



Billet du mois de F. Diévert

Insuffisant cardiaque diabétique : des espoirs ?

Triple thérapie antithrombotique : pour qui et pour quelle durée ?

**Que faire en cas d'insuffisance mitrale associée
à un rétrécissement aortique ?**

Gestion des arythmies maternelles pendant la grossesse

Dysfonction VG post-infarctus



COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Oudry

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0127 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2023

Sommaire

Mai 2023

n° 382



BILLET DU MOIS

- 3 Les limites de la raison**
Épisode 4 D : Sortir du cadre : l'exemple de l'urgence hypertensive
F. Diévert

REVUES GÉNÉRALES

- 7 Insuffisant cardiaque diabétique : des espoirs ?**
M. Galinier, P. Fournier, S. Cazalbou, R. Itier, E. Cariou, C. Delmas, C. Biendel-Picquet, O. Lairez, J. Roncalli
- 19 Triple thérapie antithrombotique : pour qui et pour quelle durée ?**
F. Leclercq
- 26 Que faire en cas d'insuffisance mitrale associée à un rétrécissement aortique ?**
A. Bernard

- 31 Gestion des arythmies maternelles pendant la grossesse**

N. Combes, S. Combes, M. Ratsimandresy, R. Ly, A. Maltret

- 37 Dysfonction VG post-infarctus**
V. Dupasquier, F. Roubille

Un bulletin d'abonnement est en page 43.

Image de couverture :

©MattL_Images@shutterstock.com

■ Billet du mois

Les limites de la raison

Épisode 4 D: Sortir du cadre: l'exemple de l'urgence hypertensive

“Une chose qui convainc n'est pas vraie pour autant. Elle est seulement convaincante.”

~ F. Nietzsche, *La Volonté de puissance*.



F. DIÉVERT
Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Un éditorial intitulé “Est-il temps de retirer le diagnostic d'urgence hypertensive ?” paru en 2023 dans le *Journal of the American Heart Association* offre l'occasion d'étendre cette série sur les limites de la raison à la réflexion concernant un cadre de pensée. Dans cet éditorial, allant à rebours des recommandations et de la pratique, ses quatre auteurs brésiliens remettent en cause le concept d'urgence hypertensive car il apparaît clairement qu'il n'est pas validé par des preuves. Ces auteurs invitent ainsi à réfléchir hors du cadre admis. Leur éditorial comporte plusieurs réflexions utiles pour la pratique qui serviront de guide à ce billet montrant qu'il est justifié de raisonner hors d'un cadre convenu. En d'autres termes que toute pratique justifie d'être analysée quant à ses fondements.

Qui n'a pas pris en charge un patient traité pour une hypertension artérielle (HTA) depuis plusieurs années et pour lequel le traitement avait débuté lors de la constatation d'une pression artérielle à 170/95 mmHg concomitamment à une épistaxis ou une hémorragie sous-conjonctivale ? Dans nombre de ces situations, le patient qui de fait n'était pas hypertendu est observant car il craint que l'arrêt du traitement ne soit de nouveau associé à une épistaxis ou une hémorragie sous-conjonctivale. Cet exemple est caricatural et n'est pas rare. Il illustre l'inversion de la relation causale entre événement clinique mineur et élévation tensionnelle. Ce que l'on qualifie traditionnellement d'urgence hypertensive relève-t-il du même raisonnement, c'est-à-dire d'une inversion causale ? Il n'est pas possible de l'affirmer mais hautement souhaitable de l'envisager.

■ Nosologie

Une élévation de la pression artérielle au-delà d'une certaine valeur peut recouvrir de nombreuses situations cliniques donnant lieu à diverses désignations : urgence hypertensive, crise hypertensive, poussée tensionnelle, élévation tensionnelle, hypertension artérielle résistante... Pour la petite histoire (qui illustre ce que l'on appelle le problème des faux-amis), les Anglo-Saxons différencient “*hypertensive emergencies*” de “*hypertensive urgencies*”, les premières étant ce que l'on qualifie d'urgences en France, les secondes ce que l'on qualifie de poussées tensionnelles et non pas d'urgences. L'inconvénient est cependant d'associer une situation clinique d'élévation tensionnelle au terme “*urgency*”.

