de *“résultat impressionnant”*.

Enfin, dernier élément : ces résultats sont-ils reproductibles ? Une autre équipe française a fait paraître, le 28 mars 2020, dans la revue *Médecine et maladies infectieuses*, une étude dans laquelle le même protocole, pour ce qui est des doses d'hydroxychloroquine et d'azithromycine, a été appliqué à 11 patients contaminés consécutifs âgés en moyenne de 58 ans, avec une évaluation de l'évolution de la charge virale. Et là, le résultat est à tout le moins discordant : en effet, si dans le travail de D. Raoult, à J6, la charge virale était négative sous ce traitement chez 100 % des patients, dans le deuxième travail, elle restait positive à J5 et J6 chez 80 % des patients traités.

■ Billet du mois

Ainsi, la conclusion de l'étude, à savoir *"la diminution de la charge est plus rapide sous hydroxychloroquine et encore plus rapide et nette lorsqu'elle est associée à l'azithromycine"*, ne peut pas être considérée comme une donnée scientifiquement validée et attribuable au traitement prescrit. De plus, en tout état de cause, un tel résultat s'il était valide ne s'appliquerait qu'à des patients ayant toléré le traitement, n'ayant pas été admis en soins intensifs, n'étant pas décédés, ayant parfois une charge virale négative dès le lendemain de la prise du traitement... Il n'a donc pas de portée pratique.

Concernant la prétendue valeur de critère substitutif attribuée à la charge virale, une donnée laisse perplexe : le patient décédé avait une charge virale négative les jours précédant son décès, ce qui est précisé dans le corps de l'article. Mais, bien qu'elle soit limitée à 1 cas, si l'on résume la portée de cette observation, on peut donc avoir une charge virale négative et décéder. Gênant pour un critère substitutif.

Dans les deux études suivantes produites par la même équipe marseillaise et qui ne sont que des études observationnelles prenant en compte l'évolution de la charge virale d'abord chez 80 patients (dont 6 faisaient déjà partie de la première étude, ceux ayant reçu l'association hydroxychloroquine et azithromycine), puis chez 1 061 patients, avec indication du nombre de patients décédés ou ayant eu une complication aiguë, il n'y a pas de groupe contrôle. Le groupe de 80 patients de la seconde étude était hétérogène puisque 56 % avaient des symptômes bénins alors que 41 % avaient une atteinte respiratoire modérée, ce qui est justifié par les auteurs comme suit : *"L'objectif thérapeutique primaire est de traiter les personnes qui ont une forme modérée ou sévère de l'infection assez tôt, afin d'éviter une évolution irréversible."* Plus encore, Didier Raoult a justifié ce choix dans un message publié sur Twitter : *"Notre*

étude porte sur 80 patients, sans groupe contrôle car nous proposons notre protocole à tous les patients ne présentant pas de contre-indication. C'est ce que nous dicte le serment d'Hippocrate que nous avons prêté."

Quant à l'étude comprenant 1 061 patients, ce que l'on en sait au moment où ces lignes sont écrites faute de publication après une analyse par les pairs dans une revue scientifique, c'est qu'ils sont issus des 3 165 patients testés positifs pour le SARS-COV-2 sur les près de 60 000 personnes qui se sont faites dépister à l'IHU Méditerranée Infection au cours du mois de mars. On ne sait pas ce qui a présidé à l'inclusion de ces patients et rien des autres testés comme positifs. Les patients observés ont été traités pendant au moins 3 jours et suivis pendant une durée minimum de 9 jours. La conclusion annoncée est qu'une élimination du virus a été observée au terme de 10 jours chez 91,7 % des patients, que dans 4,4 % des cas les patients ayant une charge virale élevée à l'inclusion étaient toujours porteurs du virus au 10^e jour et que leur charge virale était devenue indétectable au terme de 15 jours de suivi.

Par ailleurs, une complication a été observée chez 46 patients (4,3 %) et 10 d'entre eux ont dû être admis en soins intensifs. Cinq autres sont décédés et 31 ont dû être hospitalisés pendant plus de 10 jours. Au sein de ce groupe de 46 patients, 16 étaient toujours hospitalisés au moment de la présentation des résultats de l'étude. Les critères associés à un mauvais pronostic étaient l'âge, la sévérité de la maladie à l'inclusion et une faible concentration sérique d'hydroxychloroquine. Mais, encore une fois, tous ces résultats (hormis le dernier) seraient-ils différents avec un placebo ?

Le problème posé par l'absence de groupe contrôle est ici patent : comme on ne connaît pas les comorbidités associées chez les patients observés, comme on ne connaît pas l'évolution spontanée de la charge virale et le devenir clinique

des patients à l'issue d'un dépistage large, faute d'un tel dépistage, il n'y a aucun moyen de savoir si ce qui a été observé est le fait de l'évolution naturelle de la maladie (le traitement n'ayant alors aucun effet) ou d'un bénéfice potentiel du traitement (le traitement serait bénéfique) ou encore s'il traduit une potentielle aggravation clinique induite par le traitement (le traitement serait nocif).

Ces études ne sont donc pas conclusives bien que l'une d'entre elles ait inclus plus de 1 000 patients et ce, quelles que soient les théories avancées pour indiquer qu'elles le seraient. Plus encore, se référer au serment d'Hippocrate pour justifier une telle pratique pose plusieurs questions, notamment lorsque le code de santé publique (R4127-8 sur les données acquises de la science, R4127-13 sur l'information au public sur des données confirmées, R4127-14 sur les procédés thérapeutiques nouveaux non éprouvés, R4127-15 sur les recherches impliquant la personne humaine, R4127-32 sur la qualité de soins, R4127-39 sur les procédés illusoire ou insuffisamment éprouvés et R4127-40 sur les risques injustifiés pour les patients) précise que les soins qu'un médecin doit prodiguer à un patient doivent être conformes aux données validées de la science. Or, science et données validées, il ne semble pas y avoir.

■ Des conséquences

Certes, dans une situation telle que celle d'une pandémie inattendue et meurtrière, les incertitudes et les attentes sont nombreuses et justifiées. Cela ne doit pas empêcher d'appliquer les principes scientifiques reposant sur une méthode validée et faisant consensus. En appliquant ces principes, les résultats seront peut-être plus longs à obtenir mais ils auront plus de probabilité de ne pas faire controverse dans le milieu scientifique et polémique sur la place publique, et d'indiquer l'effet réel des traitements évalués. Cela permettrait, en cas de bénéfice clinique démontré,

d'utiliser ces traitements largement et sans réserve et d'avoir une attitude conforme au serment d'Hippocrate et au code de santé publique.

Faute de quoi, soulever des espoirs et avoir un langage empreint de certitudes face à un public plus ou moins averti des méthodes scientifiques mais toujours en partie crédule et prompt à s'en remettre aux arguments d'autorité, peut avoir plusieurs conséquences et nous en citerons quelques-unes potentielles :

- gaspiller des ressources en administrant un traitement sans bénéfice réel et pouvant faire courir des risques à certains ;
- dévier la prescription d'un médicament depuis ses indications validées vers des indications non validées, au risque de provoquer une pénurie relative chez les patients pour lesquels un bénéfice est reconnu (polyarthrite rhumatoïde, lupus) ;
- diminuer les probabilités d'inclusion de patients dans un essai thérapeutique contrôlé de qualité, les patients persuadés de son bénéfice pouvant souhaiter recevoir le traitement, si nécessaire en signant une dérogation ;
- discréditer les scientifiques lorsque l'un d'eux, *a priori* reconnu par une majorité de ses pairs, peut avoir, dans la sphère publique, un langage qui n'apparaît pas scientifique. Comme par exemple, faire usage de messages inadaptés à la réalité, tel celui accompagnant initialement sur YouTube la présentation des résultats

de la première étude marseillaise : *“Coronavirus : fin de partie”*. Comme refuser explicitement la polémique tout en la promouvant implicitement, en prétendant être un tel connaisseur des arcanes de la science et de la méthode scientifique que, par opposition implicite, ceux qui ne reconnaissent pas les méthodes utilisées n'ont donc pas de culture scientifique...

De même, il est permis de s'interroger sur la pertinence des affirmations suivantes produites par Didier Raoult dans son entrevue du 1^{er} avril 2020 (à moins que la date de celle-ci n'ait une signification particulière) telles que *“De plus en plus d'hôpitaux ont recours à la chloroquine”*, ce qui n'est pas un argument scientifiquement probant de l'efficacité d'un traitement ; *“Moi, je suis un homme de savoir”*, même si cette expression est tempérée de la phrase suivante *“le savoir est temporaire”* ; mais aussi *“Les seuls qui font mieux que moi, ce sont les Chinois”* ou encore *“Les Chinois ont donné l'hydroxychloroquine à 1 milliard de personnes...”*, argument avancé sans référence, mais peu importe car il y a réciprocité car *“Eux (les Chinois) savent que je suis un grand scientifique”*.

Enfin, en reprenant une mise au point publiée par D. Raoult et son équipe le 4 mars 2020 dans l'*International Journal of Microbial Agents* dont l'un des auteurs est le rédacteur en chef, on ne peut qu'être surpris des 2 références

bibliographiques accompagnant la phrase suivante : *“[...] des données ont été rapportées concernant l'efficacité de cette molécule chez des patients ayant une pneumopathie consécutive à la contamination au SARS-COV-2 et à différents niveaux de sévérité.”* La première référence n'est rien d'autre que le compte rendu d'un communiqué de presse des autorités chinoises relatant les résultats d'une étude non publiée et la seconde est le lien vers un site chinois (*Chinese Clinical Trial Registry*) où sont enregistrés, préalablement à leur mise en route, les protocoles des essais cliniques en cours et où ne figurent pas leurs résultats.

Attendons donc les résultats des essais cliniques en cours pour avoir une pratique réellement conforme au serment d'Hippocrate. Et tout en sachant que, même si ces résultats démontrent que l'association d'hydroxychloroquine et d'azithromycine apporte un bénéfice clinique, ils ne démontreront pas que les affirmations de l'équipe de D. Raoult étaient, *a posteriori*, scientifiquement fondées, mais simplement que leur intuition ou opinion était pertinente, mais cela peut être dû à la chance. Souhaitons pour eux-mêmes, et surtout pour les patients contaminés, que ces résultats ne démontrent pas que ces traitements sont cliniquement inefficaces...

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

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Diagnostic ou éléments de diagnostic

- L'échocardiographie est essentielle pour le diagnostic, l'échocardiographie d'effort peut être très utile.
- Le diagnostic repose sur une analyse du phénotype : le ventricule peut être au premier plan, l'oreillette peut l'être aussi et cela retentit sur le cœur droit.
- L'analyse de l'échocardiographie d'effort appelée "*diastolic stress test*" est un examen sous-maximal, l'examen maximal ayant pour seule vocation d'exclure la coronaropathie.

Concepts physiopathologiques impliqués

- La physiopathologie de l'IC-FEP est plus complexe et hétérogène que celle de l'IC à FE réduite. Il existe une moindre stimulation neurohormonale ainsi qu'un moindre bénéfice des bloqueurs des systèmes neurohormonaux.
- Le rôle initial de l'inflammation systémique et endothéliale est lié aux comorbidités.
- La fibrose et la rigidité artérielle et ventriculaire jouent un rôle majeur.

Rôle des comorbidités

- Un diabète est retrouvé chez 21 à 43 % des patients, avec un risque de mort subite généré par les hypoglycémies sur un tel terrain. Les inhibiteurs SGLT2 pourraient devenir un traitement commun de ces deux pathologies.
- L'insuffisance rénale intéresse 47 % des patients, rendant difficile l'usage des bloqueurs du SRAA.
- Une BPCO est retrouvée chez 14 à 32 % des patients, ne contre-indiquant plus l'utilisation des bêtabloquants cardio-sélectifs.
- Une anémie est mise en évidence chez 15 à 35 % des sujets alors que la prévalence de sa principale étiologie, la carence martiale, est de près de 50 %.

Présent et avenir de l'approche thérapeutique

- Il n'y a actuellement pas de thérapeutiques permettant d'améliorer le pronostic de l'IC-FEP.
- Le traitement de la congestion et celui des comorbidités représentent la base de la prise en charge.
- Le dépistage, le traitement et si possible la prévention des facteurs déclenchants de la décompensation sont essentiels.
- L'éducation thérapeutique et la rééducation doivent faire partie intégrante de la prise en charge.

■ Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Éditorial

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée



Y. JUILLIÈRE

Service de Cardiologie,
Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux,
CHU de NANCY-BRABOIS.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP) demeure une épine irritative dans la chaussure du cardiologue : aucune thérapeutique n'a à ce jour pu démontrer une efficacité dans cette pathologie, il n'existe donc que des recommandations succinctes, ce qui peut apparaître comme rageant dans une discipline qui se noie sous des recommandations multiples et variées pour les autres maladies cardiovasculaires. *A contrario*, le médecin peut donc faire ce qu'il veut sans arrière-pensée.

Quand on parle d'IC-FEP, il est nécessaire au premier chef de bien la définir et d'en faire un bon diagnostic. **Erwan Donal** en confirme les difficultés et montre que l'approche échocardiographique est fondamentale, pas seulement pour le ventricule mais aussi pour l'oreillette. Il insiste sur l'intérêt d'un test dynamique à l'effort puisque la gêne à l'effort est probablement le premier symptôme à apparaître. Toutefois, on ne peut se départir d'une approche des concepts physiopathologiques qui sont étroitement intriqués et qui expliquent les symptômes des patients. La dysfonction endothéliale induite par les diverses comorbidités impliquées et par l'inflammation systémique qui y est associée est aux premières loges comme nous l'explique **Damien Logeart**. Une dysfonction systolique infraclinique et une incapacité du ventricule gauche à s'adapter en situation de stress existent, l'ensemble résultant dans des anomalies hémodynamiques dont le témoin est une élévation des pressions de remplissage du cœur gauche puis éventuellement du cœur droit. D'autres anomalies vont s'y associer : inflammation systémique, incompetence chronotrope à l'effort, dysfonction atriale, déconditionnement musculaire périphérique.

Alors, quel traitement peut-on envisager ? C'est là que les comorbidités jouent un rôle majeur, notamment chez le sujet âgé où l'IC-FEP est fréquente. **Michel Galinier** évoque un "comorbidome", le concept est intéressant. Il développe le rôle important de 4 d'entre elles (diabète, insuffisance rénale, BPCO, anémie). Leur implication dans la physiopathologie de l'atteinte cardiaque, en générant un état inflammatoire chronique et un stress oxydatif, explique la morbi-mortalité et surtout le caractère

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

peu efficace du traitement. Dans ce contexte, **Jean-Christophe Eicher** avait un rôle ingrat : celui de nous dire que l'IC-FEP reste une maladie orpheline, aucun traitement n'ayant jusqu'à présent démontré un effet sur le pronostic, et que la prise en charge thérapeutique se résume dans les recommandations au traitement de la congestion et à la prise en charge des comorbidités. Mais, bien sûr, on ne peut pas s'arrêter à ce constat et il ne s'y est pas arrêté. Après l'échec relatif qui persiste toujours, il ouvre vers les principales possibilités d'avenir : la voie du NO-GMPc-PK, l'inflammation, la fibrose, l'inhibition SGLT2, les traitements électriques ou la création d'un *shunt* atrial. Cela montre bien qu'il faut garder espoir !

À travers ces articles que j'espère vous aurez plaisir à lire, l'IC-FEP apparaît comme un syndrome hétérogène aux multiples aspects physiopathologiques intriqués à de nombreuses comorbidités [1]. Cela rend le diagnostic et le traitement difficiles. Mais cela apparaît surtout comme un des plus grands challenges de la cardiologie moderne à l'heure où les patients sont de plus en plus âgés et vivent longtemps avec des pathologies cardiaques altérant progressivement la (ou plutôt les) fonction(s) du cœur.

BIBLIOGRAPHIE

1. JUILLIERE Y, VENNER C, FILIPPETTI L *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: A systemic disease linked to multiple comorbidities, targeting new therapeutic options. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:766-781.

www.realites-cardiologiques.com

+ riche + interactif + proche de vous

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Diagnostic ou éléments de diagnostic

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection est un syndrome complexe. L'échocardiographie semble centrale pour son diagnostic. Il y a entre autres la forme avec une insuffisance cardiaque gauche prédominante et un petit ventricule hypertrophié, il y aussi celle où l'oreillette gauche est malade et cela retentit sur le cœur droit. Il faut aussi ne pas méconnaître une amylose à TTR qui répondra à une stratégie thérapeutique spécifique. Le diagnostic est difficile mais il doit guider à terme vers des traitements spécifiques.



E. DONAL
Service de Cardiologie,
CHU de RENNES.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP) est un syndrome qui n'a pas encore livré tous ses secrets [1-4]. Pour autant, les travaux sont nombreux et permettent d'approcher cette entité avec un œil plus aiguisé. Il n'y a pas à ce jour de traitement recommandé, mis à part les diurétiques pour contrôler la congestion et les médicaments antihypertenseurs pour contrôler la pression artérielle systémique [5].

De nouvelles recommandations ont été proposées par Pieske *et al.* dans l'*European Heart Journal* [6]. En effet, le diagnostic reste difficile et, comme indiqué en introduction, nous ne traitons pas là d'une maladie mais d'un syndrome regroupant différents phénotypes et justifiant sans doute des stratégies thérapeutiques différentes selon les phénotypes [7, 8]. Y aura-t-il une place pour un traitement uniformément validé dans le traitement de ce syndrome ? L'étude PARAGON ne répond pas de manière explicite à toutes nos questions [9]. D'autres modalités thérapeutiques existent, qui agissent grâce à de nouvelles voies comme la modulation des actions de l'apeline ou l'utilisation de médicaments tels que la dapagliflozine ou l'empagliflozine. Il y a dans ces nouvelles approches des signaux positifs.

De ce que nous croyons comprendre de la physiopathologie, il existe un couplage ventriculo-artériel défavorable. Que ce soit au niveau de l'arbre artériel systémique ou de l'arbre artériel pulmo-

naire selon les phénotypes, il semble exister des résistances anormalement élevées qui, liées ou non à un processus inflammatoire complexe, participent à une postcharge anormalement élevée laquelle altère les fonctions ventriculaires et atriales (prévalence élevée de la fibrillation atriale) [10, 11]. Récemment, une attention particulière a été portée sur les conséquences et l'implication de l'oreillette gauche (OG) dans l'expression clinique de l'IC-FEP [12].

Diagnostic

Si nous reprenons les essais cliniques récents (*tableau I*), le diagnostic repose sur la présence [5] :

- d'une fraction d'éjection préservée (FEVG ≥ 50 %);
- d'une hypertrophie ventriculaire gauche;
- d'une augmentation des pressions de remplissage : importance de la taille de l'oreillette gauche (volume OG normal < 34 mL/m²) [13];
- chez un patient ayant des symptômes ou des signes d'insuffisance cardiaque certifiés par un dosage des peptides natriurétiques.

Il convient cependant de retenir qu'au-delà du caractère simple des définitions actuelles tel que celui des recommandations de l'ESC, il faudrait sans doute travailler à augmenter la spécificité de ces critères pour ne pas inclure à tort des

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

	Critères d'inclusion	Résultats
I-PRESERVE	≥ 60 ans, classe NYHA II à IV et FEVG ≥ 45 %	Pas de réduction du risque de décès ou d'hospitalisation cardiovasculaire
TOPCAT	Symptômes et FEVG ≥ 45 %	Pas de réduction du risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque
RELAX	Patients ambulatoires avec FEVG ≥ 50 % et élévation des pressions de remplissage estimée par les peptides natriurétiques, le cathétérisme...	Pas d'amélioration de la qualité de vie et de la capacité à l'effort (ce qui constitue un prérequis)
PARAGON	Patients symptomatiques avec élévation des peptides natriurétiques, de la taille de l'OG ou de l'épaisseur des parois VG et avec une FEVG ≥ 45 %	En cours

Tableau 1 : Critères d'inclusion dans les études.

patients non insuffisants cardiaques. Ce fut certainement le cas dans les grandes études randomisées comme I-PRESERVE ou TOPCAT [14-16].

Dans cet objectif, plusieurs approches se font jour :

>>> Peut-on compter sur les biomarqueurs pour mieux sélectionner les patients ?

Il n'existe pas de preuve claire à ce jour, en tout cas pas en utilisant un seul biomarqueur.

>>> Peut-on utiliser un test dynamique ?

Cela semble très prometteur. En effet, les ventricules gauche et droit font face à une postcharge élevée au repos, mais c'est bien dans les conditions de stress que l'équilibre est rompu et que le patient manifeste de l'insuffisance cardiaque droite ou gauche ou les deux selon les phénotypes [17, 18]. Effectuer un test d'effort sous-maximal permettrait donc de mettre en évidence une absence d'adaptation au stress. Il a été montré une absence de réserve contractile mais aussi sans doute de la capacité

de relaxation (e' en Doppler tissulaire). Cette trop grande rigidité et cette absence d'adaptation aux changements de condition de charge expliqueraient certainement les symptômes et permettraient de distinguer l'insuffisant cardiaque à fraction d'éjection préservée du patient âgé hypertendu avec remodelage VG concentrique (fig. 1).