I Billet du mois

Quoi qu'il en soit, l'élévation de la pression artérielle au-delà d'une certaine valeur n'est pas spécifique d'un diagnostic mais peut rendre compte de nombreuses situations cliniques. Ainsi, un patient ayant une HTA ancienne et résistante peut tout à fait être strictement asymptomatique avec des chiffres tensionnels à 190-110 mmHg alors que ces chiffres peuvent être un des marqueurs d'une éclampsie chez une femme enceinte ou d'une encéphalopathie dite hypertensive dans certains cas, alors associée à des vomissements, une insuffisance rénale...

Il est classiquement admis qu'en matière d'élévation des chiffres tensionnels, ce qui permet de distinguer l'urgence relative, voire l'absence d'urgence, de l'urgence absolue n'est pas la valeur de la pression artérielle, qui même élevée peut ne pas représenter de menace à court terme, mais l'association d'une augmentation brutale de la pression artérielle à des signes de souffrance viscérale aiguë. Il est donc communément enseigné que ce qui va permettre de définir l'urgence hypertensive est à la fois une élévation nette de la pression artérielle et l'existence concomitante d'un AVC, ou d'une insuffisance cardiaque congestive, ou d'un syndrome coronaire aigu, ou d'une dissection aortique, ou d'une encéphalopathie hypertensive, ou d'une éclampsie, ou d'une néphroangiosclérose maligne ou la présence d'un œdème papillaire et d'hémorragies et exsudats rétinien.

Des conduites à tenir spécifiques existent pour certaines de ces conditions et il peut par exemple être recommandé de diminuer la pression artérielle dans un délai donné (1 heure, 6 heures, 24 heures), d'atteindre une valeur cible et d'utiliser tel type de traitement. L'exemple type est celui de la dissection aortique pour laquelle il est recommandé d'atteindre dans l'heure de la prise en charge une pression artérielle systolique entre 100 et 120 mmHg avec un bêtabloquant par voie injectable et notamment avec le labétalol. À lire cette recommandation

précise et moult fois produite, on pourrait donc penser qu'elle repose sur un niveau de preuve élevé.

Pour revenir au problème nosologique, ce qui définit donc l'urgence hypertensive, c'est la nécessité de proposer un traitement permettant de diminuer la pression artérielle rapidement : la "maladie" est donc définie par ce qu'elle implique. C'est la logique contenue dans les deux termes la définissant, "urgence" et "hypertensive", laissant penser qu'il y a un bénéfice clinique net à diminuer rapidement la pression artérielle dans les situations cliniques recouvertes par cette expression.

■ Pourquoi?

On pourrait penser que l'enseignement, la pratique et les recommandations concernant l'urgence hypertensive, relativement unanimes, reposent sur des preuves fournies par des essais thérapeutiques contrôlés. Mais, de fait, il n'en est rien. Ces recommandations reposent sur des consensus établis à partir de raisonnements logiques mais faillibles. Trois bases de ces raisonnements avec leurs éventuelles limites seront citées dans les lignes qui suivent.

>>> Une première base est qu'il a été démontré qu'il existe une relation linéaire entre l'élévation – chronique – des chiffres tensionnels et le risque de survenue de plusieurs des maladies citées. Plus encore, il a été démontré que la diminution chronique des chiffres tensionnels permet de diminuer le risque de survenue de plusieurs de ces maladies, ce qui a permis d'aboutir au concept d'hypertension artérielle et de faire de la pression artérielle un réel facteur de risque cardiovasculaire et pas seulement un marqueur du risque cardiovasculaire. De ce fait, il y a une association psychologique intuitive entre la survenue aiguë d'une de ces maladies et le fait que la pression artérielle est concomitamment élevée chez certains patients.