Plusieurs travaux ont été menés dans ce sens. Récemment, une méthode standardisée a même été proposée pour effectuer cette échocardiographie d'effort sous-maximale afin de tester le patient

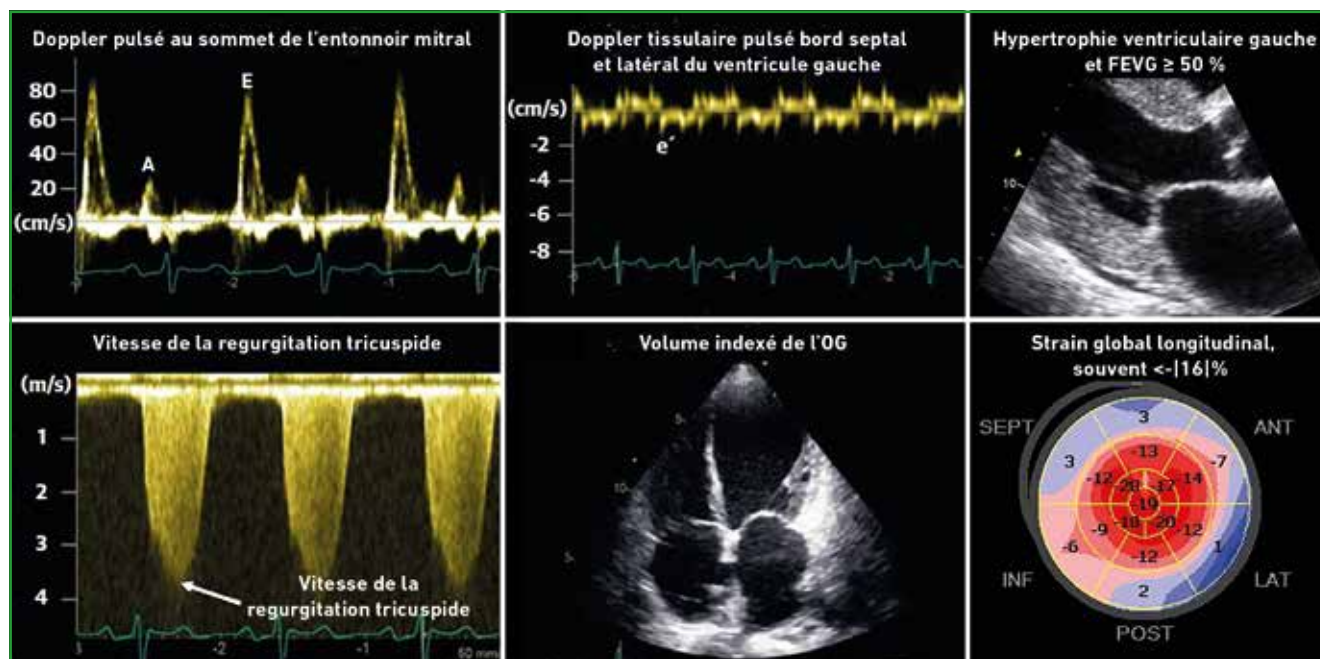


Fig. 1 : Éléments échocardiographiques à considérer pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP). Ici, les pressions pulmonaires sont élevées, conséquence d'un profil diastolique restrictif ($e' < 6$ cm/s) avec $E/A > 2$, l'oreillette gauche > 34 mL/m², une hypertrophie ventriculaire gauche avec un strain longitudinal en cocarde évocateur d'une amylose à transthyrétine (diagnostic possible chez 15 % des IC-FEP).

	Repos	Effort sous-maximal
FEVG	≥ 45 %	→
Strain longitudinal	Bas ou subnormal	→
s'	Bas ou subnormal	→
e'	Bas ou subnormal	→
E/e'	Normal ou élevé	↑
Vmax de l'IT	Normal ou peu élevée	↑
Débit cardiaque	Normal ou un peu bas	→
Volume d'éjection systolique	Normal ou un peu bas	→
IT et IM	Faibles	↑

Tableau II : Interprétation de l'échocardiographie d'effort sous-maximale (objectif : être en mesure d'effectuer des mesures fiables pour une fréquence cardiaque de 100-120/min et pour un palier de 45 à 60 watts). IM : insuffisance mitrale ; IT : insuffisance tricuspide.

IC-FEP. Ne sont cependant pas clairement énoncés aujourd'hui les critères qui permettront de distinguer l'IC-FEP du sujet âgé hypertendu, dyspnéique car "bronchopathe" (par exemple) ou, plus difficile encore, dyspnéique car uniquement en surcharge pondérale. Ce qui est rapporté et observé dans la pratique clinique, c'est que les ventricules, rigides, ne s'adaptent pas à l'augmentation de la postcharge liée à l'effort qui apparaît dès les premiers coups de pédales. On observe ainsi :

- une fuite tricuspide avec une augmentation des pressions pulmonaires estimées (au-delà de 60 mmHg en moins de 4-5 minutes) ;
- une absence d'augmentation de s' et de e' enregistrée à l'anneau mitral (en Doppler tissulaire pulsé) avec de fait une augmentation rapide de E/e'. Quelquefois, il y a aussi une fuite mitrale (**tableau II**) ;
- une absence d'augmentation du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique comme du strain global longitudinal [19, 20].

Il semble donc très pertinent d'utiliser l'échocardiographie d'effort en cas de doute diagnostique. Aucune étude thérapeutique n'a, à ce jour, été conduite sur la base de l'échocardiographie d'effort.

>>> Le phéno-mapping ?

Il s'agit d'une approche nouvelle qui permettrait d'utiliser l'ensemble des

données cliniques et paracliniques que nous recueillons chez nos patients afin d'identifier, en utilisant "la puissance de calcul" d'outils informatiques, des paramètres communs à différents types d'IC-FEP répondant à un pronostic proche et justifiant peut-être d'attitudes thérapeutiques identiques [8].

■ Conclusion

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée doit être précisément diagnostiquée mais sans doute aussi phénotypée. Il n'y a pas, à ce jour, de traitement spécifique, mais il ne fait pas de doute que des traitements spécifiques de la forme droite prédominante verront le jour, tout comme nous pouvons nous attendre à avoir aussi des traitements de la forme gauche ou global. Les bloqueurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes sont passés non loin de la démonstration de leur intérêt pronostique. D'autres molécules arrivent [21]...

Aujourd'hui, apprenons à bien repérer ces patients, à bien contrôler leur volémie et leur pression artérielle. Ce sont des patients, souvent des patientes d'ailleurs. Elles sont âgées, souvent hypertendues et en fibrillation atriale. La surcharge pondérale est fréquente, de même que d'autres comorbidités, dont l'insuffisance rénale. Il est essentiel de

bien contrôler la volémie et la pression artérielle. Il faut éduquer les patients à contrôler les apports sodés, à surveiller leur poids et à avoir une activité physique autant que possible.

Des pistes existent pour compléter cette prise en charge symptomatique : la stimulation vagale, les médicaments de l'hypertension pulmonaire (mais il convient là de bien cibler le phénotype adéquat), le LCZ mais aussi d'autres approches comme la décharge de l'oreillette gauche par la création d'une communication oreillette gauche/oreillette droite... Restons attentifs !

BIBLIOGRAPHIE

1. FRANSSEN C, CHEN S, HAMDANI N *et al.* From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress. *Heart*, 2016;102: 320-330.
2. PAULUS WJ, VAN HEEREBEEK L. Ancient Gunpowder and Novel Insights Team Up Against Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1683-1686.
3. FERRARI R, BOHM M, CLELAND JG *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail*, 2015;17:665-671.
4. SENNI M, PAULUS WJ, GAVAZZI A *et al.* New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*, 2014; 35:2797-2815.
5. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
6. PIESKE B, TSCHOPE C, DE BOER RA *et al.* How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2019;40:3297-3317.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

7. SHAH AM, SOLOMON SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2012;33:1716-1717.
8. SHAH SJ, KATZ DH, SELVARAJ S *et al*. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015;131:269-279.
9. FELDMAN AM, HALLER JA, DeKOSKY ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA*, 2016;315:25-26.
10. DONAL E, LUND LH, OGER E *et al*. New echocardiographic predictors of clinical outcome in patients presenting with heart failure and a preserved left ventricular ejection fraction: a subanalysis of the Ka (Karolinska) Ren (Rennes) study. *Eur J Heart Fail*, 2015;17:680-688.
11. LUND LH, DONAL E, OGER E *et al*. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:992-1001.
12. MORRIS DA, BELYAVSKIY E, ARAVIND-KUMAR R *et al*. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017.
13. SHAH AM, LAM CS. Function over form? Assessing the left atrium in heart failure. *Eur Heart J*, 2015;36:711-714.
14. PFEFFER MA, CLAGGETT B, ASSMANN SF, *et al*. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*, 2015;131:34-42.
15. PITT B, PFEFFER MA, ASSMANN SF *et al*. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2014;370:1383-1392.
16. MASSIE BM, CARSON PE, McMURRAY JJ *et al*. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008;359:2456-2467.
17. ERDEI T, SMISETH OA, MARINO P *et al*. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1345-1361.
18. DONAL E, LUND LH, OGER E *et al*. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:106-113.
19. SANDERSON JE. Exercise echocardiography and the diagnosis of heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*, 2010;96:997-998.
20. TAN YT, WENZELBURGER F, LEE E *et al*. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:36-46.
21. SHAH AM, MANN DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet*, 2011;378:704-712.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : bourse de recherche Novartis, participation à un board insuffisance cardiaque Novartis et Bayer.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Concepts physiopathologiques impliqués

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est une pathologie complexe avec un rôle central de la dysfonction endothéliale induite par diverses comorbidités et par l'inflammation systémique qui y est associée. S'ensuit une cascade de dysfonctionnements conduisant à un remodelage hypertrophique et fibreux du cœur, à une dysfonction diastolique VG au premier plan et à un défaut de sa capacité à s'adapter en situation de stress. La résultante hémodynamique est une élévation des pressions de remplissage du cœur gauche puis éventuellement du cœur droit. S'y associent à des degrés variables un défaut d'adaptation du débit à l'effort, une insuffisance chronotrope et des altérations hémodynamiques ou biologiques de divers organes dont le rein et les muscles squelettiques.



D. LOGEART
Hôpital Lariboisière,
Université Paris Diderot, PARIS.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (IC-FEP) compterait pour moitié des cas d'IC mais son traitement reste mal codifié, avec notamment une efficacité très modeste des modulateurs des systèmes hormonaux – IEC, bêtabloqueurs, anti-aldostérone et inhibiteurs mixtes de la néprilysine et récepteurs Ag2 – contrairement à l'IC à FE réduite (IC-FER) où ces mêmes molécules sont très efficaces [1, 2]. Certains auteurs ont pu considérer qu'il existe un continuum physiopathologique entre IC-FEP et IC-FER [3]. La plupart des experts s'accordent au contraire sur une physiopathologie différente entre ces deux formes d'IC avec assez peu de patients "transitant" d'une forme à l'autre, la zone de transit pour ces patients étant probablement la FE dite "intermédiaire".

La différence la plus évidente pour le clinicien est un remodelage ventriculaire très différent (dilatation VG *versus* remodelage concentrique). Cette distinction a été à nouveau et récemment illustrée à l'aide d'approche "moderne" de type protéomique montrant des profils de marqueurs protéiques sanguins (marqueurs de processus physiopathologiques) très différents entre IC-FEP

et FE réduite [4]. Par ailleurs, on considère qu'il existe plusieurs sous-groupes d'IC-FEP aux mécanismes physiopathologiques distincts et non pas une seule entité homogène d'IC-FEP [3] comme l'est dans une certaine mesure l'IC à FEVG réduite. Pour exemple caricatural, l'IC hypertensive et l'amylose cardiaque ont des mécanismes très différents alors même que les patients concernés peuvent être tous répertoriés comme souffrant d'IC-FEP.

L'IC-FEP a longtemps été considérée comme étant essentiellement une maladie de la diastole ventriculaire gauche et nommée IC "diastolique". Le terme d'IC-FEP est préféré de nos jours car sa physiopathologie est plus complexe. D'un point de vue mécanistique, plusieurs modèles coexistent (*fig. 1*) et ne s'opposent pas [2]. Le premier modèle est évidemment hémodynamique, lié à la rigidité vasculaire puis ventriculaire avec perte d'adaptabilité cardiovasculaire au stress. Un second, plus récent, souligne un rôle majeur de l'inflammation systémique et ses conséquences biologiques cardiovasculaires progressives. Par ailleurs, on note un rôle majeur des comorbidités – hypertension artérielle [HTA], diabète, anémie, insuffisance rénale, arythmie – chez la

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

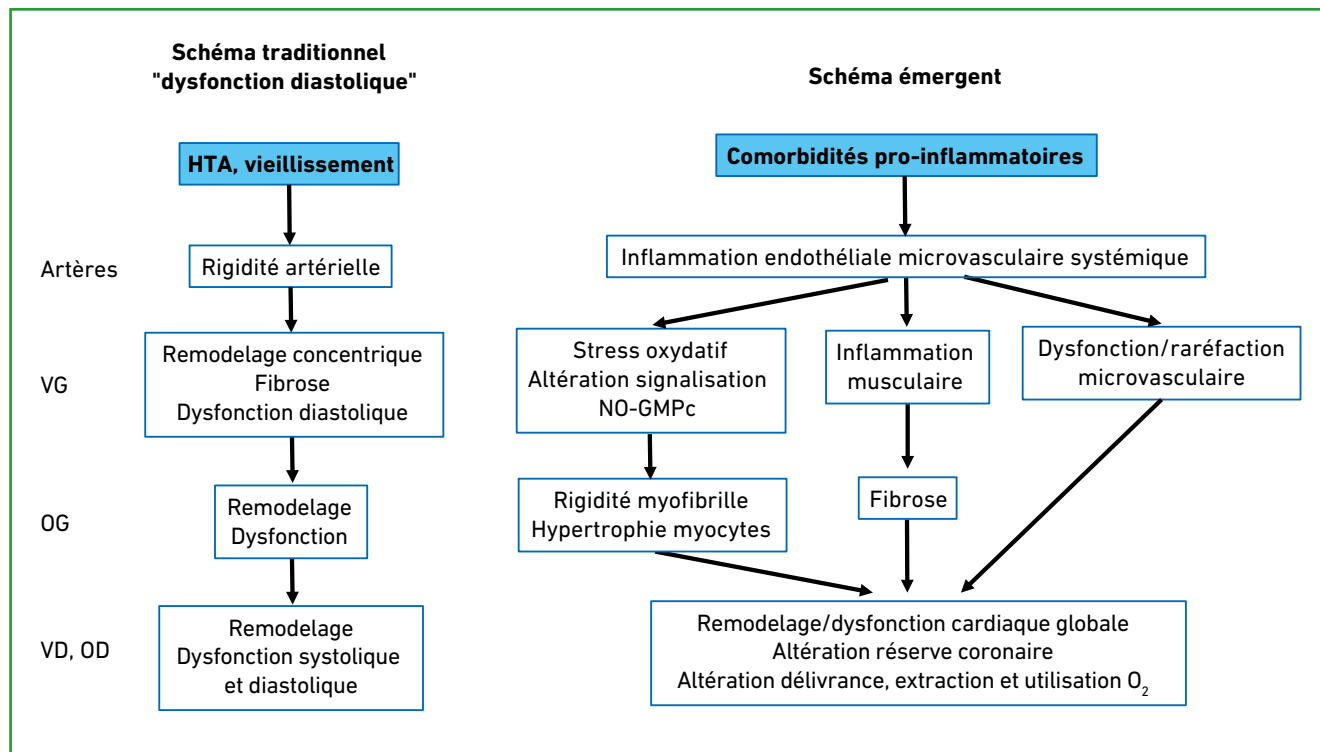


Fig. 1 : Schématisation des modèles physiopathologiques dans l'IC-FEP.

plupart de ces patients et cela est traité dans un autre chapitre. Enfin, il existe des cardiopathies infiltratives dont la physiopathologie est assez spécifique : l'exemple caricatural en est l'amylose.

FE préservée n'est pas synonyme de contractilité normale ni de débit cardiaque normal

La FE ventriculaire est un reflet très imparfait de la contractilité, dépendant notamment des conditions de charge. Il existe en échographie des indices de fonction "systolique", considérés comme moins imparfaits car plus sensibles, moins dépendants de modèles mathématiques pour leur mesure et moins dépendants des conditions de charge, tels le *strain* longitudinal global (SLG), qui est mesuré en routine en échographie, ou le *strain* circonférentiel global (SCG) et la torsion qui restent actuellement plus difficiles à mesurer.

Le raccourcissement longitudinal du VG, essentiellement dû aux fibres sous-endocardiques, est très précocement altéré [5]. La FEVG reste conservée car le raccourcissement circonférentiel et la torsion VG demeurent longtemps normaux, voire augmentés. Le rapport SLG sur SCG a ainsi été proposé comme indice précoce d'IC-FEP.

Par ailleurs, le débit cardiaque peut être diminué au repos et l'est très souvent à l'effort. En effet, le volume VG est parfois diminué dans l'IC-FEP en raison d'un remodelage concentrique du VG d'origine hypertensive ou lié au vieillissement, et donc le volume éjecté est diminué malgré une FEVG normale, d'où un débit abaissé même au repos. À l'effort, il a été montré un défaut de réserve inotrope et chronotrope chez la plupart de ces patients, d'où un débit cardiaque insuffisant à l'effort, et ce malgré une "FEVG normale" [6]. Cela peut évidemment participer aux symptômes d'effort.

Rigidité vasculaire et ventriculaire, défaut de réserve de remplissage ventriculaire

C'est le modèle classique pour expliquer l'IC-FEP [2, 6-8]. Le *primum movens* est alors l'hypertension artérielle – quasi constante chez ces patients – plus ou moins associée au vieillissement artériel et d'autres comorbidités comme le diabète et l'obésité qui induisent une dysfonction endothéliale vasculaire, un épaissement et une fibrose vasculaires, une augmentation de la rigidité artérielle et une augmentation de la postcharge du VG. Cela peut être documenté en clinique par l'analyse de vélocité de l'onde de pouls carotido-fémorale et par celle de la pression aortique centrale par tonométrie ou encore par la distensibilité aortique en IRM. En cas de stress (effort physique, stimulation catécholergique...), cette rigidité artérielle accrue et la dysfonction endothéliale (défaut de vasodilatation) induisent une augmentation de l'élastance artérielle et

de la postcharge ainsi qu'une réponse exagérée de la pression artérielle systolique en situation de stress.

Face à l'augmentation chronique de la postcharge, le VG se remodelle de façon concentrique, avec ou sans hypertrophie vraie, et subit une altération de sa relaxation, anomalie constante et induisant un défaut de remplissage VG en protodiastole. Par ailleurs, ce remodelage s'associe à de la fibrose périvasculaire et périmyocytaire, surtout dans les couches sous-endocardiques qui sont moins bien perfusées et davantage soumises à l'augmentation des contraintes pariétales. Cette fibrose induit une augmentation de la rigidité diastolique et donc un défaut de la distensibilité, et *in fine* une altération du remplissage avec augmentation de la pression VG télédiastolique sans augmentation du volume télédiastolique.

Le degré d'augmentation des pressions de remplissage VG peut être évalué par le degré de dilatation de l'oreillette gauche et par les paramètres Doppler pulsé et

tissulaire au niveau mitral. L'importance de ces anomalies est très variable. Parfois évidentes au repos, elles peuvent ne l'être qu'en cas d'augmentation de la volémie (excès de sel, arrêt des diurétiques...) ou de la postcharge (stress physique ou psychologique). C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles un écho-Doppler d'effort est conseillé pour le diagnostic quand l'examen de repos n'est pas concluant [1]. Il y a de façon constante un défaut de la réserve de remplissage du VG face aux modifications importantes des conditions de charge. Lorsqu'il est associé au défaut de réserve inotrope, cela induit une défaillance de la loi de Starling avec une absence d'augmentation du volume d'éjection systolique en réponse à l'augmentation de la précharge et cela contribue à limiter la capacité fonctionnelle des patients (fig. 2).

L'augmentation excessive et brutale de la pression de remplissage du VG, classiquement au-delà de 35 mmHg, peut induire un œdème pulmonaire. L'augmentation chronique, plus modeste, de cette pression de remplis-

sage diastolique se reporte dans l'OG, qui se remodelle également, et dans la circulation pulmonaire. À terme, une élévation de la pression artérielle pulmonaire s'installe avec son éventuel retentissement en amont sur le ventricule droit et la pression veineuse centrale.

Inflammation systémique, cause initiale de l'IC-FEP ?

Les comorbidités retrouvées presque constamment dans l'IC-FEP, comme le diabète, l'HTA, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'anémie, l'insuffisance rénale et l'obésité, induisent une inflammation endothéliale microvasculaire, systémique, de bas grade [9]. Cette inflammation a été proposée comme un mécanisme essentiel conduisant à une inflammation du myocarde et des muscles squelettiques dans l'IC-FEP [10]. À l'inverse, dans l'IC à FE réduite, le *primum movens* se situe au niveau du muscle cardiaque lui-même (infarctus, cardiomyopathie...) et l'inflammation systémique, qui est également constante, est secondaire à l'IC et à son aggravation.

Au niveau du myocarde de l'IC-FEP, cette inflammation et ses médiateurs – IL1, IL6, TNF α , ST2, pentraxine 2 – induisent au niveau endothélial la production de radicaux libres et une baisse de production de monoxyde d'azote (NO), puis, au niveau des cardiomyocytes, une altération de la signalisation liée à l'activité guanylate cyclase avec baisse de la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et de l'activité protéine kinase G (fig. 3). Cela induit une réponse hypertrophique d'une part et, d'autre part, une augmentation de la rigidité des cardiomyocytes. Le degré de rigidité des cardiomyocytes est étroitement lié à de grandes protéines de structure et de soutien des cardiomyocytes appelées les titines. Leur degré de phosphorylation et le type d'isoforme sont directement modulés par la protéine kinase G (PKG). Dans l'IC-FEP, le

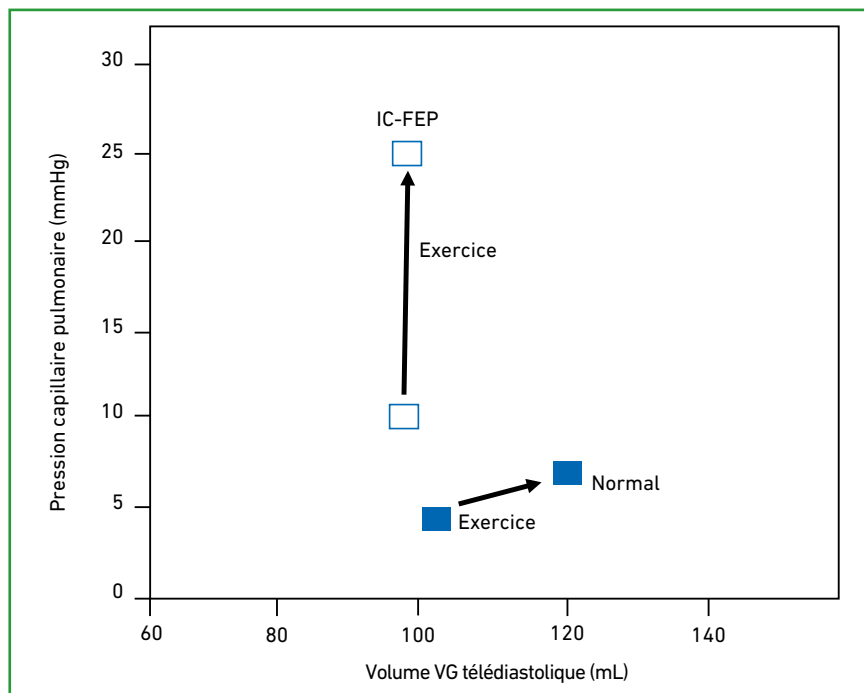


Fig. 2 : Schématisation de la dysfonction diastolique VG et de son défaut de réserve lors d'un test d'effort.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

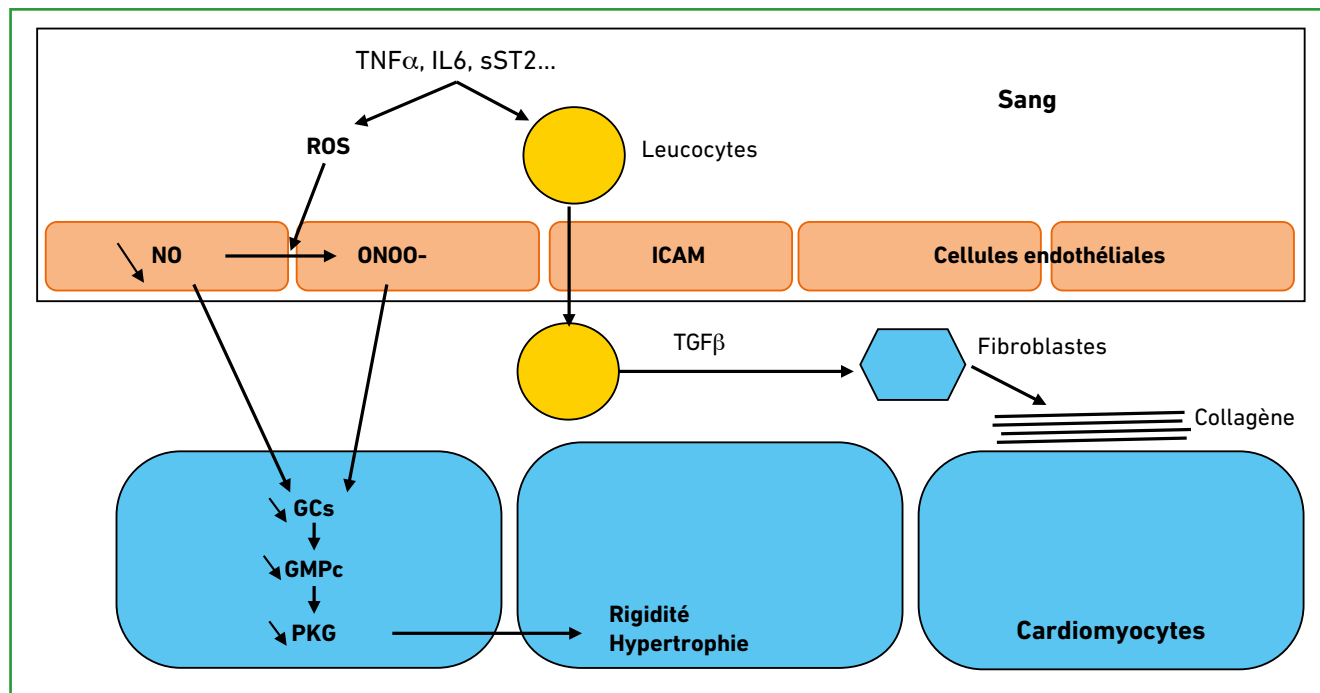


Fig. 3 : Schématisation du rôle initial et prééminent de l'inflammation dans l'IC-FEP.

défaut d'activité PKG induit un défaut de phosphorylation de ces titines et un *switch* d'isoforme, directement associés à l'augmentation de rigidité [11].

Par ailleurs, l'activation endothéliale et les leucocytes circulants génèrent une activation des fibroblastes cardiaques, *via* le TGFβ, qui se transforment en myofibroblastes aboutissant à la synthèse excessive de collagène et donc de fibrose (fig. 3). Enfin, l'inflammation microvasculaire coronaire altère la fonction endothéliale microvasculaire, provoque une raréfaction de la densité microvasculaire et, au final, altère la réserve coronaire [12]. Des altérations similaires sont observées au niveau des muscles squelettiques avec une réduction de la délivrance et de l'utilisation de l'oxygène.

Incompétence chronotrope à l'effort

Une incompétence chronotrope est fréquemment observée dans l'IC-FEP (jusqu'à 30 % des cas). En raison du

remodelage concentrique et de cavités ventriculaires non dilatées, cette incompétence chronotrope se traduit par un défaut d'augmentation du débit cardiaque à l'effort. Cette insuffisance chronotrope n'est pas spécifique de l'IC et peut aussi être liée à un diabète ou à une amylose par exemple. Sa définition n'est pas consensuelle. On retient habituellement une absence d'accélération de la fréquence cardiaque (FC) au-delà de 80 % de la fréquence maximale théorique. Un façon simple et peut-être plus complète d'exprimer cette insuffisance chronotrope est d'apprécier la réserve de FC avec la formule (FC maxi observée-FC repos)/(FMT-FC repos) et en retenant aussi un seuil pathologique de 80 %.

L'estimation de la fréquence maximale théorique (FMT) est également sujette à débat et peut être prédite par la formule d'Astrand qui est la plus connue ($220 - \text{âge}$) ou par la formule de Jones qui serait plus précise chez les sujets âgés ($210 - 0,66 \times \text{âge}$). Enfin, la façon la plus objective de préciser le rôle de cette insuffisance chronotrope est de réaliser

un test d'effort avec mesure des échanges gazeux (VO_2) et d'apprécier la relation FC/ VO_2 du patient en fonction de la relation théorique (méthode de Wilkoff).

IC-FEP et dysfonction ventriculaire droite

En cas d'IC-FEP, le rôle du cœur droit n'est pas intuitif. Néanmoins, la dysfonction ventriculaire droite dans l'IC-FEP y a été identifiée comme fréquente (20 à 50 % des cas selon le type de paramètres écho/IRM utilisé) et aggravante dans le pronostic [13]. Sa présence explique aussi en partie la fréquence des présentations cliniques d'IC-FEP sous forme d'IC globale voire d'anasarque, présentations parfois déroutantes en cas de FEVG normale. Les mécanismes de cette dysfonction ventriculaire droite sont :

- hémodynamique : l'augmentation des pressions de remplissage du côté gauche et de la pression capillaire pulmonaire provoque l'apparition progressive d'une hypertension artérielle pulmonaire de type post-capillaire et au final d'une dys-

fonction VD par surcharge de pression avec un remodelage plutôt excentrique (contrairement au VG);

- rôle de l'inflammation systémique liée aux comorbidités, telles que précédemment évoquées pour le VG, qui peut toucher le VD. Cette inflammation, notamment en cas de BPCO, peut aussi induire ou aggraver une maladie vasculaire pulmonaire, et aggraver l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec une participation "précapillaire";
- interdépendance VG-VD : environ 1/3 de la performance systolique du VD est lié à la seule contraction du VG. Or, même en cas de FEVG normale, on a précédemment rappelé que la fonction contractile VG est souvent altérée, et cela retentit donc sur le VD par ce mécanisme d'interdépendance. Dans le sens inverse, l'augmentation des pressions de remplissage VD aggrave la dysfonction diastolique VG *via* ce mécanisme d'interdépendance en diastole;
- rôle de la fibrillation atriale : indépendamment des effets néfastes de la perte de la systole atriale et d'une fréquence cardiaque souvent excessive, la dilatation atriale droite peut induire une fuite tricuspide fonctionnelle importante;
- rôle d'une stimulation VD : la sonde peut causer ou aggraver une fuite tricuspide et l'asynchronisme lié à une stimulation VD peut aussi être un facteur aggravant de dysfonction ventriculaire, notamment *via* la perte du rôle de la contraction septale décrite précédemment dans l'interdépendance VG-VD.

Dysfonction atriale, fibrillation atriale, un acteur majeur dans l'IC-FEP

L'altération constante de la relaxation et du phénomène de succion post-éjectionnel, et donc du remplissage "protodiastolique" VG (trop lent, trop tardif), est compensée partiellement par le remplissage en fin de diastole dont l'importance est liée à la fonction systolique de l'OG [14, 15]. La fibrillation atriale est très fréquente dans l'IC-FEP en raison

de l'âge et des comorbidités – diabète, HTA, obésité – et évidemment aussi en conséquence du remodelage atrial induit par l'IC et l'élévation des pressions de remplissage. Une dysfonction atriale – détectée par la mesure du *strain* atrial – est précoce et semble même précéder la dysfonction diastolique VG chez beaucoup de patients.

La perte de la systole atriale, voire même la seule dysfonction atriale, serait donc un facteur aggravant majeur dans l'IC-FEP. Enfin, il a été observé des cas d'asynchronisme interatrial dans l'IC-FEP, probablement secondaire au remodelage des oreillettes, retardant la systole atriale gauche dont la contribution au remplissage VG disparaît et peut même avoir un effet délétère [16].

Mécanismes de la rétention hydrosodée

L'œdème pulmonaire de l'IC à FEVG préservée peut être uniquement ou essentiellement redistributif, c'est-à-dire à volémie constante, sans rétention hydrosodée préalable. Cela est lié à une augmentation brutale et majeure de la pression de remplissage VG lors d'un stress par exemple. À côté de ces situations relativement fréquentes et caricaturales, l'IC-FEP s'associe, comme l'IC à FE réduite, à des manifestations de rétention hydrosodée.

Dans l'IC à FE réduite, la baisse de pression de perfusion rénale est un mécanisme clé de la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et de la réabsorption hydrosodée au niveau rénal. Dans l'IC-FEP, ces mécanismes existent aussi malgré une pression artérielle qui n'est pas diminuée le plus souvent (voire élevée). La dysfonction endothéliale et l'inflammation systémique induisent une hypoperfusion rénale et la dysfonction VD induit une augmentation de la pression veineuse et une congestion veineuse qui altère la fraction de filtration rénale.

IC-FEP et déconditionnement musculaire périphérique

Les anomalies du muscle squelettique sont une caractéristique souvent négligée mais cliniquement importante chez les patients IC-FEP : des anomalies de la masse musculaire, de sa composition, de la densité capillaire et du métabolisme oxydatif ont été décrits [17]. L'extraction d'O₂ dans les tissus périphériques peut aussi être altérée en raison de la dysfonction endothéliale. Les anomalies des muscles squelettiques peuvent également contribuer à l'intolérance à l'exercice en raison d'une suractivation du système nerveux autonome (Piepoli et Crisafulli, 2014).

L'atrophie musculaire conduit à une sensibilité accrue des métaborécepteurs musculaires, ce qui active en retour un système appelé "ergoreflex" [18]. L'ergoreflex favorise l'hyperventilation, provoquant l'arrêt prématuré de l'exercice en raison de la dyspnée. Les bénéfices de l'entraînement physique ont été bien décrits dans l'IC-FER mais sont moins bien documentés dans l'IC-FEP.

BIBLIOGRAPHIE

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. REDFIELD MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2016;375:1868-1877.
3. PAULUS WJ, TSCHÖPE C, SANDERSON JE *et al*. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007;28:2539-2550.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

4. TROMP J, WESTENBRINK BD, OUWERKERK W *et al.* Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:1081-1090.
5. YIP G, WANG M, ZHANG Y *et al.* Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*, 2002;87:121-125.
6. HAYKOWSKY MJ, TOMCZAK CR, SCOTT JM *et al.* Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*, 2015;119:739-744.
7. ZILE MR, BAICU CF, GAASCH WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*, 2004;350:1953-1959.
8. LAM CS, ROGER VL, RODEHEFFER RJ *et al.* Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*, 2007;115:1982-1990.
9. DUBROCK HM, ABOUEZZEDDINE OF, REDFIELD MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*, 2018;13:e0201836.
10. PAULUS WJ, TSCHÖPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:263-271.
11. ZILE MR, BAICU CF, IKONOMIDIS JS *et al.* Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*, 2015;131:1247-1259.
12. MOHAMMED SF, HUSSAIN S, MIRZOYEV SA *et al.* Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015;131:550-559.
13. GORTER TM, VAN VELDHUISEN DJ, BAUERSACHS J *et al.* Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:16-37.
14. VIEIRA MJ, TEIXEIRA R, GONCALVES L *et al.* Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:463-478.
15. SANTOS AB, ROCA GQ, CLAGGETT B *et al.* Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2016;9:e002763.
16. EICHER JC, LAURENT G, MATHÉ A *et al.* Atrial dyssynchrony syndrome: an overlooked phenomenon and a potential cause of 'diastolic' heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:248-258.
17. KITZMAN DW, NICKLAS B *et al.* Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014;306:H1364-1370.
18. PIEPOLI MF, KACZMAREK A, FRANCIS DP *et al.* Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation*, 2006;114:126-134.

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

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Rôle des comorbidités

RÉSUMÉ : Les comorbidités jouent un rôle majeur au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée qui est une pathologie du sujet âgé. Constituant un comorbidome, elles participent à sa physiopathologie, générant un état inflammatoire chronique et un stress oxydatif. De même, elles aggravent les symptômes et l'intolérance à l'effort, dégradent la qualité de vie, favorisent les réhospitalisations, grèvent le pronostic et rendent difficile son traitement.

Quatre comorbidités extracardiaques sont particulièrement fréquentes au cours de l'IC-FEP, souvent associées, comme le soulignent les caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'essai PARAGON-HF où 43 % des sujets sont diabétiques, 47 % sont porteurs d'une insuffisance rénale et 14 % d'une bronchopneumopathie chronique obstructive. Quant à l'anémie, sa prévalence varie de 15 à 35 % associée à une carence martiale, sa principale étiologie chez plus de 50 % des patients, carence en fer retrouvée également chez 32 à 46 % des insuffisants cardiaques non anémiés. La majoration du risque de développer une forme sévère d'infection au virus Covid-19 en cas d'insuffisance cardiaque chronique, d'hypertension artérielle, d'obésité, de diabète de type 2, d'insuffisance rénale, de pathologie pulmonaire préexistante et d'un âge avancé, souligne l'importance pronostique de ce comorbidome spécifique de l'IC-FEP.



**M. GALINIER^{1,2,3}, A. GALINIER⁴,
R. ESCAMILLA⁵, P. FOURNIER¹,
E. CARIU¹, R. ITIER^{1,3}, O. LAIREZ^{1,3},
C. DELMAS¹, C. BIENDEL-PICQUET¹,
J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

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

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Néphrologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

⁵ Service de Pneumologie, CHU Toulouse-Rangueil-Larrey, TOULOUSE.

Les comorbidités sont nombreuses au cours de l'insuffisance cardiaque, notamment dans sa forme à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée qui est une pathologie du sujet âgé. La Société Européenne de Cardiologie [1] en a listé 16 (**tableau I**). Certaines sont en fait des étiologies, comme l'hypertension artérielle et la maladie coronarienne, d'autres des facteurs déclenchants de décompensation, comme la fibrillation atriale paroxystique. Parmi les comorbidités extra-cardiaques, le diabète, l'insuffisance rénale, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'anémie – dont la principale cause est la carence martiale – sont particulièrement fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP).

Ainsi, dans l'étude PARAGON-HF, le plus grand essai thérapeutique jamais réalisé dans l'IC-FEP, 43 % des sujets sont

• Coronaropathies
• HTA
• Valvulopathies
• Dysfonctions rénales
• Dyskaliémies (hypo- et hyperkaliémies)
• Pathologies neurologiques (dépression, AVC, dysautonomie)
• Pathologies rhumatologiques, goutte
• Diabète
• Hyperlipidémies
• Obésité
• Troubles respiratoires du sommeil
• Pathologies pulmonaires : BPCO, asthme
• Carence martiale et anémie
• Dysfonction érectile
• Cancer
• Cachexie et sarcopénie

Tableau I : Comorbidités de l'insuffisance cardiaque [1].

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

diabétiques (probablement du fait de la fréquence élevée de l'obésité qui touche 49 % des patients), 47 % des sujets sont porteurs d'une insuffisance rénale et 14 % d'une BPCO [2]. Ces comorbidités, qui participent à la physiopathologie complexe de l'IC-FEP en générant un état inflammatoire chronique et un stress oxydatif, aggravent les symptômes et l'intolérance à l'effort, dégradent la qualité de vie, favorisent les réhospitalisations précoces et grèvent le pronostic (**tableau II**). Elles rendent difficile le traitement des patients, pouvant d'une part favoriser la sous-prescription des inhibiteurs des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et, d'autre part, justifier l'emploi de médicaments susceptibles d'aggraver l'insuffisance cardiaque. Leur recherche systématique et leur prise en charge spécifique sont donc nécessaires au cours de l'IC-FEP qui apparaît de plus en plus comme une pathologie multi-organe même si les preuves cliniques sont souvent limitées en l'absence d'études dédiées.

Diabète

Au cours des essais cliniques consacrés à l'IC-FEP, la prévalence du diabète varie de 21 à 43 % (**tableau III**) [3], et devrait augmenter du fait de l'épidémie d'obésité et d'insulinorésistance [4]. Une atteinte myocardique directe liée au diabète, dont la physiopathologie complexe associe des phénomènes de glucotoxicité, de lipotoxicité et de dysfonction mitochondriale, va aggraver la cardiopathie sous-jacente en participant à l'altération des fonctions systoliques et diastoliques. L'existence d'un diabète aggrave le pronostic, majorant le risque de décès ou d'hospitalisation de manière plus marquée au cours de l'IC-FEP que dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FER) comme l'a démontré le programme CHARM (**fig. 1**) [5]. Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, l'existence d'un diabète augmente de 77 % la mortalité hospitalière [6]. Si les traitements médicamenteux

- Elles interfèrent avec le processus de diagnostic de l'IC, comme la BPCO qui est une cause confondante de dyspnée.
- Elles aggravent les symptômes et dégradent la qualité de vie.
- Elles contribuent à l'augmentation de la mortalité et des hospitalisations, notamment des réadmissions précoces.
- Elles peuvent affecter l'utilisation des médicaments de l'IC : insuffisance rénale pour les bloqueurs du SRAA ou asthme qui est une contre-indication relative aux bêtabloquants.
- En constituant pour la plupart un critère d'exclusion des essais, elles limitent le champ d'utilisation et le niveau d'évidence des médicaments de l'IC.
- Leurs traitements peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, comme l'utilisation des AINS au cours des pathologies rhumatologiques.
- Les interactions entre leur traitement et celui de l'IC peuvent diminuer l'efficacité et la sécurité de ces derniers, voire être à l'origine d'effets secondaires comme les bêta-agonistes utilisés dans la BPCO ou l'asthme et les bêtabloquants.

Tableau II : Importance des comorbidités chez les patients insuffisants cardiaques [1].

Essais cliniques	Prévalence du diabète
CHARM-Preserved	28 %
DIG-PEF	29%
I-PRESERVE	27%
PARAGON-HF	43 %
PEP-CHF	21 %
TOPCAT	33 %

Tableau III : Prévalence du diabète de type 2 au cours des essais cliniques consacrés à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP) [3].

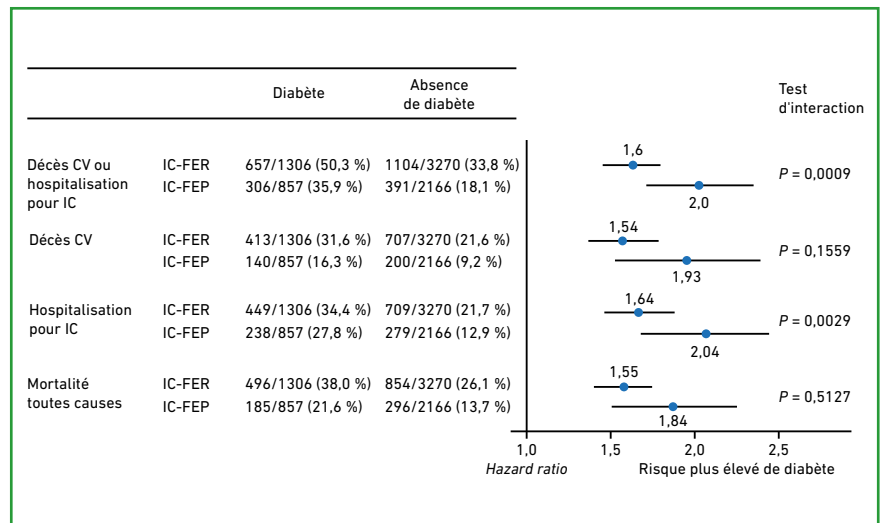


Fig. 1 : Valeur pronostique du diabète au cours des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection réduite et préservée dans le programme CHARM [5].

teurs de l'insuffisance cardiaque ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, l'existence d'une insuffisance cardiaque va modifier la cible d'hémoglobine glyquée à atteindre, située entre 7 et 8 %, du fait du risque de mort subite par trouble du rythme généré par les hypoglycémies sévères qui stimulent le système sympathique, diminuant la variabilité sinu-sale et allongeant l'intervalle QT.

L'existence d'une IC-FEP va également influencer le choix des médicaments hypoglycémisants, les effets des différentes classes d'hypoglycémisants sur le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque étant très hétérogènes. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones, qui majorent le risque de décompensation en favorisant une rétention hydrosodée, ou certains inhibiteurs de la DPP4, comme la saxagliptine. D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2) qui diminuent significativement (de 30 %) environ le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque au cours des essais EMPAREG OUTCOME [7], CANVAS [8] et DECLARE-TIMI 58 [9], bénéfice retrouvé aussi bien chez les patients avec ou sans antécédent d'insuffisance cardiaque.