Cependant, il n'a jamais été démontré que cette corrélation entre chiffres tensionnels élevés, voire très élevés, et survenue d'une complication aiguë est une relation causale directe. Comme il est dit, ce qui a été démontré c'est la notion de facteur de risque : une élévation chronique persistante de la pression artérielle est associée à un risque plus important de diverses maladies. Plus encore, s'il a été démontré que l'abaissement chronique des chiffres tensionnels diminue le risque de diverses maladies, il n'a pas été démontré que l'abaissement des chiffres tensionnels lors de la survenue aiguë d'une de ces maladies en améliore le pronostic. Il n'est donc pas permis d'extrapoler les données établies par l'épidémiologie d'observation et d'intervention à la pratique de la prise en charge d'une situation aiguë.

>>> La deuxième base est que des données historiques ont suggéré qu'en cas de crise hypertensive aiguë avec souffrance viscérale, l'abaissement de la pression artérielle était associé à un meilleur pronostic. Mais ces données anciennes ne relèvent pas d'un haut niveau de preuve, ont probablement mélangé plusieurs situations cliniques, voire diverses interventions thérapeutiques, ne reposent pas sur le traitement en urgence et n'ont jamais été reproduites ou évaluées selon les règles aujourd'hui définies de l'essai thérapeutique contrôlé. Ces données ne devraient pas pouvoir servir à fonder une pratique en 2023.

>>> La troisième base est que, pour beaucoup, il ne fait nul doute que l'élévation de la pression artérielle – même si elle n'est éventuellement pas le facteur directement causal de la maladie aiguë constatée – contribue à son aggravation, notamment concernant la dissection aortique, voire l'AVC, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, etc. De ce fait, pour beaucoup, il doit toujours y avoir un bénéfice à diminuer la pression artérielle dans ces diverses situations cliniques. Plus encore, pour certains, la logique est tellement forte pour envisager

ger un tel bénéfice qu'il n'est pas nécessaire de le prouver.

■ Ces bases sont-elles solides ?

On l'aura compris, le problème est simple : aucun essai thérapeutique contrôlé n'a démontré que dans toutes les situations considérées comme "urgences hypertensives" la mise en route rapide d'un traitement permettant de diminuer la pression artérielle améliore réellement le pronostic à court terme du patient pris en charge. Aucun essai n'a évalué ou n'a permis de conclure à l'existence d'un délai adapté de mise en route du traitement, à la valeur cible de pression artérielle à atteindre dans ces situations cliniques, indiquant donc quelle doit être la bonne conduite thérapeutique.

Plusieurs exemples indiquent par ailleurs qu'il est possible que l'abaissement rapide de la pression artérielle dans des situations d'urgence n'a pas de bénéfice clinique, voire est délétère :

- dans certaines situations cliniques, l'abaissement rapide et intense de la pression artérielle, notamment au moyen de la nifédipine, a été associé à la survenue d'un infarctus du myocarde : il n'est donc probablement pas toujours adapté de diminuer rapidement et intensément la pression artérielle ;

- les dérivés nitrés permettent de diminuer la pression artérielle mais, lorsqu'ils ont été évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés contre placebo, ils n'ont pas amélioré le pronostic de patients pris en charge pour un infarctus du myocarde ;

- au terme de plusieurs essais thérapeutiques, on ne sait toujours pas s'il est bénéfique de diminuer la pression artérielle en phase aiguë d'accident vasculaire cérébral...