Ainsi, il existe un effet de classe des inhibiteurs SGLT2 sur la prévention du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, confirmé par une méta-analyse des 3 études où est retrouvée une diminution de 23 % du risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [10], associée à une réduction des événements rénaux. Ce bénéfice apparaît dépendant du niveau de fonction rénale initial, la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque étant d'autant plus marquée que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est bas. Les effets cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2 étant largement indépendants de l'abaissement de la glycémie [11],

d'autres mécanismes, en sus de l'effet prédominant natriurétique lié à une action au niveau du tubule proximal bloquant la balance glomérulo-tubulaire, pourraient expliquer leur bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [12]:

- effet sélectif de déplétion des fluides interstitiels par rapport aux pertes de volume plasmatique, les distinguant des diurétiques de l'anse;
- action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur Na⁺/H⁺ et sur l'expression des marqueurs profibrotiques;
- augmentation de la production d'ATP (adénosine triphosphate) par le biais de l'oxydation du glucose et non de la voie des acides gras, qui aboutiraient à une amélioration de la fonction cardiaque.

Quant à la metformine, son utilisation est recommandée car associée à une amélioration du pronostic dans les études observationnelles, alors que les sulfamides doivent être évités du fait du risque d'hypoglycémie. Ainsi, dans un avenir proche, dès la commercialisation en France des inhibiteurs SGLT2, le traitement des patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques devrait être modifié avec, en association à la metformine, une utilisation préférentielle des inhibiteurs SGLT2 et une moindre prescription de sulfamides [13]. De plus, des essais sont en cours pour apprécier l'efficacité des inhibiteurs SGLT2 chez les patients présentant une IC-FEP, qu'ils soient diabétiques ou non.

■ Insuffisance rénale

Elle est très fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, correspondant aux syndromes cardio-rénaux de type 1 et 2. Sa prévalence est de 63 % au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/m²) chez 29 %, et de 88 % chez les sujets hospitalisés pour

insuffisance cardiaque aiguë, modérée à sévère chez 67 % [14]. Sa fréquence est identique dans les différents types d'insuffisance cardiaque: elle est ainsi retrouvée chez 47 % des patients en IC-FEP dans l'essai PARAGON-HF [2]. De plus, une dégradation de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie ≥ 26,5 µmol/L), qu'elle soit progressive ou aiguë, survient chez 25 % des insuffisants cardiaques [15].

Sa physiopathologie est complexe, le cœur et le rein interagissant de manière bidirectionnelle, chacun accélérant le déclin de l'autre, mais dominée par des mécanismes hémodynamiques, neuro-hormonaux et inflammatoires. La pression de perfusion rénale étant égale à la pression artérielle moyenne moins la pression veineuse rénale, la baisse du débit cardiaque, si elle diminue la pression artérielle et/ou la congestion veineuse générée par l'insuffisance cardiaque, entraîne une baisse de ce gradient de perfusion. Elle est un marqueur de mauvais pronostic, associé à une augmentation du risque de mortalité, une dégradation de la fonction rénale multipliant par 2 le risque de décès.

Néanmoins, les circonstances de survenue des variations de la fonction rénale ainsi que le mécanisme de l'insuffisance cardiaque influencent sa valeur pronostique. Une aggravation précoce associée à l'introduction ou à la titration des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), si elle reste modérée (< 50 % de la valeur de base) n'est pas grave et doit être tolérée au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, simple traduction de l'effet hémodynamique intrarénal du médicament [16], alors qu'elle est associée à un mauvais pronostic au cours de l'IC-FEP [17].

De plus, au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, une aggravation de la fonction rénale n'est pas grave si elle est associée à une bonne réponse aux diurétiques et à une perte de poids,

I Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

reflétant l'hémoconcentration générée. Ainsi, l'existence d'une insuffisance rénale ne contre-indique pas obligatoirement la prescription des bloqueurs du SRAA si le DFG reste $> 15 \text{ mL/min/m}^2$ chez un patient euvoémique, mais leur titration doit être très progressive sous surveillance biologique stricte, la dose maximale restant fonction de leur tolérance. En effet, le risque d'hyperkaliémie est plus élevé au cours de l'IC-FEP du fait de l'âge avancé des patients et de la fréquence du diabète, notamment lors de l'utilisation des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.

Les conséquences délétères de l'hyperkaliémie sont plus à craindre chez l'insuffisant cardiaque où le myocarde pathologique est plus sensible aux effets arythmogènes de l'hyperkaliémie. Elle favorise la survenue de complications rythmiques, augmentant à la fois le risque d'hyperexcitabilité, tachycardie et fibrillation ventriculaire, et de dépression, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction intraventriculaire, asystolie, pouvant être à l'origine de mort subite. Les relations entre kaliémie et pronostic au cours de l'insuffisance cardiaque sont cependant complexes du fait de l'existence d'une courbe en U reliant le taux de potassium plasmatique et la mortalité [18].

Ainsi, dans une série de 2 164 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë suivis 2,8 ans, la mortalité est plus élevée pour une kaliémie $< 3,5$ ou $> 5,5 \text{ mmol/L}$ [19]. Par rapport aux patients ayant une kaliémie normale, le risque de décès est multiplié par 1,55 pour une kaliémie $> 5,5 \text{ mmol/L}$ et par 2,35 pour une kaliémie $< 3,5 \text{ mmol/L}$, alors qu'une normalisation de la kaliémie est associée de manière indépendante à une diminution du risque de décès. Des essais thérapeutiques sont en cours pour apprécier l'efficacité au long cours de nouvelles résines afin de lutter contre l'hyperkaliémie chez les insuffisants cardiaques, permettant de maintenir l'utilisation des bloqueurs du SRAA.

Dans les cas d'insuffisance rénale les plus sévères, l'hémodilution en aigu, chez les patients présentant un syndrome cardio-rénal de type 1 avec rétention hydrosodée résistant à un traitement diurétique bien conduit, et la dialyse péritonéale en chronique, chez les patients ayant développé une résistance progressive aux diurétiques hospitalisés de manière itérative pour rétention hydrosodée, méritent d'être envisagées.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

La prévalence de la BPCO au cours de l'insuffisance cardiaque est différemment appréciée selon les critères diagnostiques utilisés. Si l'on se base sur l'interrogatoire et les antécédents des patients, 20 à 32 % des insuffisants cardiaques présentent une BPCO. Si l'on prend en compte les prescriptions thérapeutiques de bronchodilatateurs, 24 % des insuffisants cardiaques sont atteints de BPCO. Quant aux études basées sur l'exploration fonctionnelle respiratoire, qui doivent être réalisées une fois l'insuffisance cardiaque stabilisée pour ne pas entraîner d'erreurs d'interprétation, elles retrouvent 38 % de troubles ventilatoires obstructifs [20]. La mesure de la diffusion du gaz de dioxyde de carbone (DL_{CO}) de l'espace alvéolaire au sang pourrait enrichir ces explorations au cours de l'IC-FEP compliquée d'hypertension pulmonaire [21, 22].

Alors que les caractéristiques cliniques des patients insuffisants cardiaques atteints de BPCO diffèrent pour le *sex-ratio* de celles des insuffisants cardiaques sans BPCO, avec une augmentation de la représentation du sexe masculin, les facteurs de risque et les étiologies de l'insuffisance cardiaque sont identiques en présence ou en l'absence de BPCO, avec une part identique des étiologies hypertensives et ischémiques. L'existence d'une BPCO rend plus difficile le diagnostic d'insuffisance cardiaque, favorisant un retard diagnos-

tique. Ainsi, chez plus de 500 patients atteints de BPCO ayant accepté de bénéficier d'explorations cardiologiques, on retrouve 20 % d'insuffisance cardiaque non connue dont la moitié à fraction d'éjection préservée.

En effet, ces deux pathologies, qui sont à l'origine d'une dyspnée (chronique ou aiguë) et d'un état inflammatoire chronique, partagent avec le tabagisme les mêmes facteurs de risque et entraînent toutes les deux des anomalies de l'auscultation pulmonaire et de la radiographie thoracique. De plus, une IC-FEP étant à l'origine de 50 % des épisodes dyspnéiques aigus au cours de cette maladie, l'absence d'altération de la fraction d'éjection à l'échocardiographie à distance d'un épisode dyspnéique aigu ne permet pas d'écarter une origine cardiaque à la dyspnée chez un patient porteur d'une BPCO.

Quant à l'interprétation des critères de fonction diastolique, elle doit être réalisée avec prudence du fait de la fréquence de leurs anomalies au cours de la BPCO, l'hyperinflation pulmonaire, en augmentant la postcharge ventriculaire gauche, "comprimant" le cœur. Ces deux pathologies interagissent de façon néfaste sur les capacités d'effort et la qualité de vie en provoquant notamment un déconditionnement à l'effort. L'existence d'une BPCO assombrit le pronostic des insuffisants cardiaques. En phase aiguë de décompensation, la présence d'une BPCO augmente de 50 % le risque de mortalité hospitalière qui passe à près de 20 % alors qu'elle est aux environs de 10 % en l'absence de BPCO. En phase chronique, l'existence d'une BPCO est également un élément de mauvais pronostic à long terme, augmentant d'environ 40 % le risque de nouvelle hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité. À côté du rôle du tabagisme et de l'hypoxémie, qui est tardive, l'état inflammatoire systémique que génère la BPCO pourrait participer à cette augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'existence d'une BPCO est associée dans de nombreux registres à une prescription non optimale des classes thérapeutiques ayant fait leurs preuves dans l'amélioration de la survie au cours de l'insuffisance cardiaque, notamment des bêtabloquants. Parmi les facteurs expliquant la non-prescription des bêtabloquants au cours de l'insuffisance cardiaque, l'existence d'une pathologie broncho-pulmonaire arrive largement en tête et réduit de 65 % la probabilité de bénéficier d'un traitement par bêtabloquants [23]. Or, si l'asthme demeure une contre-indication relative des bêtabloquants, ce n'est pas vrai pour la BPCO où les bêtabloquants bêta-1 sélectifs peuvent être prescrits à condition d'initier le traitement en dehors d'une poussée de la bronchopathie chez un patient stable au plan bronchique, en débutant le traitement à faible dose et en augmentant progressivement les posologies en tenant compte des symptômes. En cas de doute, l'avis du pneumologue et la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire étudiant la réversibilité de l'atteinte bronchique sous bêta-2 stimulant peuvent être utiles.

Au cours du suivi, en cas d'exacerbations répétées ou sévères, le traitement doit être arrêté, alors qu'il peut être poursuivi en cas d'exacerbation légère, contrôlée par nébulisation et corticoïdes locaux. La non-prescription de bêtabloquants chez l'insuffisant cardiaque porteur d'une BPCO peut être considérée comme une perte de chance pouvant expliquer en partie le mauvais pronostic associé à la BPCO au cours de l'insuffisance cardiaque, d'autant que les patients atteints de BPCO tirent un bénéfice des bêtabloquants supérieur à ceux qui en sont indemnes.

Enfin, s'il est vrai que les bêtabloquants diminuent en prise aiguë d'environ 8 % le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde), cette diminution est moins marquée lors d'un traitement chronique avec alors une réponse bronchodilatatrice augmentée aux bêta-2 mimétiques inhalés. Quant aux effets délétères

cardiaques des bêta-2 agonistes inhalés, ils sont majorés en présence d'une atteinte myocardique avec un effet dose-dépendant. Ainsi, l'utilisation mensuelle de plus de 3 flacons de bêta-2 stimulants de courte durée d'action est associée à un doublement du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de la mortalité.

L'utilisation des bêtabloquants pourrait prévenir ces effets délétères cardiaques des bêta-2 agonistes. Quant aux bronchodilatateurs de longue durée d'action, agonistes bêta-2 adrénergiques (LABAs) et agents anticholinergiques (LAMAs), leurs effets cardiovasculaires potentiels sont différemment appréciés au cours des essais cliniques et des études en vie réelle. Au cours de ces dernières années, une augmentation du risque de décès ou d'hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire est retrouvée, en particulier chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires [24], l'événement cardiovasculaire le plus fréquent survenant à l'initiation d'un traitement bronchodilatateur étant l'insuffisance cardiaque. Ce risque est plus important avec les LABAs qu'avec les LAMAs, majoré par leur association [25]. Une vision intégrée du traitement de l'insuffisance cardiaque et de la BPCO est plus que jamais nécessaire [26].

■ Anémie et carence martiale

La prévalence de l'anémie (définie par une hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme) au cours de l'insuffisance cardiaque est très variable, retrouvée chez 15 à 35 % des patients ambulatoires et chez environ 35 % des patients hospitalisés; elle croît avec la sévérité de la maladie et avec l'âge. Elle est plus fréquente chez les femmes et en présence d'une altération de la fonction rénale. Quant à la carence martiale, si elle est plus fréquente chez les patients présentant une anémie, retrouvée alors chez 57 à 61 % des sujets, elle n'est pas rare chez les patients non

anémiques, retrouvée chez 32 à 46 % des patients. Cette prévalence est plus importante chez les femmes, croît avec la sévérité de la maladie et atteint 70 % dans l'insuffisance cardiaque aiguë [27].

La physiopathologie de l'anémie est multifactorielle mais elle est dominée par un déficit en érythropoïétine, soit absolu lié à la diminution de sa production en cas d'insuffisance rénale, soit relatif secondaire à une résistance à son action médullaire due à l'action des cytokines pro-inflammatoires. Mais sa principale étiologie reste la carence martiale, et ce qu'elle soit :

- absolue, liée à un défaut d'apport et d'absorption intestinale ou à des pertes gastro-intestinales souvent favorisées par un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, définie par une ferritine basse < 100 µg/L;
- ou relative, liée à une augmentation de la sécrétion d'hepcidine hépatique secondaire au syndrome inflammatoire, qui diminue l'absorption de fer par les entérocytes et son relargage par les macrophages, réduisant sa mobilisation, définie par un coefficient de saturation de la transferrine bas < 20 % alors que la ferritinémie est normale entre 100 et 300 µg/L.

Anémie et carence martiale conjuguent leurs effets pour aggraver la symptomatologie des insuffisants cardiaques, notamment leur capacité d'effort, en diminuant l'apport par l'hémoglobine et le stockage par la myoglobine de l'oxygène. De plus, la carence martiale possède des effets néfastes musculaires périphériques et myocardiques, le fer étant un cofacteur enzymatique et un constituant de plusieurs cytochromes, permettant l'utilisation de l'oxygène par la chaîne respiratoire mitochondriale. Ainsi, anémie et carence martiale sont associées à une diminution des capacités d'effort maximales, appréciées par le pic de consommation en O₂, et sous-maximales, avec une réduction de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Ces deux comorbidités sont associées à une aggravation du pronostic, avec une augmentation du risque de décès, mais en analyse multivariée, seule la carence martiale est un facteur indépendant de survie [28]. Leur traitement doit être si possible étiologique. Un apport en érythropoïétine doit être réservé aux patients anémiés présentant une insuffisance rénale associée. En effet, dans l'insuffisance cardiaque, la darbopoiétine au cours de l'étude RED-HF s'est révélée inefficace tout en augmentant les événements thrombotiques [29].

Quant à la correction de la carence martiale, elle nécessite le recours à la voie veineuse, l'essai IRONOUT-HF ayant démontré l'absence d'efficacité de la voie orale alors que le fer carboxymaltose intraveineux a amélioré les symptômes, la classe fonctionnelle et la distance parcourue au test de marche au cours des études FAIR-HF et CONFIRM-HF [30], et ce indépendamment de l'existence ou non d'une anémie. Cependant, ces essais ayant été réalisés exclusivement chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la correction de la carence martiale dans l'IC-FEP.

Ainsi, diabète, insuffisance rénale, BPCO et anémie, qui sont souvent associés, formant un comorbidome à l'origine d'une inflammation systémique, aggravent la qualité de vie, la tolérance à l'effort et le pronostic des insuffisants cardiaques, et nécessitent une prise en charge spécifique, holistique du patient, plus encore en cette période d'épidémie à Covid-19.

BIBLIOGRAPHIE

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. SOLOMON SD, RIZKALA AR, LEFKOWITZ MP *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure and reserved ejection fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail*, 2018;11:e004962.
3. SEFEROVIĆ PM, PETRIE MC, FILIPPATOS GS *et al.* Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:853-872.
4. KRISTENSEN SL, PREISS D, JHUND PS *et al.*; PARADIGM-HF investigators and committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail*, 2016;9.
5. MACDONALD MR, PETRIE MC, VARYANI F *et al.* Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 2008;29:1377-1385.
6. TARCHER G, DAURIZ M, LAROCHE C *et al.*; ESC-HFA HF Long-term registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:54-65.
7. FITCHETT D, ZINMAN B, WANNER C *et al.*; EMPA-REG OUTCOME trial. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*, 2016;37:1526-1534.
8. RÅDHOLM K, FITGREE G, PERKOVIC V *et al.* Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2018;138:458-468.
9. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP *et al.*; DECLARE-TIMI58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
10. ZEILNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
11. ROUSSEL R, STEG PG, MOHAMMEDI K *et al.* Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: a perspective on glucose-lowering intervention. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:238-244.
12. VERMA S, McMURRAY JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 2018;61:2108-2117.
13. FLORES E, SANTOS-GALLEGO CG, DIAZ-MEJIA N *et al.* Do the SGLT2-inhibitors offer more than hypoglycemic activity? *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018;32:213-222.
14. LOGEART D, ISNARD R, RESCHE-RIGON M *et al.*; on behalf of the working group on Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:465-476.
15. DAMMAN K, VALENTE MA, COORS AA *et al.* Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updates meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014;35:455-469.
16. VARDENY O, WU DH, DESAI A *et al.* Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:2082-2089.
17. BELDHUIS IE, STRENG KW, TER MAATEN JM *et al.* Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail*, 2017;10.
18. ALDAHL M, JENSEN ASC, DAVIDSEN L *et al.* Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*, 2017;38:2890-2896.
19. NÚÑEZ J, BAYÉS-GENIS A, ZANNAD F *et al.* Long-term potassium monitoring an dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*, 2018;137:1320-1330.
20. ARNAUDIS B, LAIREZ O, ESCAMILLA R *et al.* Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on symptoms and prognosis in patients with systolic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2012;101:717-726.
21. MAGNUSSEN H, CANEPA M, ZAMBITO PE *et al.* What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur Heart Fail*, 2017;19:1222-1229.
22. HOEPER MM, MEYER K, RADEMACHER J *et al.* Diffusion capacity and mortality

- in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2016;4:441-449.
23. BAKER JG, WILCOX RG. B-blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*, 2017;72:271-276.
 24. ALJAFAREH A, RUBEN VALLE J, LIN Y *et al*. Risk of cardiovascular events after initiation of long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive lung disease: a population-based study. *SAGE Open Med*, 2016;4:2050312116671337.
 25. SUISSA S, DELL'ANIELLO S, ERNST P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J*, 2017;49.
 26. HAWKINS NM. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in Europe – further evidence of the need for integrated care. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:111-113.
 27. COHEN-SOLAL A, DAMY T, TERBAH M *et al*. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:984-991.
 28. KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA *et al*. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013;165:575-582e3.
 29. SWEDBERG K, YOUNG JB, ANAND IS *et al*. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2013;368:1210-1219.
 30. PONIKOWSKI P, VAN VELDTHUSEN DJ, COMIN-COLET J *et al*. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2015;36:657-668.

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

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |



| Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription. |

■ Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Présent et avenir de l'approche thérapeutique

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée reste une maladie orpheline, aucun traitement n'ayant jusqu'à présent démontré un effet sur le pronostic. La prise en charge thérapeutique se résume dans les recommandations au traitement de la congestion et à la prise en charge des comorbidités. Toutefois, la compréhension de la physiopathologie de cette maladie progresse et de nombreuses pistes thérapeutiques sont explorées : les principales ciblent la voie du NO, l'inflammation, la fibrose et la fonction réservoir de l'oreillette gauche.



J.-C. EICHER
Service de Cardiologie, CHU de DIJON.

L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (IC-FEP), malgré sa forte prévalence, reste une maladie orpheline. Toutes les tentatives de calquer l'approche thérapeutique sur le même modèle que l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (IC-FER) ont échoué à améliorer le pronostic de la pathologie, que ce soit avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (périndopril et étude PEP-CHF), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) (irbésartan et étude I-PRESERVE, candésartan et étude CHARM-PRESERVED), les β -bloquants (nébivolol et étude SENIORS) ou les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (ARM) (spironolactone et études ALDO-DHF et TOPCAT). Tout récemment, les résultats de l'étude PARAGON avec le sacubitril-valsartan sont venus renforcer les arguments pour dire que l'approche neuro-hormonale n'est pas la bonne.

Une autre approche consistant à cibler la fréquence cardiaque par l'ivabradine a également échoué dans l'étude EDIFY, renforçant encore la conviction qu'IC-FEP et IC-FER sont deux maladies différentes. Après un rappel de ce que nous disent les dernières recom-

mandations, nous verrons l'attitude pratique actuelle, puis ce que nous réserve l'avenir.

■ Recommandations ESC 2016

Ces recommandations [1] commencent par le constat qu'« *aucun traitement n'a montré de façon convaincante une réduction de la morbidité ou de la mortalité chez les patients avec IC-FEP ou avec insuffisance cardiaque à FEVG intermédiaire. Toutefois, dans la mesure où ces patients sont souvent âgés et très symptomatiques, et ont souvent une mauvaise qualité de vie, un important objectif thérapeutique peut être d'alléger les symptômes et améliorer le bien-être* ». Pour dire les choses plus simplement, le traitement de ces patients est purement symptomatique...

En pratique, les recommandations européennes se résument à 2 items :

- rechercher les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires et les traiter – à condition que des interventions efficaces et sans danger existent [*sic*] – pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et/ou le pronostic (classe IC) ;

– les diurétiques sont recommandés pour les patients congestifs pour alléger les symptômes et les signes d'insuffisance cardiaque (classe IB).

Recommandations ACC/AHA/HFSA 2017

Ces recommandations [2] sont légèrement différentes des recommandations européennes. Si l'utilisation des diurétiques et le traitement des comorbidités forment aussi le socle du traitement de ces patients, 2 classes médicamenteuses sont évoquées :

- la spironolactone : les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone peuvent être considérés pour diminuer les hospitalisations (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B). En effet, dans l'étude TOPCAT, s'il n'y avait pas de différence sur le critère primaire de jugement et la mortalité cardiovasculaire, une diminution significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était observée ;
- les ARA II (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B) dans le but de réduire les hospitalisations, en se référant aux résultats de l'étude CHARM-Preserved.