Enfin, rappelons un modèle analogue : en situation critique, comme dans l'infarctus du myocarde, l'élévation de la glycémie est associée à un mauvais pronostic. Des essais thérapeutiques de

faible ampleur, en particulier l'étude DIGAMI 1, ont eu tendance à démontrer que l'abaissement de la glycémie dans des valeurs dites normales lors d'un événement aigu, notamment un infarctus du myocarde, permettait d'améliorer le pronostic. Mais en 2009, l'étude NICE-SUGAR, le plus grand essai contrôlé par la taille, car conduit chez 6 104 patients hospitalisés en réanimation, a montré que la diminution de la glycémie entre 0,80 g/L et 1,08 g/L, par rapport à son maintien en-dessous de 1,80 g/L, augmente significativement, et de 14 %, la mortalité totale à 3 mois (critère primaire de l'étude). Et ainsi, il est permis de conclure que, oui, l'élévation de la glycémie en situation aiguë est le signe d'un mauvais pronostic, mais non, sa diminution dans les valeurs dites normales n'améliore pas ce pronostic, et plus encore, est délétère.

■ Comment raisonner ?

Lorsqu'il y a élévation tensionnelle concomitante à une situation clinique, notamment une situation aiguë, et même si cette élévation tensionnelle est corrélée à un moins bon pronostic qu'en l'absence d'élévation tensionnelle, il peut y avoir plusieurs explications à la concomitance de la situation aiguë et de l'élévation tensionnelle. Ce sont les diverses hypothèses de causalité à soulever en présence d'une corrélation et qui seront rappelées dans les lignes qui suivent :

>>> L'élévation tensionnelle est bien la cause de la situation aiguë. C'est la causalité directe. Cela ne signifie toutefois pas qu'il s'agit d'une urgence hypertensive : pour cela, il faut démontrer que la diminution de la pression artérielle dans un délai court améliore le pronostic de la situation aiguë. Cela n'empêche par ailleurs pas de rechercher la cause de l'élévation tensionnelle.

>>> L'élévation tensionnelle est la conséquence de la situation aiguë. C'est la causalité inverse. L'élévation de la

pression artérielle n'est qu'une réaction à la situation aiguë, par exemple induite par la douleur, l'hypoxie, le stress catécholergique... Dans ce contexte, il pourrait être logique qu'une élévation tensionnelle soit associée à un plus mauvais pronostic puisqu'elle pourrait traduire une situation aiguë plus sévère ou un terrain particulier (hypertendu ancien, anxiété pathologique...). Pour qualifier cette situation d'urgence hypertensive, il faut aussi démontrer que diminuer rapidement la pression artérielle modifie le pronostic de la situation aiguë. En d'autres termes, il faut démontrer que même si l'élévation de la pression artérielle n'est pas la cause de la situation aiguë, la diminuer contribue à améliorer le pronostic à court terme.

>>> L'élévation tensionnelle et la situation aiguë relèvent toutes les deux d'une même cause. C'est le biais de confusion. Le mécanisme causant la situation aiguë et l'élévation tensionnelle peut, par exemple, être la décharge catécholergique d'un phéochromocytome ou la maladie placentaire et la dysfonction endothéliale de la prééclampsie... Pour qualifier cette situation d'urgence hypertensive, il faut aussi démontrer que diminuer la pression artérielle modifie le pronostic de la situation aiguë. Or, ce qui a le plus de probabilité de guérir le phéochromocytome est d'en faire le diagnostic et de l'opérer, et ce qui met un terme à l'éclampsie, c'est la délivrance... Par ailleurs, une méta-analyse récente (*Hypertension*, 2022;79:614-628) a montré que tous les antihypertenseurs évalués dans l'hypertension artérielle gravidique réduisent significativement le risque d'HTA sévère pendant la grossesse mais que seul le labétalol, contre placebo ou un autre antihypertenseur, réduit significativement le risque de protéinurie/prééclampsie, ce qui suggère un effet de prévention indépendant de la seule diminution de la pression artérielle, mais ne valide toutefois pas son usage comme bénéfique en situation aiguë.

I Billet du mois

>>> L'élévation tensionnelle est indépendante de la situation aiguë. C'est le cas, par exemple, d'un patient ayant une hypertension artérielle non connue jusqu'alors, ou alors connue et résistante ou connue mais chez un patient ayant une mauvaise observance thérapeutique, et qui a un AVC ou un infarctus du myocarde... Dans ces deux cas, le meilleur traitement n'est pas la diminution de la pression artérielle en urgence, mais la revascularisation. Il faut encore une fois démontrer pour qualifier cette situation d'urgence hypertensive que l'abaissement rapide de la pression artérielle chez ce type de patient améliore le pronostic de la situation aiguë, même s'il n'y a pas de causalité.

Il est à signaler que la situation n'est pas simple en matière d'évaluation du bien-fondé de l'atteinte d'un objectif tensionnel car il existe un obstacle méthodologique. On peut le comprendre en imaginant le cas d'un essai évaluant l'abaissement tensionnel chez des patients ayant une dissection aortique et une pression artérielle supérieure à 140 mmHg lors de l'admission : cet essai pourrait conclure que les patients ayant atteint une valeur de 120 mmHg sous traitement ont le meilleur pronostic et qu'il faut donc viser cet objectif. Mais parmi les patients randomisés, il y aura des hypertendus anciens, résistants et donc chez lesquels il sera plus difficile, voire impossible, d'atteindre 120 mmHg et ces patients auront du fait de leur HTA ancienne résistante un pronostic spontané grave. Il y aura des patients avec une élévation tensionnelle réactionnelle, chez lesquels il sera probablement plus facile d'atteindre 120 mmHg et ces patients auront probablement un pronostic spontané plus favorable. Là encore, il ne faudra pas conclure qu'il est nécessaire d'atteindre une cible de 120 mmHg, pour améliorer le pronostic, mais, plus justement, que les patients chez lesquels il est possible d'atteindre 120 mmHg ont un meilleur pronostic que ceux chez lesquels cet objectif n'est pas atteint ou atteignable.

■ Et plus encore

Au-delà des cas qualifiés d'urgences hypertensives, il est une autre implication simple pour la pratique : avoir une épistaxis relève d'une cause locale, être anxieux a des causes propres, se "sentir mal" de même, etc. et souvent ces situations génèrent des élévations tensionnelles réactionnelles qui, chez certaines personnes adeptes de l'automesure, amènent à consulter notamment aux urgences hospitalières, voire dont le seul élément objectif (hors l'épistaxis) constaté par le médecin sera l'élévation tensionnelle. Dès lors il devient tentant de proposer un traitement pour l'élévation tensionnelle tout en suggérant plus ou moins explicitement que cela contribuera à résoudre le problème associé, insinuant par là-même que ce problème est la conséquence de l'élévation tensionnelle. Plus encore, il est tentant de proposer un traitement supposé agir dans le délai du séjour aux urgences par exemple, afin que la personne ait l'impression que son problème a été pris en compte, puisqu'elle-même juge cette situation comme une "urgence hypertensive" : *"Avec des chiffres tensionnels pareils, j'ai peur de faire un AVC!"*

Ici, prendre l'effet pour la cause conduit à qualifier une personne d'hypertendue et à débiter un traitement qui parfois sera définitif et non justifié, mais néanmoins désiré par le patient qui se dira *"J'ai peur de resaigner du nez si j'arrête le traitement"*, *"Je vais faire un AVC si j'arrête le traitement"*...

Plus encore, diminuer prioritairement la pression artérielle lorsque celle-ci est élevée et de toute évidence en réaction à un autre problème peut conduire à négliger le problème causal.

Tout cela n'empêche pas, au décours, avec des mesures répétées de la pression artérielle, d'évaluer si le patient a réellement une hypertension artérielle justifiant d'un traitement chronique.