Le présent : attitude pratique

En pratique, l'approche thérapeutique devrait comporter 5 volets : prise en charge de la congestion, traitement des comorbidités, dépistage et traitement du facteur déclenchant, éducation thérapeutique et réadaptation.

1. Traitement de la congestion

C'est la partie la plus simple et évidente de la prise en charge, avec l'utilisation des diurétiques et la restriction hydrosodée. Simple ? Pas tant que cela, eu égard à la population concernée, âgée et fragile, exposée à des risques accrus d'hyponatrémie, hypokaliémie, dégradation de la fonction rénale. La

voie est étroite entre congestion et déshydratation/hypotension, et il faut être capable de monitorer de façon rapprochée le statut hydrique afin de réadapter les doses de diurétiques de façon personnalisée.

2. Traitement des comorbidités

● Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) représente un des principaux facteurs étiologiques de l'IC-FEP. L'utilisation des β -bloquants, des IEC et des ARA II est considérée comme raisonnable dans les recommandations américaines pour contrôler la pression artérielle chez les patients IC-FEP. Les β -bloquants chez des patients coronariens avec dysfonction diastolique et FEVG normale diminuent le risque d'hospitalisation pour IC [3]. Le périndopril dans l'étude PEP-CHF a démontré un effet préventif sur les réhospitalisations [4], et a amélioré les symptômes et les capacités fonctionnelles. Le losartan s'est accompagné d'une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche et d'une amélioration de la fonction diastolique chez les patients hypertendus de l'étude LIFE [5], et rappelons que le candesartan a réduit de 15 % le risque de réhospitalisation dans l'étude CHARM-Preserved. L'objectif thérapeutique est d'atteindre une pression artérielle systolique inférieure à 130 mmHg selon les recommandations américaines [2]. Enfin, ne pas oublier de rechercher et traiter une sténose artérielle rénale en cas d'œdème aigu pulmonaire (OAP) flash.

● Insuffisance coronarienne

L'ischémie myocardique est également un facteur étiologique majeur de dysfonction diastolique. Dans une étude menée chez 376 patients IC-FEP [6], la prévalence de lésions coronaires angiographiquement significatives était de 68 % et une revascularisation complète était associée à un meilleur pronostic. Même si nous ne disposons que de très

peu d'études permettant d'en évaluer l'impact, le dépistage et la prise en charge optimale de l'ischémie semblent logiques.

● Fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) est une comorbidité fréquente. Elle est associée à une morbidité et une mortalité élevées. Le traitement anticoagulant s'impose puisque que l'immense majorité des patients ont un score CHA₂DS₂VASC > 2. La fermeture percutanée de l'auricule gauche peut être considérée chez les patients ayant une contre-indication au traitement anticoagulant (recommandation ESC de grade IIb). L'identification d'une cause curable (hyperthyroïdie, désordre électrolytique, HTA non contrôlée, valvulopathie mitrale, ischémie, infection broncho-pulmonaire ou exacerbation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], consommation d'alcool) est nécessaire.

La stratégie "contrôle de la fréquence" consiste à ralentir la fréquence cardiaque par les β -bloquants (de préférence à la digoxine dans cette forme d'insuffisance cardiaque) et/ou un inhibiteur calcique bradycardisant (qui, contrairement à l'IC-FER, peut ici être utilisé). La stratégie "contrôle du rythme" consiste à rétablir le rythme sinusal par l'amiodarone, la cardioversion ou l'ablation, chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement optimal.

Jusqu'à présent, les recommandations ne privilégient pas une stratégie par rapport à l'autre [7] et sont assez vagues pour l'IC-FEP. Récemment, l'étude CASTLE-HF avait démontré la supériorité de l'ablation sur le traitement médical pour diminuer la mortalité et les hospitalisations, mais il s'agissait de patients à FEVG altérée. Une étude multicentrique rétrospective japonaise semble montrer que la stratégie "contrôle du rythme" dans l'IC-FEP diminue un critère composite mortalité cardiovasculaire-hospitalisation pour insuffisance cardiaque [8]. Des

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

études randomisées seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

● Syndrome d'apnées du sommeil

Plus de 1/3 des patients insuffisants cardiaques présentent un syndrome d'apnées du sommeil (SAS), plus souvent du type central dans l'IC-FER. La présence d'un SAS est associée à un pronostic plus péjoratif. La prise en charge des apnées obstructives reste classique. Le traitement des apnées centrales par CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) améliore le test de marche de 6 minutes et la FEVG, mais n'améliore pas le pronostic; le traitement par ventilation auto-asservie est délétère chez les patients à FEVG basse. Les données spécifiques à l'IC-FEP sont rares, une étude récente montre une prévalence du SAS obstructif de 16,8 %, avec un risque relatif d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque significativement augmenté de 2,2 [9].

● Carence martiale et anémie

La carence martiale est une comorbidité fréquente dans la population générale d'insuffisants cardiaques et est associée à un mauvais pronostic. L'administration de fer carboxymaltose IV chez les patients IC-FER diminue les hospitalisations et améliore les symptômes, la qualité de vie et les capacités fonctionnelles (recommandation ESC de classe IIa). Dans l'IC-FEP, moins de données sont disponibles, mais une récente méta-analyse indique une prévalence de près de 60 % et un impact au moins aussi important que dans l'IC-FER [10]. Les effets de la correction du déficit dans cette forme d'insuffisance cardiaque restent à déterminer.

3. Traitement et prévention du facteur déclenchant

L'IC-FEP évolue fréquemment par épisodes congestifs paroxystiques séparés par des périodes peu ou asymptomatiques. Ces épisodes sont précipités par

un ou plusieurs facteurs déclenchants qu'il faut savoir dépister et traiter :

• Cardiovasculaires :

- poussée hypertensive;
- syndrome coronaire aigu;
- arythmie paroxystique ou accélération d'une fibrillation atriale (FA);
- bradycardie, incompétence chronotrope;
- embolie pulmonaire.

• Non cardiovasculaires :

- inobservance;
- exacerbation d'une bronchopathie chronique;
- infection bronchopulmonaire ou autre;
- dysthyroïdie;
- aggravation de la fonction rénale;
- rétention aiguë d'urine;
- anémie;
- iatrogénie (utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]).

Dans l'étude CHARM, le facteur précipitant la décompensation était cardiovasculaire dans 54 % des cas, non cardiovasculaire dans 32 % des cas et inconnu dans 14 % des cas, avec une proportion similaire dans l'IC-FEP et l'IC-FER. Le risque de réhospitalisation est plus élevé lorsque le facteur précipitant est cardiovasculaire [11]. Beaucoup de ces facteurs sont évitables, l'aspect préventif est essentiel et passe par l'éducation thérapeutique, l'optimisation des traitements antiarythmiques, antihypertenseurs et anti-ischémiques, les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique...

4. Éducation thérapeutique

Les bienfaits de l'éducation thérapeutique (ETP) sur la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque sont largement démontrés et l'inclusion dans un programme multidisciplinaire d'éducation est une recommandation ESC de niveau IA. Cependant, ces effets ont été peu étudiés spécifiquement dans l'IC-FEP. Des données du registre français ODIN concernant 849 patients IC-FEP montrent

que l'ETP est associée à une diminution significative de la mortalité toutes causes (HR : 0,70) [12]. L'ETP devrait faire partie intégrante de la prise en charge de l'IC-FEP, la limite étant bien entendu l'état cognitif de ces patients âgés.

5. Rééducation

Ici encore, les bénéfices de la rééducation dans l'IC-FER ne sont plus à démontrer (recommandation ESC classe IA). Dans l'IC-FEP, une méta-analyse datant de 2015 [13] confirme l'intérêt de cette méthode avec une amélioration significative des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie, sans effet sur la fonction diastolique contrairement à ce que certaines études laissaient entendre. Il faut toutefois souligner le faible effectif de cette méta-analyse (276 patients seulement).

L'avenir de l'approche thérapeutique

Au fur et à mesure de l'évolution des connaissances sur la physiopathologie de l'IC-FEP, de nouvelles directions se dessinent. Schématiquement, on peut évoquer 6 pistes principales :

- la voie du NO-GMPc-PK;
- l'inflammation;
- la fibrose;
- l'inhibition SGLT2;
- les traitements électriques;
- la création d'un *shunt* atrial.

1. La voie du NO-GMPc-PK

On dispose aujourd'hui de nombreuses preuves attestant l'implication de cette voie dans la physiopathologie de l'IC-FEP. Les comorbidités, nombreuses dans cette pathologie, induisent un état pro-inflammatoire, responsable d'une dysfonction endothéliale microvasculaire, qui engendre la production d'espèces radicalaires, un découplage de la NO synthase et une diminution de la disponibilité du monoxyde d'azote (NO) pour les cardiomyocytes adjacents. Cette

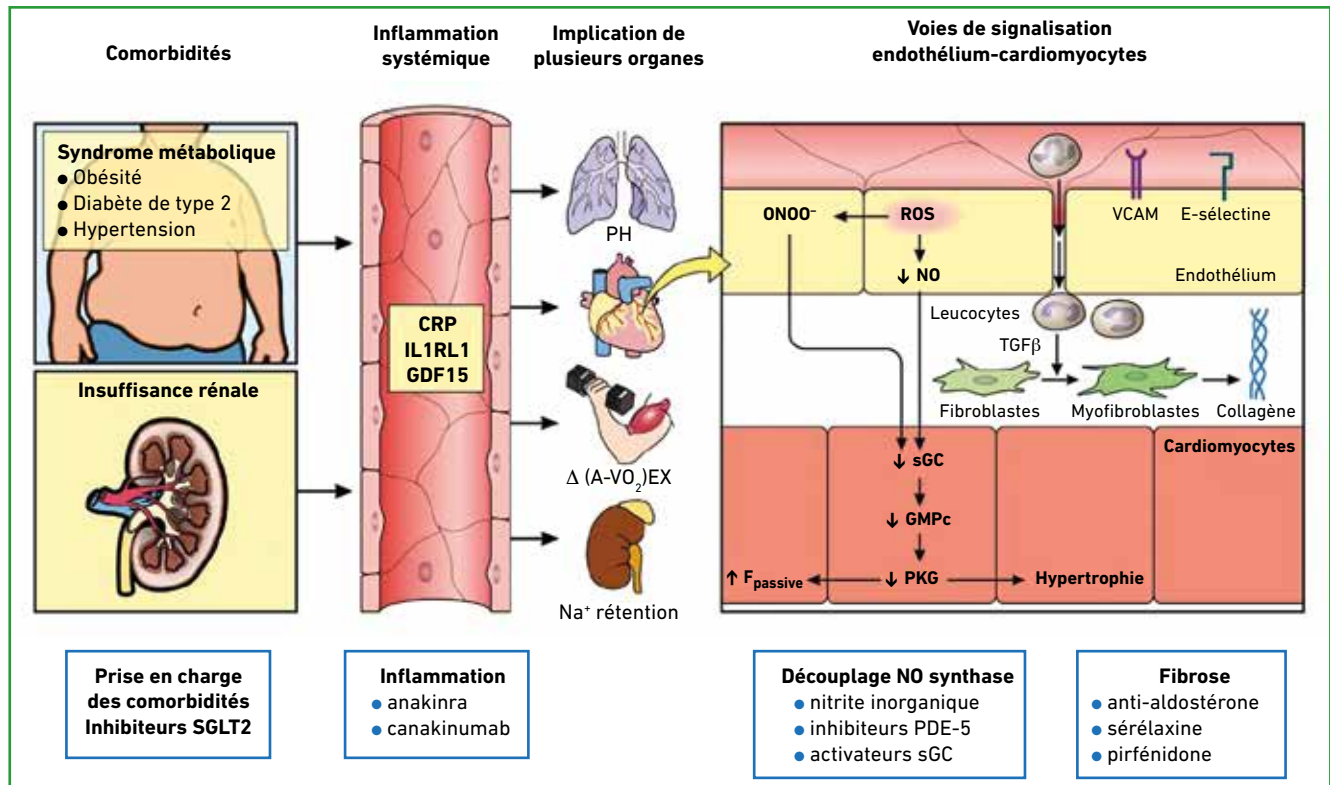


Fig. 1 : Schéma du paradigme actuel de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (comorbidités, inflammation, déficit en NO et fibrose) et voies de recherche pour les traitements pharmacologiques (d'après [27]).

baisse du NO entraîne la diminution de l'activité de la guanylate cyclase soluble, une diminution du GMPc et de la protéine kinase G (PKG) dans les cardiomyocytes, favorisant hypertrophie et rigidité du cardiomyocyte (fig. 1).

● Donneurs de NO

Les donneurs de NO directs tels que les dérivés nitrés (nitrates) organiques, par leurs effets vasodilatateurs veineux, peuvent diminuer les pressions atriales et améliorer la tolérance à l'effort, mais des données semblent cependant montrer l'absence de bénéfice, voire un risque aggravé d'événements cardiovasculaires chez les patients IC-FEP [14]. Les raisons sont mal comprises, on invoque le phénomène de tolérance aux nitrés, le stress oxydatif, une aggravation paradoxale de la dysfonction endothéliale, l'hypotension artérielle, qui pourraient contrebalancer les effets favorables.

En revanche, les nitrites/nitrates inorganiques, tels qu'on les trouve dans le jus de betterave, sont des donneurs de NO particulièrement intéressants car activés par l'hypoxie et l'acidose survenant au cours de l'effort, et sans phénomènes de tolérance. La consommation de jus de betterave pendant 1 semaine améliore significativement la durée de l'effort chez les patients IC-FEP [15]. En administration intraveineuse, le nitrite de sodium diminue de façon spectaculaire les pressions pulmonaires et capillaires, et augmente le débit cardiaque à l'effort [16]. Toutefois, l'étude randomisée INDIE-HFpEF n'a pas démontré d'effet significatif du nitrite inorganique inhalé sur le pic de VO_2 , peut être en raison d'une demi-vie courte [17].

● Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5)

La PDE-5 est l'enzyme qui dégrade le GMPc. Le sildénafil, malgré des résul-

tats préliminaires encourageants, n'a pas démontré d'effet significatif dans l'étude RELAX. Toutefois, une autre molécule, le vardénafil, a démontré un effet préventif dans un modèle animal d'IC-FEP [18].

● Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble

Dans l'étude DILATE-1, le riociguat chez des patients IC-FEP avec hypertension pulmonaire n'a pas eu d'effet significatif sur les pressions pulmonaires, mais a amélioré le volume d'éjection et la taille du ventricule droit. Une autre étude (DYNAMIC) est en cours. Dans l'étude SOCRATES-PRESERVED, le vericiguat n'a pas diminué le taux de NT-proBNP ni le volume de l'oreillette gauche, mais a amélioré la qualité de vie. Une autre étude (VITALITY-HFpEF) est en cours pour évaluer les effets de cette molécule sur les capacités fonctionnelles.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

2. La piste de la fibrose

La fibrose *via* l'activation des myofibroblastes et l'accumulation de collagène est l'autre composante de la dysfonction diastolique (*fig. 1*).

● Anti-aldostérones

L'aldostérone a de puissantes propriétés fibrosantes. La spironolactone n'a pas réduit le critère de jugement primaire dans l'essai TOPCAT, mais l'analyse *post hoc* a montré des disparités régionales et un effet positif significatif chez les patients inclus sur le continent américain. Une autre étude de phase IV (SPIRRIT) est actuellement en cours. Le torsesmide est un diurétique de l'anse qui possède une meilleure biodisponibilité que le furosémide, et qui bloque également le récepteur à l'aldostérone et semble avoir d'intéressantes propriétés antifibrosantes [19].

● Sérélaxine

Les propriétés antifibrosantes de la relaxine-2 sont liées à sa capacité à bloquer la stimulation des myofibroblastes par le TGFβ. La sérélaxine, forme recombinante de cette hormone, pourrait avoir un intérêt dans ce domaine [20].

● Pirlénidone

Cette molécule inhibe la prolifération de myofibroblastes et l'accumulation de collagène de la matrice. Ses effets dans l'IC-FEP sont en cours d'étude dans l'essai PIROUETTE.

3. La piste de l'inflammation

L'interleukine 1 (IL1) est une cytokine pro-inflammatoire up-réglée dans l'IC-FEP contribuant à la dysfonction diastolique et vasculaire (*fig. 1*).

L'anakinra, un antagoniste des récepteurs de l'IL1, a diminué l'inflammation systémique et amélioré le pic de VO₂ des patients IC-FEP dans l'étude

D-HART [21], mais ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude D-HART 2 qui manquait cependant de puissance statistique. Le canakinumab, un anticorps monoclonal anti-IL1, administré à plus de 10 000 patients avec antécédent d'infarctus et CRPhs > 2 mg/L, a réduit de manière dose-dépendante le nombre de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque et le critère composite hospitalisation-mortalité dans l'étude CANTOS [22].

4. L'inhibition du cotransporteur 2 sodium-glucose (SGLT2)

Les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose sont une nouvelle classe d'hypoglycémisants oraux. Le blocage du SGLT2 au niveau du tubule proximal favorise l'excrétion urinaire du glucose mais aussi la natriurèse. Il a été découvert que l'empagliflozine et la canagliflozine réduisaient la mortalité ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les diabétiques de type 2 à haut risque [23]. Les mécanismes cardioprotecteurs de ces médicaments ne sont pas précisément définis mais pourraient aller bien au-delà d'un simple effet diurétique, en agissant sur l'inflammation, le stress oxydatif, l'apoptose, la fibrose, la fonction mitochondriale et l'homéostasie ionique. Plusieurs essais sont en cours chez des patients IC-FEP avec ou sans diabète (EMPERIAL-Preserved et empagliflozine, DELIVER et dapagliflozine, MUSCAT-HF et luseogliflozine...).

5. Les techniques électriques

● Stimulation atriale gauche et resynchronisation atriale

Le remodelage atrial s'accompagne fréquemment d'un allongement de la conduction intra-atriale, augmentant le risque de fibrillation et retardant la systole atriale gauche qui se retrouve amputée par la fermeture de la valve mitrale. La stimulation atriale gauche *via* le sinus coronaire s'est avérée efficace à court terme sur les symptômes, les capacités fonc-

tionnelles et le taux de NT-proBNP [24], l'efficacité à long terme étant limitée par le passage en fibrillation permanente fréquent dans cette population (données non publiées). La stimulation bi-atriale pourrait s'avérer plus efficace à long terme en favorisant le maintien en rythme sinusal [25].

● Modulation de la contractilité cardiaque

La modulation de la contractilité cardiaque (CCM) consiste à délivrer une stimulation électrique non excitatoire au ventricule durant sa période réfractaire absolue pour améliorer ses performances contractiles. Cette technique a démontré un intérêt dans l'IC-FEP pour améliorer la qualité de vie et la tolérance à l'effort, avec des effets potentiels sur la régulation de la fibrose. Des données encourageantes sont également disponibles dans l'insuffisance cardiaque à FEVG intermédiaire (35-45 %). Un essai est en cours pour l'évaluer dans l'IC-FEP (CCM-HFpEF).

● Stimulation vagale

Des effets bénéfiques de la modulation du système nerveux autonome par la stimulation du nerf vague ont été observés dans plusieurs modèles animaux d'IC-FEP. L'étude ANTHEM-HFpEF a pour objectif d'évaluer la faisabilité et la tolérance de la technique chez des patients à FEVG intermédiaire et préservée.

6. Dispositifs de shunt interatrial

Un des principaux mécanismes responsables des symptômes et de l'élévation des pressions pulmonaires dans l'IC-FEP est la perte de la fonction réservoir de l'oreillette gauche (OG). La création d'une ouverture dans la cloison interatriale permet de "décharger" l'OG vers l'oreillette droite (OD) (*fig. 2*), à condition que la pression OD ne soit pas trop élevée. Plusieurs dispositifs sont à l'étude. L'étude de phase I REDUCE LAP-HF a démontré la bonne faisabilité,

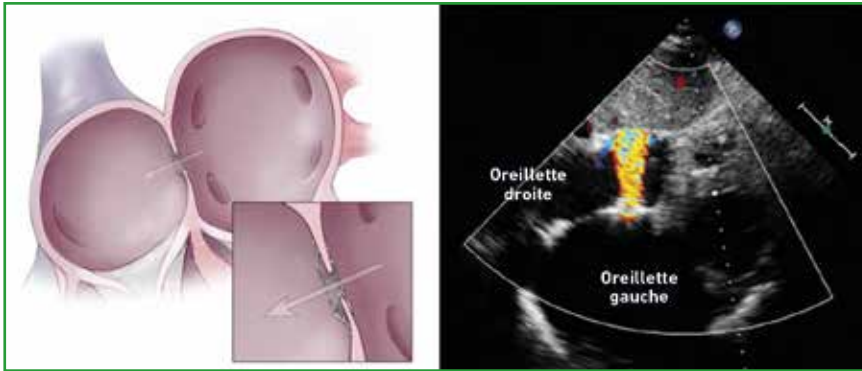


Fig. 2 : Dispositif de shunt interatrial [26].

la sécurité d'emploi du dispositif IASD II (Corvia Medical), ainsi qu'une amélioration de la classe NYHA, de la qualité de vie et du test de marche de 6 minutes [26], et une diminution de la mortalité par rapport à une survie prédite. Une pre-

mière étude randomisée, réalisée chez 94 patients IC-FEP, a montré une diminution significative de la pression capillaire à l'effort. L'étude randomisée de morbi-mortalité REDUCE LAP-HF II est en cours de recrutement.

Conclusion

L'IC-FEP n'est peut-être plus pour longtemps une maladie orpheline. La compréhension des mécanismes physiopathologiques progresse. Le présent consiste encore essentiellement à gérer la congestion et les comorbidités, mais aussi à mieux cerner les profils multiples des patients : ce "phénotypage" doit tenir compte des facteurs prédisposants d'une part, et de la présentation clinique d'autre part, de manière à administrer une thérapeutique individualisée (**tableau I**) [27]. Le futur s'ouvre sur de multiples pistes qu'il est difficile de décrire de manière exhaustive mais qui s'engagent sur des terrains biochimiques (inflammation, fibrose) ou mécaniques (décharge de l'OG par stimulation ou shunt atrial).

Présentation clinique des phénotypes de l'IC-FEP						
Phénotypes de l'IC-FEP en fonction des facteurs prédisposants		Congestion pulmonaire	+ incompetence chronotrope	+ hypertension pulmonaire	+ faiblesse du muscle squelettique	+ fibrillation atriale
	Surpoids/obésité/ syndrome métabolique/ diabète de type 2	● Diurétiques (diurétiques de l'anse dans le diabète) ● Restriction calorique ● Statines ● Nitrites/nitrates inorganiques ● Sacubitril ● Spironolactone	+ adaptation de la réponse atriale	+ vasodilatateurs pulmonaires (ex. : PDE-5)	+ programme d'entraînement physique	+ cardioversion + contrôle de la fréquence + anticoagulation
	+ hypertension artérielle	+ IEC/ARA II	+ IEC/ARA II + adaptation de la réponse atriale	+ IEC/ARA II + vasodilatateurs pulmonaires (ex. : PDE-5)	+ IEC/ARA II + programme d'entraînement physique	+ IEC/ARA II + cardioversion + contrôle de la fréquence + anticoagulation
	+ dysfonction rénale	+ ultrafiltration si besoin	+ ultrafiltration si besoin + adaptation de la réponse atriale	+ ultrafiltration si besoin + vasodilatateurs pulmonaires (ex. : PDE-5)	+ ultrafiltration si besoin + programme d'entraînement physique	+ ultrafiltration si besoin + cardioversion + contrôle de la fréquence + anticoagulation
	+ maladie coronarienne	+ IEC + revascularisation	+ IEC + revascularisation + adaptation de la réponse atriale	+ IEC + revascularisation + vasodilatateurs pulmonaires (ex. : PDE-5)	+ IEC + revascularisation + programme d'entraînement physique	+ IEC + revascularisation + cardioversion + contrôle de la fréquence + anticoagulation

Tableau I : Phénotypage des patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée pour une adaptation thérapeutique individualisée [27].

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

BIBLIOGRAPHIE

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:891-975.
2. YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:776-803.
3. SMITH DT, FARZANEH-FAR R, ALI S *et al.* Relation of beta-blocker use with frequency of hospitalization for heart failure in patients with left ventricular diastolic dysfunction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*, 2010;105:223-228.
4. CLELAND JG, TENDERA M, ADAMUS J *et al.*; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006;27:2338-2345.
5. WACHTELL K, BELLA JN, ROKKEDAL J *et al.* Change in diastolic left ventricular filling after one year of anti-hypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*, 2002;105:1071-1076.
6. HWANG SJ, MELENOVSKY V, BORLAUG BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2817-2827.
7. KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHE D *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016;37:2893-2962.
8. MACHINO-OHTSUKA T, SEO T, ISHIZU T *et al.* Relationships between maintenance of sinus rhythm and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Cardiol*, 2019;74:235-244.
9. ABDULLAH A, EIGBIKE G, SALAMA A *et al.* Relation of Obstructive Sleep Apnea to Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol*, 2018;122:612-615.
10. BEALE AL, WARREN JL, ROBERTS N *et al.* Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 2019;6:e001012.
11. PLATZ E, JHUND PS, CLAGGETT BL *et al.* Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:295-303.
12. AGRINIER N, SCHOCKMEL M, THILLY N *et al.*; ODIN cohort participants. Effectiveness of a patient education programme in heart failure with preserved ejection fraction: Results from the ODIN cohort study using propensity score matching. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:5-16.
13. PANDEY A, PARASHAR A, KUMBHANI D *et al.* Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*, 2015;8:33-40.
14. TSUJIMOTO T, KAJIO H. Use of Nitrates and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc*, 2019;94:1210-1220.
15. EGGBEEN J, KIM-SHAPIRO DB, HAYKOWSKY M *et al.* One Week of Daily Dosing With Beetroot Juice Improves Submaximal Endurance and Blood Pressure in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2016;4:428-437.
16. BORLAUG BA, KOEPP KE, MELENOVSKY V. Sodium Nitrite Improves Exercise Hemodynamics and Ventricular Performance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1672-1682.
17. BORLAUG BA, ANSTROM KJ, LEWIS GD *et al.* Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;320:1764-1773.
18. MÁTYÁS C, NEMETH BT, OLAH A *et al.* Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:326-336.
19. LOPEZ B, GONZALEZ A, BEAUMONT J *et al.* 2007. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:859-867.
20. DSCHETZIG TB. Relaxin-2 for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): Rationale for future clinical trials. *Mol Cell Endocrinol*, 2019;487:54-58.
21. VAN TASSELL BW, ARENA R, BIONDI-ZOCCAI G *et al.* Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*, 2014;113:321-327.
22. EVERETT BM, CORNEL JH, LAINSCAK M *et al.* Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*, 2019;139:1289-1299.
23. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
24. LAURENT G, EICHER JC, MATHE A *et al.* Permanent left atrial pacing therapy may improve symptoms in heart failure patients with preserved ejection fraction and atrial dyssynchrony: a pilot study prior to a national clinical research programme. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:85-93.
25. SAKSENA S, SLEE A, SAAD M. Atrial resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction: a pilot study. *J Interv Card Electrophysiol*, 2018;53:9-17.
26. KAYE DM, HASENFUSS G, NEUZIL P *et al.* One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*, 2016;9.
27. SHAH SJ, KITZMAN DW, BORLAUG BA *et al.* Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*, 2016;134:73-90.

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

■ Revues générales

Infarctus du sujet jeune : spécificités épidémiologiques et facteurs de risque

RÉSUMÉ : À ce jour, il n'existe aucune définition précise de la maladie coronaire prématurée. Quel que soit l'âge, l'infarctus du myocarde (IDM) représente le plus souvent l'entrée dans la maladie coronaire et survient en France vers l'âge de 60 ans pour les IDM avec sus-décalage ST et vers 70 ans pour les IDM sans sus-décalage ST. L'infarctus du sujet jeune survient selon les séries avant l'âge de 40-50 ans chez des patients présentant au moins 1 des 3 facteurs de risque suivants : sexe masculin, tabagisme actif et/ou hérédité coronarienne précoce. Ces patients ont en revanche peu de comorbidités. Leur prise en charge est similaire à celle des patients plus âgés. Enfin, la plupart d'entre eux ont un athérome très évolutif responsable d'un pronostic à long terme défavorable.



E. PUYMIRAT
Département de Cardiologie,
Hôpital européen Georges-Pompidou, PARIS.

■ Définition et épidémiologie

Curieusement, il n'existe aucune définition précise du "sujet jeune" et du "sujet âgé", y compris par les sociétés savantes. Selon les séries rapportées, l'infarctus du myocarde (IDM) du sujet jeune est le plus souvent défini par un âge ≤ 40 ans, ≤ 45 ans ou ≤ 50 ans (ce qui représente en France dans l'enquête FAST-MI 2015 [enquête nationale sur la prise en charge des patients admis pour un IDM dans tous les centres volontaires pendant 1 mois] respectivement 2,6 %, 6,5 % et 23,9 % des patients admis en unité de soins intensifs pour un IDM) [1-3].

Peu de données épidémiologiques ont été rapportées dans cette population. En ce qui concerne l'incidence, les résultats sont très différents selon les sources, la période et la définition utilisée. Dans la cohorte Framingham, l'incidence des IDM chez les sujets jeunes (définis par un âge < 55 ans) était de 51,1/1 000 chez les hommes et 7,4/1 000 chez les femmes [4]. En revanche, aux États-Unis, dans le Massachusetts, l'incidence était

de 66/100 000 entre 1975 et 2005 [5]. Toutefois, la prévalence de la maladie coronaire prématurée est probablement sous-évaluée, comme le suggèrent les résultats d'autopsies réalisées chez des sujets de 35 ans et moins chez lesquels des lésions coronaires athérothrombotiques ont été retrouvées dans environ 20 % des cas [6].

■ Profil de risque

La majorité des patients jeunes pris en charge pour un IDM rapporte au moins 1 des 3 facteurs de risque suivants : sexe masculin, tabagisme actif et/ou hérédité coronarienne précoce (**tableau 1**). En revanche, les autres facteurs de risque "classiques" comme l'hypertension artérielle ou le diabète sont plus rarement rapportés [1, 2, 7, 8]. L'IDM du sujet jeune touche préférentiellement les hommes avec une prévalence comprise entre 79 et 95 % selon les séries [1]. Dans l'enquête FAST-MI 2015, 85 % des patients (≤ 45 ans) pris en charge étaient des hommes.

Revue générale

POINTS FORTS

- Il n'existe pas de définition précise de la maladie coronaire prématurée qui est rapportée le plus souvent avant l'âge de 40-50 ans.
- La majorité de ces patients présente au moins 1 des 3 facteurs de risque suivants : sexe masculin, tabagisme actif et/ou hérédité coronarienne précoce.
- Les patients jeunes présentent dans 2/3 des cas un IDM avec sus-décalage ST. Des cas de dissection coronaire sont également rapportés (notamment chez les femmes à la quarantaine).
- Il n'existe pas de prise en charge spécifique.
- Le pronostic à long terme est le plus souvent péjoratif en raison d'un athérome évolutif.

Facteur de risque	Prévalence
Sexe masculin	79-95 %
Tabagisme actif	51-89 %
Hérédité coronarienne précoce	41-71 %

Tableau 1 : Prévalence des principaux facteurs de risque CV rapportée chez les patients jeunes pris en charge pour un infarctus du myocarde.

Le tabagisme actif est rapporté comme le principal facteur de risque dans cette population. Selon les séries, la prévalence du tabagisme chez les sujets jeunes pris en charge pour un IDM varie de 51 % à 89 % [1, 9]. En France, cela représente 77 % des patients (≤ 45 ans) dans l'enquête FAST-MI 2015. La consommation de tabac est également différente selon l'âge puisque le nombre de cigarettes consommé par jour est nettement plus élevé chez les sujets jeunes avec un délai d'exposition potentiellement beaucoup plus long. Au cours des 20 dernières années, le tabagisme a surtout augmenté chez les femmes de moins de 60 ans [10]. Enfin, le risque d'IDM lié directement au tabagisme serait multiplié par 3 à 4,5 par rapport aux non-fumeurs (ou anciens fumeurs) [1].

L'hérédité coronarienne précoce est définie par la présence d'une coronaropathie chez un membre de la famille (lien de

1^{er} degré) âgé de moins de 60 ans. La prévalence chez un patient jeune avec un IDM varie de 41 à 71 % (40 % dans FAST-MI 2015). L'hérédité coronarienne précoce multiplie par 1,8 à 3 le risque de présenter un IDM avant 45 ans [1].

La dyslipidémie est un facteur de risque qui touche normalement toutes les générations. La prévalence rapportée chez les patients jeunes avec un IDM est d'environ 30 % mais varie beaucoup selon la définition utilisée. Dans l'enquête FAST-MI 2015, la dyslipidémie (définie par une hypercholestérolémie traitée ou non) représente 25 % des patients de moins de 45 ans. Une étude récente a montré qu'une élévation du cholestérol non HDL chez des sujets ≤ 40 ans était associée à un risque d'IDM multiplié par 5 (*odds ratio* [OR] : 5,02 ; IC 95 % : 2,75-9,15) [11]. Le rapport ApoB/ApoA1, bien que non réalisé en pratique, permet de repérer les patients à risque d'IDM quel que soit

l'âge (risque multiplié par 3,25 pour les patients dans le quintile le plus élevé par rapport à ceux dans le quintile le plus bas). Ce ratio est encore plus marqué chez les patients jeunes (OR : 4,35 ; IC 95 % : 3,49-5,42) [12].

Les autres facteurs de risque cardiovasculaire sont beaucoup moins fréquents. L'hypertension artérielle n'est rapportée que dans 35 % des cas environ (20 % dans FAST-MI 2015) bien qu'elle soit probablement sous-estimée [1]. Le diabète ne concerne qu'au maximum 15 % des patients jeunes (7 % dans FAST-MI 2015) mais reste un facteur de risque majeur d'IDM avant 45 ans (OR : 8,34 ; IC 95 % : 1,67-41,6) [1, 7]. Enfin, plusieurs travaux rapportent une augmentation de la prévalence de l'obésité dans les pays développés au cours des 20 dernières années [1]. En France, l'obésité (IMC > 30) est passée de 14 % à 29 % entre 1995 et 2015 dans cette population.

Enfin, d'autres facteurs de risque ont également été rapportés dans cette population comme le statut socio-économique bas, la prise de drogues (notamment la cocaïne à l'origine de spasme coronaire), les troubles de l'hémostase (mutation du facteur V Leiden), des pathologies vasculaires (maladie de Kawasaki), des pathologies du tissu élastique...

Présentation clinique et angiographique

Les patients jeunes présentent dans 2/3 des cas un IDM avec sus-décalage ST. Les symptômes atypiques lors de la prise en charge sont peu fréquents (15 % dans l'enquête FAST-MI 2015). Enfin, dans 25 % des cas, les patients rapportent des douleurs thoraciques dans le mois précédant l'événement (en particulier chez les hommes) [1, 13].

À l'angiographie coronaire, l'athérome coronaire est moins diffus que chez les patients plus âgés. Les coronaires

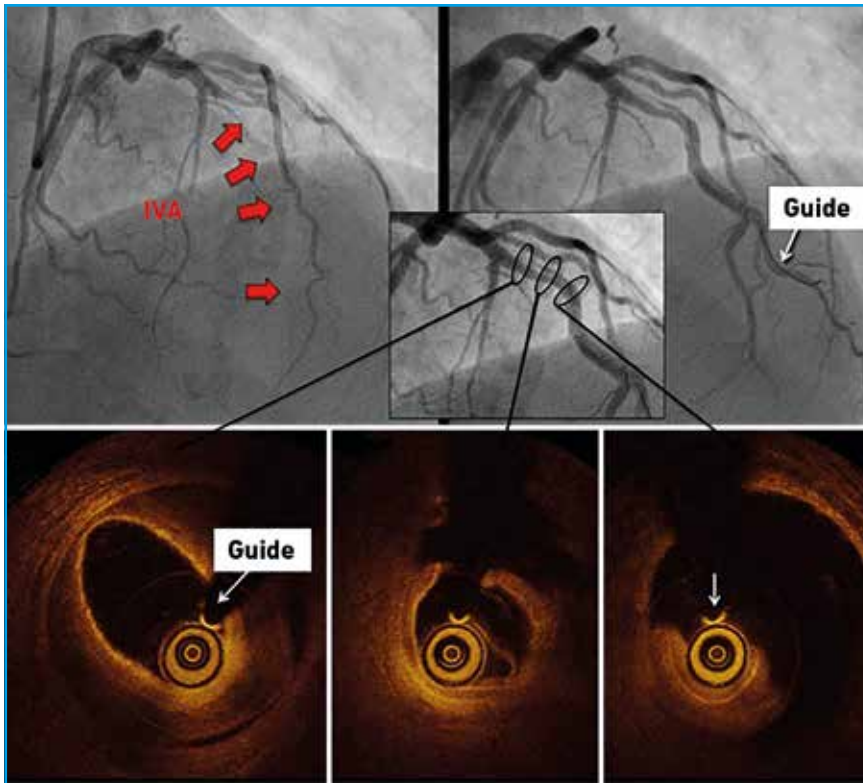


Fig. 1 : Dissection coronaire confirmée par imagerie endocoronaire (OCT) chez une patiente de 43 ans admise pour un infarctus avec sus-décalage ST antérieur.

sont dites “normales” dans 16 % des cas chez les hommes et 21 % chez les femmes (contre 2 % et 11 % respectivement chez des patients plus âgés) [14]. Il s’agit le plus souvent d’atteinte monotronculaire avec une atteinte préférentielle de l’interventriculaire antérieure. La présence de lésion tri-tronculaire est rapportée dans moins de 10 % des cas. L’atteinte du tronc commun est exceptionnelle. Enfin, il existe une présentation particulière (dissection coronaire) qui survient préférentiellement chez la femme jeune (âge moyen 43 ans) ayant ou non une maladie du tissu élastique [1]. Dans plus de la moitié des cas, la présentation est un IDM avec sus-décalage ST. L’imagerie endocoronaire (tomographie par cohérence optique, OCT) permet de confirmer le diagnostic (**fig. 1**). En France, un registre national (DISCO) coordonné par l’équipe de Clermont-Ferrand permettra d’en savoir davan-

tage sur cette forme particulière et les modalités de sa prise en charge.

■ Prise en charge

Il n’existe pas de prise en charge spécifique de l’IDM du sujet jeune. Cette population est toutefois sous-représentée dans les essais randomisés mais il n’y a pas de raison évidente pour que les résultats observés ne soient pas transposables dans cette population. L’angioplastie coronaire est le mode de revascularisation privilégié chez ces patients compte tenu du caractère peu diffus de la coronaropathie. Dans l’enquête FAST-MI 2015, chez les patients ≤ 45 ans admis pour un IDM avec sus-décalage ST, l’angioplastie primaire a été réalisée dans 76 % des cas, la thrombolyse dans 7 %. En cas de dissection coronaire, un traitement conservateur doit être privilégié (avec un contrôle coronarographique

à distance et, si possible, une imagerie endocoronaire).

Concernant les traitements médicamenteux, ces patients sont le plus souvent à bas risque hémorragique, ce qui permet l’utilisation des antithrombotiques les plus puissants sans trop d’appréhension. En revanche, certains traitements (béta-bloquant, IEC/ARA 2 notamment) sont parfois mal tolérés (hypotension, asthénie, impuissance...). Les posologies sont donc souvent minimales chez ces patients. Environ 80 % des patients (≤ 45 ans) sortent toutefois de l’hôpital avec le traitement recommandé (“BASIC”) dans l’enquête FAST-MI 2015.

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire est primordiale dans cette population et notamment l’arrêt du tabac qui est plus efficace que toutes les thérapeutiques médicamenteuses (anti-thrombotiques, hypolipémiants...) avec une réduction de la mortalité de l’ordre de 40 % (OR : 0,64 ; IC 95 % : 0,58-0,71) [7]. Ces patients doivent bénéficier d’un programme de réadaptation cardiovasculaire personnalisé afin qu’ils comprennent les enjeux thérapeutiques et que les traitements puissent être ajustés. Une prise en charge psychologique est souvent nécessaire chez ces patients (syndrome dépressif fréquent).

■ Pronostic

Le pronostic à court terme est le plus souvent très favorable chez ces jeunes patients. Les complications intra-hospitalières (saignements, récurrence d’infarctus, AVC, troubles du rythme...) sont rares. La mortalité intra-hospitalière est inférieure à 1 %. La mortalité à 6 mois est de l’ordre de 3 %. En revanche, le pronostic à long terme est beaucoup moins favorable. La mortalité à 7 ans est de l’ordre de 15 % et de 25-29 % à 15 ans [1, 9, 14]. L’insuffisance cardiaque, les troubles du rythme ventriculaire, les récurrences d’IDM sont les principaux facteurs associés à un risque de mortalité. La

Revue générale

fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≤ 45 % représente le facteur pronostique le plus sévère avec un risque de décès multiplié par 4,4 (OR : 4,4 ; IC 95 % : 1,6-12,4) [15]. L'évolution de la prise en charge de l'IDM au cours des 20 dernières années a toutefois permis une réduction de la mortalité dans cette population comme cela a été observé dans les autres classes d'âge.

Conclusion

L'incidence de l'IDM chez le sujet jeune n'est pas négligeable. Le tabagisme actif reste le facteur de risque majeur et justifie de poursuivre les campagnes de prévention. Le plus souvent, il s'agit d'IDM avec sus-décalage ST sans symptôme annonciateur. L'atteinte coronaire est peu diffuse. Il n'existe pas de spécificité concernant la prise en charge thérapeutique de ces patients lors de l'hospitalisation. Enfin, si le pronostic à court et moyen terme est excellent, ce n'est pas le cas à long terme, notamment en cas de dysfonction VG.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHAH N, KELLY AM, COX N *et al.* Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart Lung Circ*, 2016;25:955-960.
2. HOIT BD, GILPIN EA, HENNING H *et al.* Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation*, 1986;74:712-721.
3. MALMBERG K, BAVENHOLM P, HAMSTEN A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol*, 1994;24:592-599.
4. KANNEL WB, ABBOTT RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med*, 1984;311:1144-1447.
5. McMANUS DD, PIACENTINE SM, LESSARD D *et al.* Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients <55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2011;108:477-482.
6. MCGILL JR HC, McMAHAN CA, ZIESKE AW *et al.* Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*, 2000;102:374-379.
7. OLIVEIRA A, BARROS H, AZEVEDO A *et al.* Impact of risk factors for non-fatal acute myocardial infarction. *Eur J Epidemiol*, 2009;24:425-432.
8. NAVAS-NACHER EL, COLANGELO L, BEAM C *et al.* Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. *Ann Intern Med*, 2001;134:433-439.
9. BARBASH GI, WHITE HD, MODAN M *et al.* Acute myocardial infarction in the young—the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Strep-tokinase Mortality Trial. *Eur Heart J*, 1995;16:313-316.
10. PUYMIRAT E, SIMON T, STEG PG *et al.*; USIK USIC 2000 Investigators; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2012;308:998-1006.
11. GOLIASCH G, ORAVEC S, BLESSBERGER H *et al.* Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (≤ 40 years of age). *Eur J Clin Invest*, 2012;42:631-636.
12. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S *et al.*; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004;364:937-952.
13. EGIZIANO G, AKHTARI S, PILOTE L *et al.* Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*, 2013;30:e108-114.
14. ZIMMERMAN FH, CAMERON A, FISHER LD *et al.* Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol*, 1995;26:654-661.
15. FOURNIER JA, CABEZON S, CAYUELA A *et al.* Long-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤ 40 years of age. *Am J Cardiol*, 2004;94:989-992.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts (activités d'expertise, de conseil et de formation) avec Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, BMS, Bayer, Biotronik, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, Saint Jude Medical, Servier.