■ En pratique

Un des problèmes posés par ce qui est dénommé "urgence hypertensive" est celui de sa définition : ce terme est en effet souvent abusivement employé pour désigner une simple élévation de la pression artérielle. Il peut alors en résulter des traitements inadaptés à l'origine potentielle de complications iatrogènes. L'élévation de la pression artérielle n'étant pas spécifique d'une urgence, il a été proposé et admis de qualifier d'urgence hypertensive une élévation tensionnelle associée à un retentissement viscéral.

Cependant, cette association est encore du domaine de la corrélation et non du domaine de la causalité directe et, dans les situations admises comme devant être qualifiées d'urgences hypertensives, il n'y a pas de preuve que l'abaissement rapide et jusqu'à une cible définie de la pression artérielle améliore le pronostic à court terme.

Si le concept d'urgence hypertensive est séduisant et intuitivement logique, c'est un concept mal établi qui peut conduire à des pratiques médicales non adaptées. Il justifie d'être évalué par des essais thérapeutiques contrôlés dans les diverses situations cliniques où il a été envisagé afin de ne pas méconnaître soit sa futilité, soit éventuellement sa dangerosité. Il justifie de sortir du cadre et de savoir tout à la fois lutter contre la logique à priori et, plus encore, contre une partie de son milieu social.

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

I Revues générales

Insuffisant cardiaque diabétique : des espoirs ?

RÉSUMÉ : Le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquentes de l'insuffisance cardiaque (IC), que la fraction d'éjection soit réduite ou préservée. L'existence d'un diabète aggrave le pronostic de l'IC aiguë ou chronique. Le diabète est à l'origine d'une cardiomyopathie diabétique générant une dysfonction myocardique systolique et diastolique. Une cardiopathie hypertensive et/ou ischémique lui est fréquemment associée.

Le traitement de l'IC est peu influencé par l'existence d'un diabète. Le choix des hypoglycémiant oraux est modifié par l'existence d'une IC. Les glitazones et certains inhibiteurs de DPP4 sont contre-indiqués et les sulfamides d'utilisation difficile, du fait du risque d'hypoglycémie. La metformine est recommandée en association avec les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose qui diminuent la fréquence d'apparition d'une IC chez les diabétiques à risque et améliorent le pronostic des insuffisants cardiaques quelle que soit la valeur de leur fraction d'éjection ventriculaire gauche.



M. GALINIER^{1,2}, P. FOURNIER¹, S. CAZALBOU¹, R. ITIER¹, E. CARIOU¹, C. DELMAS^{1,2}, C. BIENDEL-PICQUET¹, O. LAIREZ^{1,2}, J. RONCALLI¹,

¹Fédération des services de Cardiologie, CHU TOULOUSE-RANGUEIL.

²Université Paul Sabatier-Toulouse III ; faculté de Santé, département Médecine-Maïeutique-Paramédicaux, TOULOUSE.

Le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque [1, 2], quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection. Il assombrit le pronostic de la maladie [3], d'autant plus qu'il participe à l'aggravation de la fonction rénale. Si le traitement de l'IC est peu influencé par l'existence d'un diabète, la coexistence de ces deux pathologies impose une prise en charge spécifique du contrôle glycémique, avec une cible différente d'hémoglobine glyquée et une utilisation réfléchie des traitements hypoglycémiant au cours du diabète de type 2 [4].

Les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), qui diminuent le risque d'apparition d'une IC chez les patients diabétiques et améliorent le pronostic des patients insuffisants cardiaques quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche indépendamment de leur statut glycémique, constituent le traitement hypoglycémiant de choix

des patients diabétiques à risque d'insuffisance cardiaque ou insuffisants cardiaques, possédant une recommandation de classe I [5].

Que disent les grands essais cliniques ?