■ Revues générales

Conduite à tenir devant une cardiomyopathie hypertrophique découverte chez le sujet âgé

RÉSUMÉ : La découverte d'une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) chez un sujet âgé est finalement fréquente et nécessite une démarche diagnostique rigoureuse. Après avoir éliminé les causes fréquentes d'hypertrophie pariétale (hypertension artérielle et rétrécissement aortique), il convient de rechercher une CMH sarcomérique qui a un impact sur le pronostic et chez les apparentés. Le contexte clinique, l'ECG, l'échographie et, si nécessaire, l'IRM et la scintigraphie sont les outils indispensables pour mener à bien l'enquête étiologique. Chez un sujet âgé, il ne faut pas passer à côté d'une amylose AL ou TTR d'autant plus que des traitements spécifiques existent pour ces deux pathologies.



**A. COISNE¹, H. RIDON¹, F. PONTANA²,
D. MONTAIGNE¹**

¹ Service d'explorations fonctionnelles cardiovasculaires,
Centre des valvulopathies,
CHU de LILLE.

² Service d'imagerie cardiovasculaire,
CHU de LILLE.

■ Définition et épidémiologie

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est définie par une augmentation des épaisseurs pariétales non expliquée par des conditions de charge anormales [1]. Cette définition s'applique aux populations adultes et pédiatriques, sans à priori

sur l'étiologie ou la pathologie myocardique sous-jacente. Le diagnostic repose donc sur l'imagerie cardiovasculaire (**fig. 1**) et il est retenu en cas d'augmentation des épaisseurs pariétales ≥ 15 mm [2] sur au moins 1 segment myocardique, peu importe la technique d'imagerie utilisée (échocardiographie transthoracique



Fig. 1 : Coupe parasternale petit axe montrant une CMH sarcomérique asymétrique prédominant sur la paroi latérale.

Revue générale

[ETT], imagerie par résonnance magnétique [IRM] ou scanner cardiaque). Chez les apparentés au 1^{er} degré de patients porteurs d'une CMH, des épaisseurs pariétales ≥ 13 mm suggèrent le diagnostic. Cette mesure doit être réalisée sur une coupe parasternale petit axe en balayant le ventricule gauche de la base à l'apex (recommandation de classe I, niveau de preuve C) afin de ne pas manquer une CMH focale, notamment apicale, présente chez 15 % de la population (**fig. 1**) [3].

Selon les études et la région géographique, la prévalence de la CMH oscille entre 0,02 et 0,23 % chez les adultes et entre 0,3 et 0,5 % chez les enfants [4].

Étiologies chez le sujet âgé

La majorité des CMH (40 à 60 %) est représentée par les formes liées à des mutations génétiques codant pour les protéines du sarcomère (*beta-myosin heavy chain* [MYH7], *myosin-binding protein C* [MYBPC3], troponines I et T (TNNI3, TNNT2). Dans 5 à 10 % des cas, il s'agit d'une autre étiologie, qu'elle soit génétique ou non. Aucune étiologie n'est retrouvée dans 25 à 30 % des CMH (**fig. 2**).

Dans la population âgée sans histoire familiale de CMH, la distribution des gènes incriminés est très différente. Les mutations sur la chaîne lourde bêta de la myosine ne sont quasiment jamais retrouvées au contraire des mutations de la *myosin-binding protein C* et de la troponine I [5]. Par ailleurs, l'âge est un élément important de l'orientation étiologique. En effet, les troubles métaboliques et les syndromes dysmorphiques congénitaux sont beaucoup plus fréquents chez les nouveau-nés ou les enfants alors que l'amylose à transthyrétine (TTR) est une maladie généralement de l'homme de plus de 65 ans.

Chez le sujet âgé, les étiologies les plus fréquemment retrouvées sont donc la CMH sarcomérique, l'amylose ou les

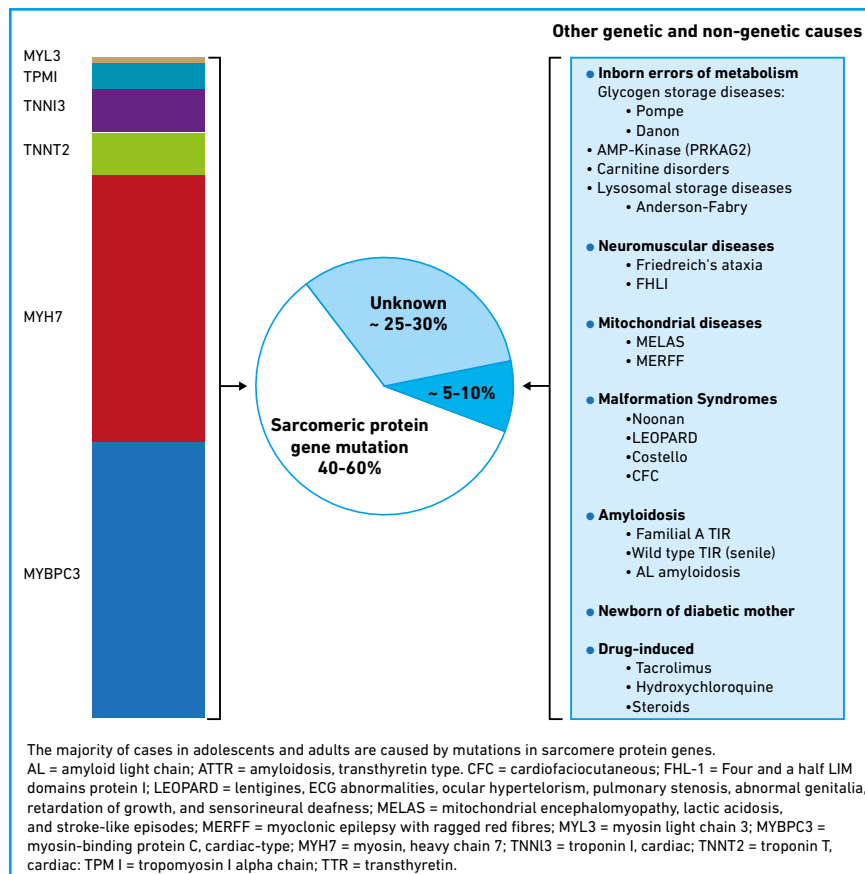


Fig. 2 : Étiologies des cardiomyopathies hypertrophiques (adapté de [1]).

maladies de surcharge. On retrouve également fréquemment une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) secondaire à un rétrécissement aortique (RAO) ou une hypertension artérielle (HTA), mais ces formes ne font pas partie de la définition propre des CMH.

Démarche diagnostique

1. Examen clinique et bilan biologique

La démarche diagnostique doit toujours commencer par un examen clinique approfondi avec réalisation d'un arbre généalogique. Par ailleurs, l'électrocardiogramme (ECG) est un élément clé afin d'éliminer une CMH puisqu'il est anormal dans la plupart des cas (94 %) en cas de CMH avérée, avec généralement un phénotype moins grave et moins de

complications cardiovasculaires en cas d'ECG normal [6].

Le bilan biologique de base doit comprendre une numération formule sanguine, une analyse de la fonction rénale et du ionogramme sanguin, un bilan hépatique et des NT-ProBNP. Les autres dosages biologiques plus spécifiques seront réalisés sur appel en fonction des signes cliniques et du bilan d'imagerie cardiovasculaire.

2. Échocardiographie transthoracique

Comme évoqué, l'ETT est l'examen clé pour diagnostiquer une CMH. Chez le sujet âgé, le profil en ETT est légèrement différent, avec des cavités cardiaques de plus petite taille, des épaisseurs pariétales généralement moins importantes (< 22 mm), des calcifications fréquentes

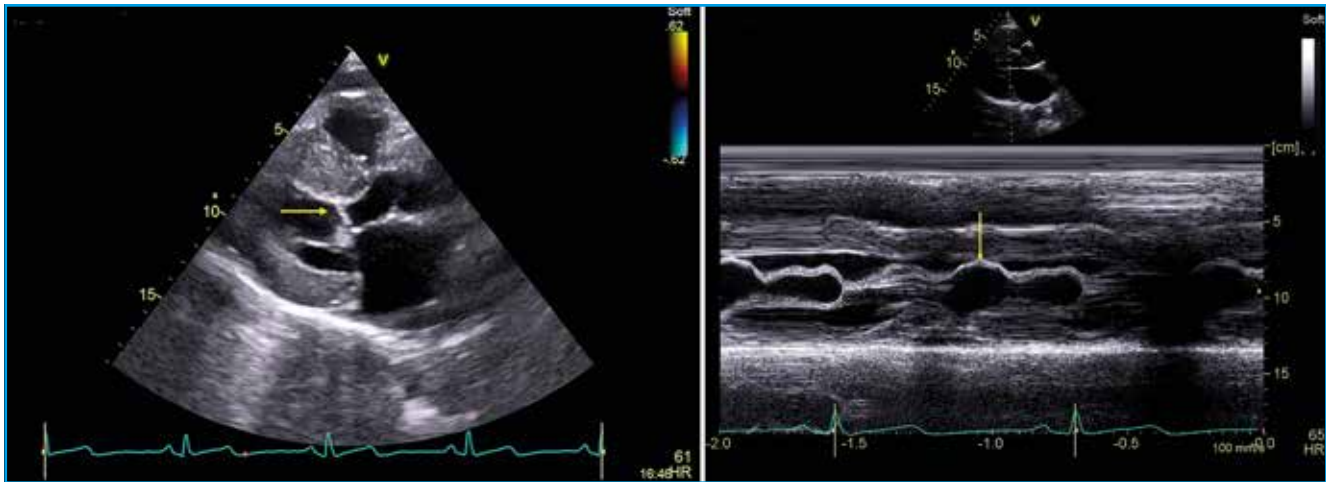


Fig. 3 : Systolic anterior motion (SAM) en 2D et en mode TM.

de l'anneau mitral dans sa partie inférieure. Par ailleurs, les anomalies de l'appareil valvulaire et sous-valvulaire à type de SAM (*systolic anterior motion*) (fig. 3) et les hypertrophies ventriculaires droites associées sont moins fréquentes chez le sujet âgé [7, 8].

Quoi qu'il en soit, le premier temps de l'évaluation échographique devra s'astreindre à éliminer une CMH sarcomérique qui aurait une implication forte avec dépistage génétique et *screening* des descendants. La CMH sarcomérique doit être évoquée en cas d'HVG asymétrique, d'anomalie des muscles papillaires (hypertrophie, fusion, déplacement ou muscle papillaire accessoire) présente dans 25 % des cas, d'anomalie valvulaire mitrale (augmentation de longueur, SAM) présente dans 50 % des cas, ou d'anomalie des cordages tendineux présente chez 1/4 des patients [9]. Si la présence d'un SAM est commune, il ne faut pas oublier qu'il n'est pas pathognomonique de CMH et qu'on peut le rencontrer en cas d'hypovolémie, de petit ventricule gauche, de plastie mitrale ou d'utilisation de drogues inotropes positives.

Par ailleurs, une obstruction sous-aortique ou intraventriculaire gauche doit être recherchée en Doppler continu avec un aspect typique (dit en lame de sabre) permettant de le différencier d'un flux

d'insuffisance mitrale. On parle de CMH obstructive (CMHO) en cas de gradient > 30 mmHg et on propose une prise en charge thérapeutique invasive en cas de gradient > 50 mmHg malgré un traitement médicamenteux bien conduit chez un patient toujours symptomatique. La recherche de CMHO commence toujours par une épreuve de Valsalva et éventuellement une ETT d'effort en cas de discordance avec les symptômes (absence de

gradient au repos chez un patient symptomatique) (fig. 4). Les dernières études montrent que l'analyse du gradient en post-effort immédiat semble être plus pertinente pour rechercher une obstruction [10]. À noter que 1/3 des patients ne sont pas obstructifs, 1/3 sont obstructifs au repos et 1/3 ont une obstruction dite "provoquée". Cette obstruction a un caractère dynamique, il ne faut donc pas hésiter à répéter l'examen en cas de doute.

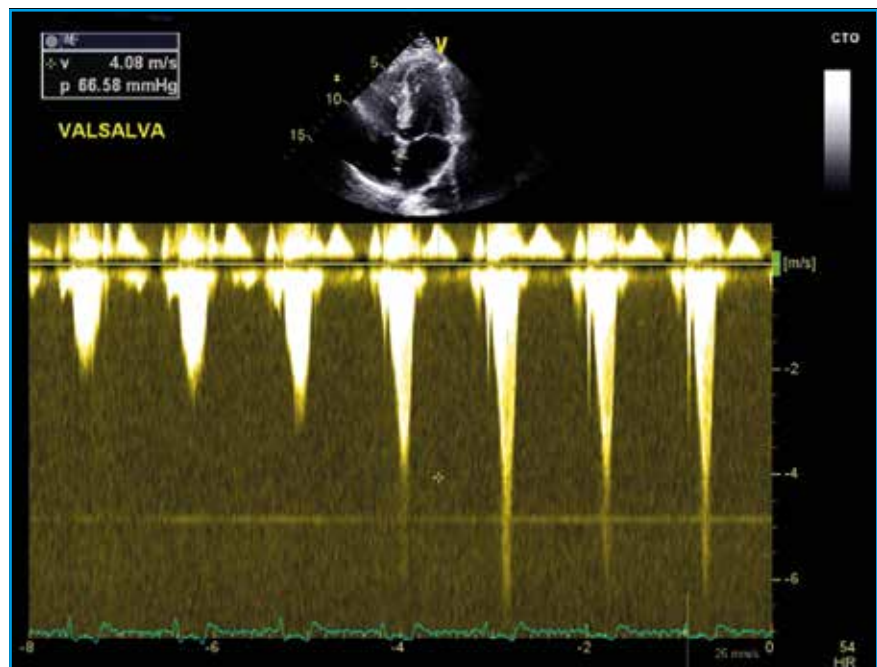


Fig. 4 : Obstruction intraventriculaire gauche provoquée par Valsalva.

Revue générale

Enfin, il convient de toujours analyser avec précision les paramètres de fonction systolique et diastolique. La dysfonction diastolique est fréquemment retrouvée chez le sujet âgé indemne de toute pathologie. Une altération du flux transmitral avec un profil restrictif ou pseudo-normal en Doppler pulsé devra donc faire rechercher une cardiopathie sous-jacente. Les CMH sarcomériques ont une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) longtemps normale, voire supra-normale. L'analyse de la déformation myocardique (*strain*) par *speckle tracking* est un nouvel outil qui semble intéressant dans la CMH (*fig. 5*). En effet, on peut observer une altération significative du *strain* segmentaire et global, en rapport avec de la fibrose myocardique ou des troubles de la microcirculation secondaires à l'hypertrophie ventriculaire.

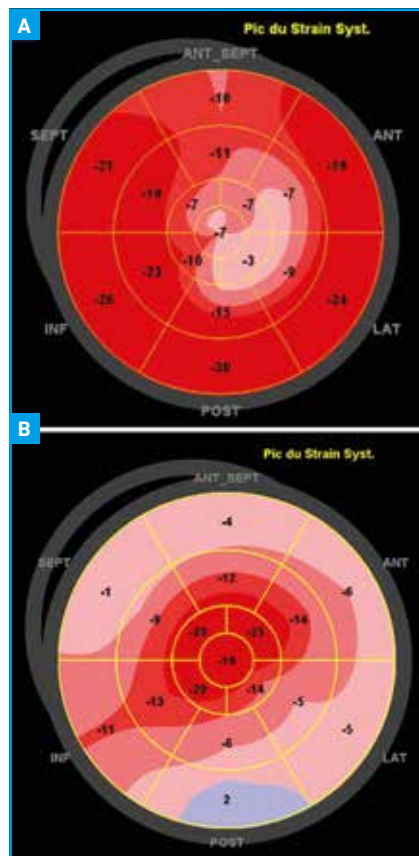


Fig. 5 : Strain longitudinal global d'une CMH sarcomérique apicale (A) et d'une amylose cardiaque (B) avec aspect évocateur de préservation de la déformation apicale.

3. IRM cardiaque

Une fois le diagnostic de CMH évoqué, une évaluation par IRM cardiaque dans un centre expérimenté semble être particulièrement intéressante pour mesurer les épaisseurs pariétales, analyser l'appareil valvulaire et confirmer le diagnostic de CMH (recommandation de classe I, niveau de preuve C) (*fig. 6*). Par ailleurs, les nouvelles techniques comme le T1-*mapping* permettent d'avoir une orientation diagnostique, avec des valeurs de T1 élevées en cas d'amylose ou, au contraire, des valeurs plutôt basses en cas de maladie de Fabry ou d'hémochromatose. Enfin, l'analyse

de plages de rehaussement tardif après injection de gadolinium permet d'apprécier l'étude de la fibrose myocardique dans la CMH sarcomérique. L'étendue de cette fibrose semble être associée à un risque de survenue d'événement cardiovasculaire et de mort subite même si ce critère n'est pas encore recommandé pour stratifier le risque rythmique [11].

4. Tests génétiques

Étant donné les différences de distribution des CMH sarcomériques, le rendement des tests génétiques est beaucoup plus faible chez les patients âgés sans histoire familiale de CMH, où les mutations

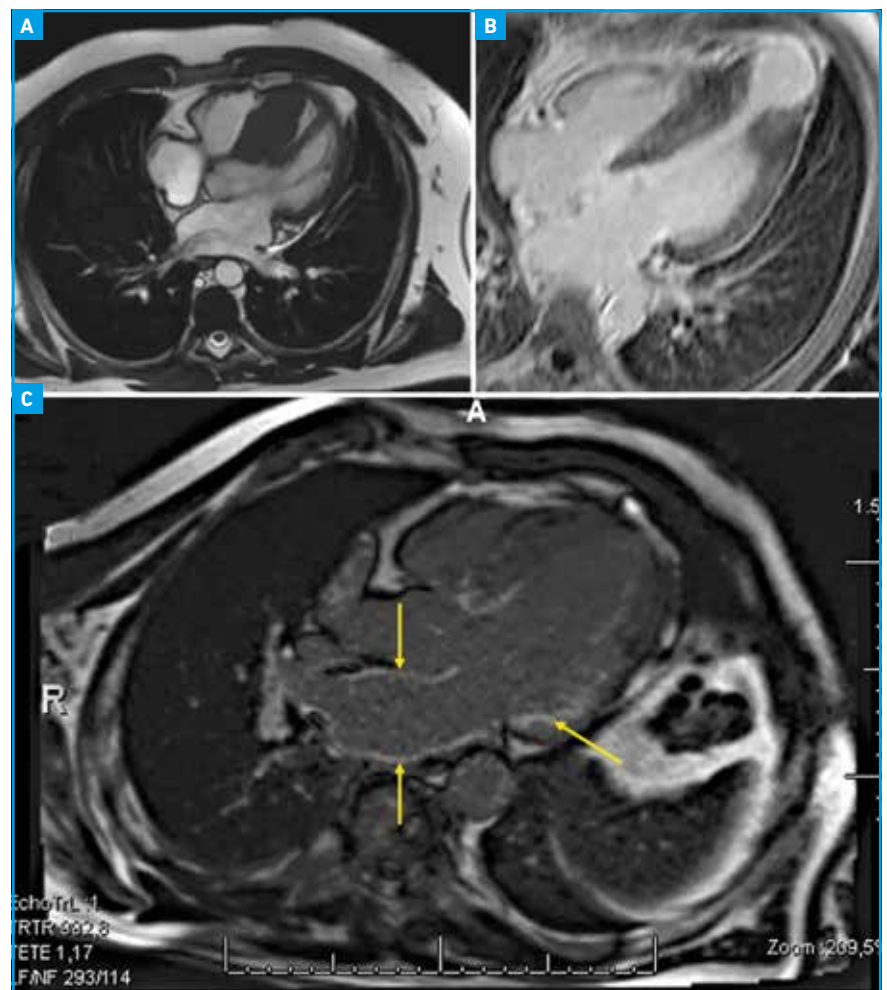


Fig. 6 : IRM cardiaque montrant une CMH antéroseptale avec SAM et anomalies des piliers (A), une CMH médio-ventriculaire avec un anévrysme apical associé (B) et une prise de contraste diffuse sous-endocardique d'une amylose cardiaque (C).

sont retrouvées uniquement dans 18 % des cas [12]. Ces tests sont par ailleurs réservés aux centres de compétence.

5. Cas particuliers

Le bourrelet sous-aortique peut se révéler un véritable piège chez le sujet âgé, notamment en cas d'hypertension artérielle associée. En cas d'épaisseur importante et d'autres signes d'appel tels qu'un ECG pathologique, des antécédents familiaux ou des anomalies de l'appareil sous-valvulaire mitral, un bilan d'imagerie plus approfondi peut s'avérer nécessaire.

Un autre cas particulier rencontré chez le sujet âgé est l'amylose cardiaque. Ce diagnostic doit être évoqué en cas d'hypertrophie concentrique, avec atteinte du ventricule droit et du septum interatrial, d'infiltration des feuillets valvulaires (mitral, aortique ou tricuspide) et d'épanchement péricardique associé (**fig. 7**). La fonction longitudinale est fréquemment altérée en dépit d'une FEVG subnormale. Un aspect évocateur en *strain* dit *apical sparing* avec préservation de la déformation apicale est souvent évoqué (**fig. 5B**), mais il est important de retenir que cet aspect n'est pas pathognomonique. Ne pas oublier également



Fig. 7 : Échocardiographie transthoracique d'une amylose cardiaque retrouvant une hypertrophie concentrique, une atteinte du ventricule droit, une infiltration des feuillets valvulaires et un épanchement péricardique.

d'analyser l'ECG qui sera microvolté dans toutes les dérivations.

Les dernières études, notamment chez les patients pris en charge pour un remplacement valvulaire aortique percutané [13], montrent une prévalence non négligeable (15 %) de patients porteurs d'une amylose sénile ou à TTR. Ce diagnostic doit être confirmé en IRM cardiaque (qui retrouve spécifiquement un

rehaussement tardif sous-endocardique diffus avec atteinte des oreillettes et des valves atrio-ventriculaires) (**fig. 6C**) et en scintigraphie osseuse au diphosphonate marqué au technétium retrouvant une fixation myocardique intense (**fig. 8**) [14]. Une preuve anatomopathologique est indispensable pour l'amylose AL et fortement en cas d'amylose à TTR si une initiation thérapeutique est envisagée.



Fig. 8 : Scintigraphie osseuse au diphosphonate marqué au technétium montrant une hyperfixation cardiaque intense évocatrice d'une amylose à TTR.

Revue générale

POINTS FORTS

- La CMH est définie par des épaisseurs pariétales ≥ 15 mm ou ≥ 13 mm chez les apparentés au 1^{er} degré.
- La démarche diagnostique passe par l'examen clinique, l'ECG, l'ETT et l'imagerie multimodale (IRM et scintigraphie) en cas de doute diagnostique.
- Il convient d'éliminer en 1^{re} intention une CMH sarcomérique avec spécificités chez les sujets âgés.
- Il faut savoir reconnaître une étiologie spécifique, moins fréquente dans cette population, mais nécessitant une prise en charge adaptée dans un centre référent.
- Il est essentiel de ne pas méconnaître l'amylose dans cette population.

6. Conduite à tenir

Une proposition de conduite à tenir chez le sujet âgé est présentée dans la **figure 9**.

>>> En cas de CMH confirmée, la conduite à tenir dépendra essentiellement de l'étiologie. Dans tous les cas,

il semble pertinent d'orienter le patient dans un centre de référence pour une prise en charge et un suivi adaptés.

>>> En cas de CMH sarcomérique, une stratification du risque rythmique est indispensable (<http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Les différents

items inclus dans le calcul du risque sont l'âge, les épaisseurs pariétales, le diamètre de l'oreillette gauche, le gradient maximal d'obstruction intraventriculaire gauche, l'histoire familiale de mort subite, des tachycardies ventriculaires non soutenues ou une syncope inexpliquée. Il conviendra également de proposer des tests génétiques, un dépistage familial, un traitement par bêtabloquants ou une prise en charge invasive en cas d'obstruction sévère symptomatique malgré un traitement médicamenteux bien conduit.

>>> En cas de suspicion d'amylose, il convient dans un premier temps d'éliminer en urgence une amylose à chaînes légères (AL) par le bilan biologique (électrophorèse des protéines sériques, dosage sanguin des chaînes légères, protéinurie de Bence-Jones) qui nécessitera une prise en charge adaptée dans un service d'hématologie.

>>> Pour les cas d'amylose à TTR, une étude au cas par cas est nécessaire pour

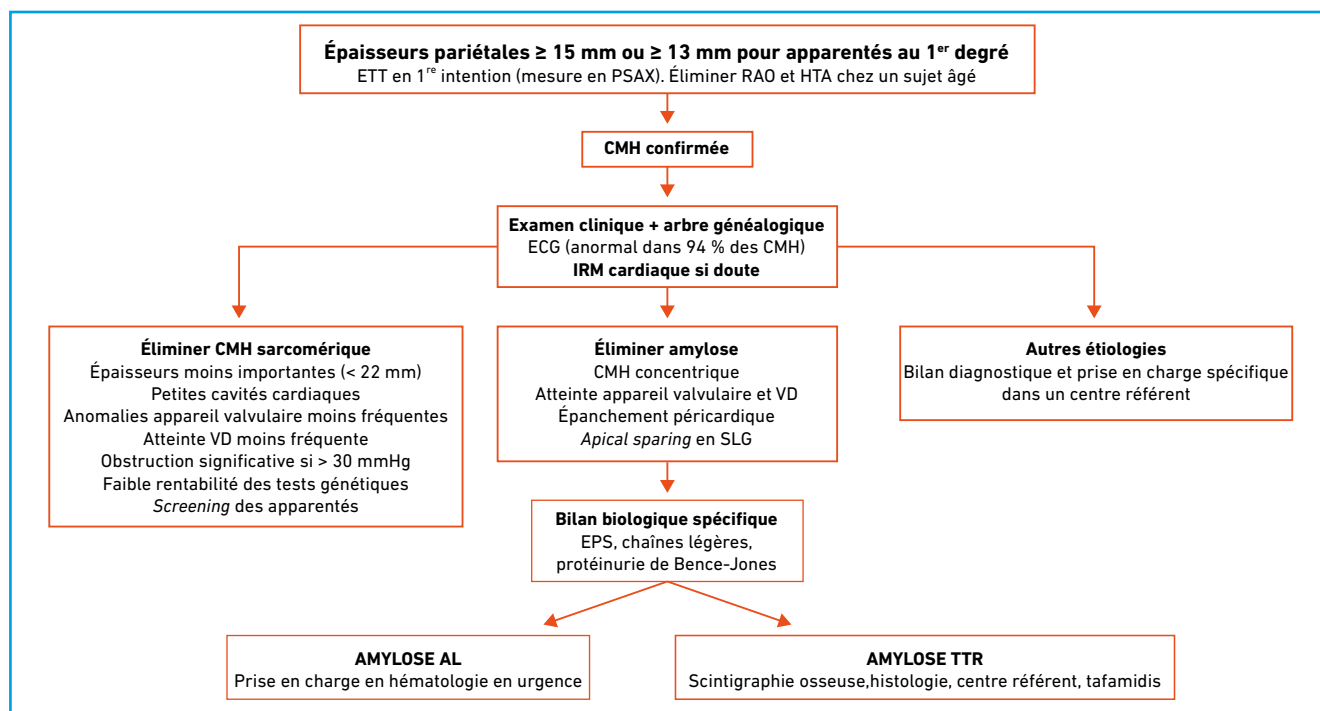


Fig. 9 : Conduite à tenir devant une CMH chez le sujet âgé.

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Savoir analyser un article scientifique évaluant une méthode d'enseignement par simulation



T. PEZEL

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



A. BERNARD

Service de Cardiologie, CHU de TOURS ;
Centre Régional d'Enseignement
par la Simulation en Santé (CRESIS),
Université de TOURS ;
Présidente de la Commission
d'Enseignement par Simulation (COMSI)
de la SFC.

Ces dernières années, la formation des étudiants en médecine est en pleine mutation, avec une place croissante de l'enseignement par simulation. En effet, la simulation est récemment devenue une obligation légale dans l'évaluation des étudiants en médecine de 2^e cycle (loi Santé 2022) [1]. Cet enseignement par simulation repose notamment sur différents types d'innovations techniques (simulateurs patients haute-technicité, simulateurs procéduraux pour les gestes invasifs, réalité virtuelle augmentée, *serious games*...) avec un seul objectif : former l'apprenant en toute sécurité avant qu'il réalise un geste plus ou moins invasif sur le patient ou qu'il soit confronté à une situation clinique critique. Le grand adage de l'enseignement par simulation est : *"Jamais la première fois sur le patient !"* [2]

Cependant, comme tout processus de formation, il est indispensable d'en avoir une évaluation robuste et scientifique grâce à des études dédiées. Nous vous proposons ainsi d'aborder ensemble les grands principes méthodologiques de ces études bien particulières, qui sont en train de façonner le mode de formation des médecins de demain.

Analyse des objectifs de la recherche en simulation

1. Quels sont les objectifs de recherche de ces études ?

L'une des étapes fondamentales de tout programme de formation est la constitution d'**objectifs pédagogiques** clairement énoncés. De façon analogue, lors de la constitution d'un projet de recherche évaluant ce type de programme de formation, les **objectifs de**

la recherche et la méthodologie correspondante doivent être précisés par les auteurs dans l'article.

Ainsi, la conférence de consensus sur la recherche en simulation de la Society for Simulation in Healthcare (SSH) [3] a identifié 10 objectifs majeurs de recherche en simulation, dont les principaux évalués en cardiologie sont :
– évaluation pour l'apprentissage des **compétences procédurales** : gestes techniques (coronarographie,

Évaluation de la privation de sommeil sur les compétences non techniques, comme le "travail d'équipe, la connaissance de la situation et la prise de décision". Les auteurs ont développé un scénario de simulation de gestion de crise d'une réanimation à l'aide d'un mannequin haute-fidélité :

- 10 participants ont entrepris le scénario après une nuit courte (quart de nuit);
- 10 après une nuit de repos pleine.

Deux opérateurs en aveugle ont évalué la performance des participants à l'aide d'un outil de notation validé. Le score des compétences non techniques était significativement plus bas pour les anesthésistes privés de sommeil. En particulier, les scores de travail en équipe étaient nettement inférieurs.

→ Ces résultats sont importants car plusieurs données suggèrent que les compétences non techniques joueraient un **rôle clé pour éviter certains événements indésirables graves hospitaliers**.

Encadré 1 : Étude randomisée de simulation évaluant l'impact de la privation de sommeil sur la performance des anesthésistes [4].

échocardiographie transœsophagienne [ETO], ponction transseptale...), aptitudes psychomotrices...;

– évaluation de la **formation en équipe** : développement des compétences d'équipe (communication);

– étude des facteurs influençant les **performances humaines** : identification des facteurs modifiant les performances individuelles ou en équipe (voir un exemple d'étude correspondant dans l'**encadré 1**);

– étude des processus d'apprentissage liés au **débriefing au cours des séances de simulation haute-fidélité**.

2. Comprendre l'enjeu des 4 niveaux d'évaluation en recherche pédagogique

Une fois que les objectifs de la recherche sont clairement énoncés, il est important d'identifier ce que l'on souhaite évaluer dans notre étude pour répondre à ces objectifs : cela correspond **aux niveaux d'évaluation selon le modèle de Kirkpatrick** [5]. En effet, lorsque l'on analyse une étude de recherche en simulation, il est primordial d'identifier le ou les niveaux d'évaluation étudiés (**fig. 1**) :

- 1^{er} niveau : on évalue la satisfaction des étudiants (premier niveau toujours évalué dans les études car à la base de la pédagogie, mais non suffisant);
- 2^e niveau : connaissances et compétences acquises;
- 3^e niveau : modification des comportements;
- 4^e niveau (le "graal" de la recherche en simulation) : démontrer le bénéfice cli-

nique sur la prise en charge des patients (diminution de la morbi-mortalité...).

Il est intéressant de noter que l'essentiel des études en simulation proposées aujourd'hui évalue les niveaux 1 et 2, tandis que les études évaluant les niveaux 3 et 4, plus complexes à mettre en œuvre, sont rares.

3. Quels sont les critères de jugement utilisés pour ces études ?

Lorsque les objectifs de la recherche et les niveaux d'évaluation étudiés sont

bien déterminés, les auteurs de l'article doivent enfin choisir les critères de jugement utilisés, autrement dit les paramètres concrets mesurant les niveaux d'évaluation de l'étude.

Les principaux critères de jugement en simulation sont :

- **questionnaire et échelles validés** [6] pour quantifier la satisfaction et la gestion du stress de l'apprenant;
- **tests de connaissances avant/après** sous la forme de QCM par exemple;
- **évaluation des compétences par mise en situation sur un scénario** avec grille d'évaluation par des experts;
- **critères de qualité de la réalisation d'une procédure** : temps de réalisation du geste, échelles validées de qualité d'exécution du geste;
- **critères durs d'impact sur la pratique** : réduction de la mortalité ou des complications dans un service suivant un programme de formation.

Par ailleurs, l'évaluation de l'acquisition des connaissances et compétences enseignées doit intervenir 3 à 6 mois

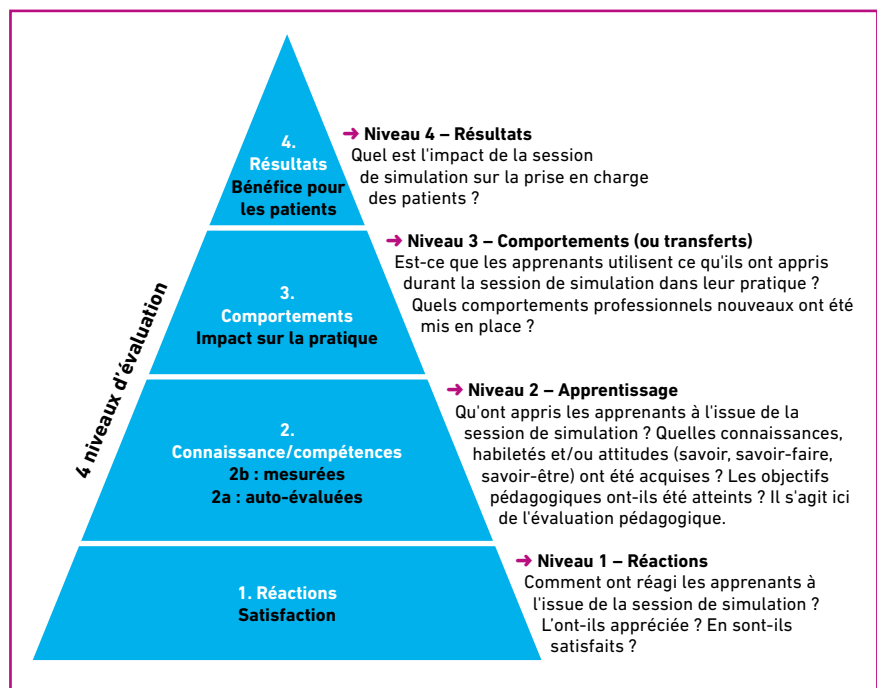


Fig. 1 : Les 4 niveaux d'évaluation de la recherche en simulation selon le modèle de Kirkpatrick [2, 5].

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

après la fin du programme éducatif afin de vérifier ce que l'étudiant a retenu à long terme de ces séances : on parle de "réten-tion tardive".

Enfin, il est bien évidemment possible de **combiner une évaluation théorique et sur patient**. Prenons, par exemple, une étude montrant l'intérêt d'un programme d'auto-formation en échocardiographie transthoracique (ETT) avec simulateurs chez des étudiants par une évaluation finale sur patients (acquisition chronométrée et qualité d'image notée de 1 à 5), suivie d'une série d'interprétations de cas cliniques à partir de boucles vidéo [7].

Analyse de la méthodologie de l'étude

1. Évaluation sur mannequins de simulation ou sur patient ?

Prenons l'exemple d'une étude évaluant l'apport en termes de connaissances et de compétences d'un programme de simulation sur mannequin d'ETO dans un groupe d'étudiants, par rapport à un groupe suivant un enseignement traditionnel [8]. La question cruciale est alors de déterminer **comment les investigateurs vont évaluer cette potentielle différence de "connaissances et compétences"** entre les deux groupes.

Il existe en pratique 2 grands modes d'évaluation du critère de jugement :

- évaluation sur **mannequin de simulation** (ex : mannequins de simulation d'ETO permettant d'évaluer "connaissances et compétences") ;
- évaluation **directement sur un patient** dans les conditions de la vraie vie (ex : ETO chez un "vrai" patient indiqué dans le cadre du soin courant) permettant d'évaluer "connaissances, compétences et comportement".

Lors de l'évaluation sur mannequin de simulation, différents types de données

peuvent être collectés comme la **durée de réalisation** du geste technique ou la **qualité de réalisation** évaluée par le formateur selon une grille standardisée. De plus, certains mannequins haute-fidélité peuvent directement collecter des données, comme par exemple le niveau de compression thoracique lors du massage cardiaque ou encore le suivi des mouvements d'un simulateur de laparoscopie pour évaluer la dextérité de l'étudiant... L'avantage d'une évaluation sur mannequin est d'offrir une mesure standardisée et homogène d'un étudiant à l'autre, à l'inverse d'une évaluation sur patient qui sera par définition toujours différente puisque le patient diffère à chaque fois : on dit que **l'évaluation sur mannequin diminue le risque de biais de classement**.

2. Étude systématiquement contrôlée ?

Il existe de nombreuses études en simulation pour lesquelles l'étudiant évalué se compare à lui-même, à travers une évaluation avant et après le programme de simulation. En effet, on peut alors montrer l'existence d'une courbe d'apprentissage significative. Cependant, ce type d'étude pré/post non contrôlée expose l'évaluation à de nombreux facteurs de confusion difficiles à contrôler. C'est pourquoi il est recommandé de proposer un **groupe contrôle** d'étudiants n'ayant pas accès à la simulation afin de s'assurer que la seule intervention qui diffère entre les deux groupes est bien le programme de simulation.

3. Études randomisées ou observationnelles ?

Comme pour toute étude interventionnelle, les études randomisées de simulation donnent des résultats plus robustes que les études observationnelles. Cela permet en effet de **contrôler les potentiels facteurs de confusion**, fréquents dans ce type d'étude, tels que la différence initiale de niveau entre les étudiants, la différence de matériel de simulation, des différences de qualité pédagogique d'un enseignant à l'autre...

De plus, il est possible de prévoir une **randomisation par centre** (dite en cluster), autrement dit tous les étudiants d'un même centre reçoivent soit l'enseignement par simulation, soit l'enseignement traditionnel. Cet outil méthodologique permet de **limiter le risque de contamination entre les bras** correspondant au fait que les étudiants du bras simulation racontent et partagent leur expérience en simulation avec leurs collègues du groupe contrôle [9].

4. Études dans un "centre de simulation" ou "in situ" ?

Les programmes de simulation évalués peuvent avoir lieu au sein de centres de simulation dédiés ou *in situ*, c'est-à-dire au sein d'une unité de soins de l'hôpital au plus près du contexte clinique réel. Ainsi, on peut imaginer la réalisation d'une étude sur scénario évaluant la gestion de l'arrêt cardiaque, soit autour d'un simulateur de haute technicité dans la salle de simulation d'un centre, soit autour du même simulateur mais cette fois-ci installé dans l'une des chambres d'un service de soins intensifs.

Les **simulations in situ**, dans l'environnement de travail habituel de l'apprenant, présentent de nombreux avantages en permettant d'identifier des dysfonctionnements logistiques et/ou de gestion humaine, notamment à l'aide de séances de simulation inopinées organisées sur le temps de travail [10]. Cette méthode favorise le développement des compétences d'équipe puisqu'il est plus facile de faire une séance pluri-professionnelle sur son lieu de travail habituel.

De plus, il s'agit d'études puissantes pour **évaluer l'impact clinique d'un programme de simulation** sur tout un service en termes de critères de jugement cliniques "durs" [11], c'est-à-dire le bénéfice pour le patient d'un tel mode de formation. On peut citer l'exemple de l'arrêt cardiaque, avec une étude ayant montré l'intérêt de séances de simulation par rapport à une formation

traditionnelle dans un centre, avec une augmentation de la survie après arrêts cardiaques dans les centres ayant suivi le programme de simulation [12].

Cependant, la simulation *in situ* peut s'avérer compliquée à mettre en place sur le plan logistique, car elle mobilise une chambre de patient avec du matériel technique et vidéo mobile supplémentaire et interfère avec les soins courants des autres patients du service en sollicitant le personnel. C'est pourquoi il est recommandé de prévoir des effectifs renforcés dans ce type de protocole.

5. Le caractère multicentrique de l'étude est-il vraiment important ?

Oui ! Comme nous venons de l'évoquer ensemble, la recherche en simulation n'est pas simple et il est fréquent que les études réalisées soient d'abord monocentriques, offrant l'expérience d'un seul centre. Ces études sont importantes, car elles permettent de faire avancer les protocoles d'enseignement et ont donné les premiers éléments de preuve sur la simulation. Cependant, l'enjeu de cette recherche est bien de **faire valider un programme d'enseignement à l'échelle nationale voire européenne**. Il est donc indispensable d'avoir des études multicentriques permettant de **s'affranchir du biais de sélection "effet centre"** correspondant ici à l'expertise et à la qualité

pédagogique des enseignants, variables d'un centre à l'autre.

Conclusion

Le développement de l'enseignement par simulation est aujourd'hui une **véritable nécessité pour l'avenir de notre profession**. Mais comme nous venons de le voir, la recherche en simulation est complexe et soulève de nombreux défis tant sur le plan logistique et humain que technique. Les études multicentriques offrent probablement le mode de validation le plus fort de ce type d'enseignement et soulignent donc l'importance pour notre communauté cardiologique de **travailler ensemble pour une mise en commun de nos ressources et nos savoir-faire**.

BIBLIOGRAPHIE

1. www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-cedu/l15b1762_rapport-avis.pdf
2. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/guide_bonnes_pratiques_simulation_sante_guide.pdf
3. DIECKMANN P, PHERO JC, ISSENBERG SB *et al*. The first research consensus summit of the Society for Simulation in Healthcare: conduction and a synthesis of the results. *Simul Healthc*, 2011;6:S1-S9.
4. NEUSCHWANDER A, JOB A, YOUNES A *et al*. Impact of sleep deprivation on anaesthesia residents' non-technical skills: a pilot simulation-based prospective randomized trial. *Br J Anaesth*, 2017;119:125-131.
5. KIRKPATRICK DL, KIRKPATRICK JD. *Evaluating training programs: the four levels*. San Francisco: Berrett-Koehler Publishers; 2006.
6. GIRZADAS DV, DELIS S, BOSE S *et al*. Measures of stress and learning seem to be equally affected among all roles in a simulation scenario. *Simul Healthc*, 2009;4:149-154.
7. BERNARD A, CHEMALY P, DION F *et al*. Evaluation of the efficacy of a self-training programme in focus cardiac ultrasound with simulator. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019;112:576-584.
8. GOSAI J, PURVA M, GUNN J. Simulation in cardiology: state of the art. *Eur Heart J*, 2015;36:777-783.
9. PEZEL T. *Réussite à la LCA en français-anglais, 4^e édition*. Estem/Vuibert. 2018.
10. LAMÉ G, DIXON-WOODS M. Using clinical simulation to study how to improve quality and safety in healthcare. *BMJ Simul Technol Enhanc Learn*, 2020;6:87-94.
11. GOLDSSTEIN D, KRENSKY C, DOSHI S *et al*. In situ simulation and its effects on patient outcomes: a systematic review. *BMJ Simul Technol Enhanc Learn*, 2020;6:3-9.
12. MUNDELL WC, KENNEDY CC, SZOSTEK JH *et al*. Simulation technology for resuscitation training: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 2013;84:1174-1183.

RESITUNE®
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Le petit cœur à prendre !

Comprimé d'aspirine gastro-résistant en forme de cœur
disponible en 2 dosages : en 75 et 100 mg⁽¹⁾

75 mg



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

100 mg



INDICATIONS CHEZ L'ADULTE⁽¹⁾ :

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

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE⁽²⁾ :

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

Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.

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

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



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

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code : ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