La prévalence du diabète dans les essais thérapeutiques et les études de cohorte consacrées à l'IC varie de 24 à 48 % dans l'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) et de 30 à 43 % dans l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP). La prévalence du diabète est plus élevée dans les essais les plus récents du fait de l'épidémie d'obésité actuelle. Au cours de l'ICFER, dans l'étude PARADIGM [6], 35 % des patients ont un diabète connu, 13 % un diabète méconnu (hémoglobine à HbA1c strictement supérieure à 6,5 %) et 26 % sont prédiabétiques (hémoglobine à HbA1c comprise entre 6 et 6,4 %). Dans l'étude DAPA-HF [7], 45 % des patients ont un diabète connu.

Revue générale

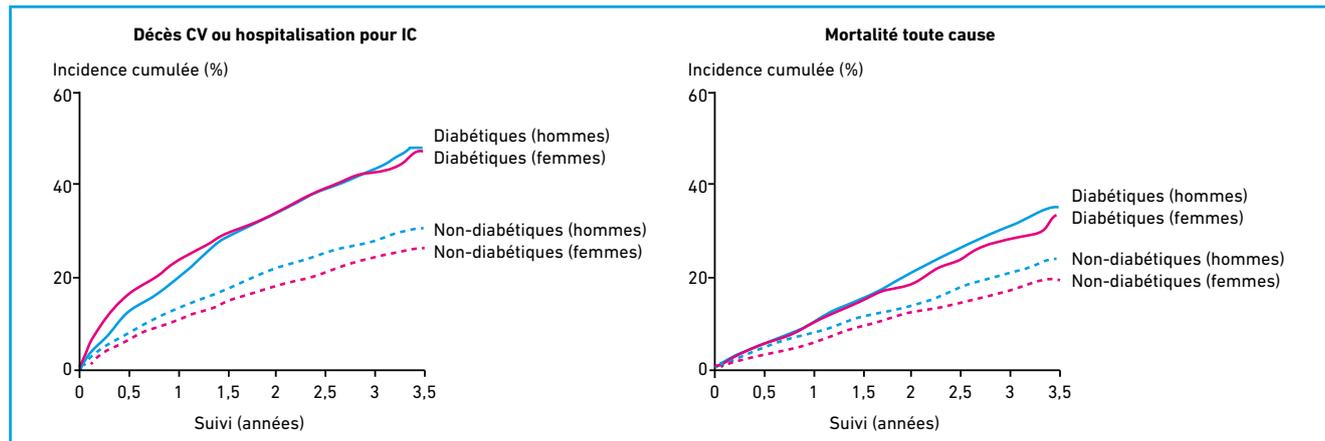


Fig. 1 : Valeur pronostique du diabète au cours de l'IC chronique dans le programme CHARM [12].

Dans ce dernier essai, par rapport aux patients non diabétiques à l'inclusion, les diabétiques ont une IC plus sévère, davantage de comorbidités, notamment une obésité (28 vs 44 %), une insuffisance rénale (36,2 vs 46 %) et une anémie, ce qui confirme l'existence d'un comorbidome caractérisant ces patients. En revanche, le traitement de l'IC est identique dans les deux groupes [8]. De plus, parmi les patients non diabétiques, 67 % avaient un prédiabète et seuls 37 % des sujets avaient une HbA1c normale < 5,7 %, soit 18 % de la population randomisée. Au cours de l'ICFEp, dans l'étude PARAGON, 43 % des patients ont un diabète connu et 49 % une obésité [9]. Enfin, au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, la prévalence d'un diabète connu est de 39,8 %, celle de l'hyperglycémie à jeun (> 1,26 g/L) ou la découverte d'une HbA1c ≥ à 6,5 % est de 9,6 % [10].

L'existence d'un diabète assombrit le pronostic au cours des deux types d'insuffisance cardiaque [11], mais sa valeur pronostique semble plus marquée dans l'ICFEp comme l'a montré le programme CHARM (fig. 1 et 2) [12]. L'âge influence la valeur pronostique du diabète au cours de l'IC. Ainsi, si l'existence d'un diabète multiplie par deux le risque de décès à 5 ans des insuffisants cardiaques de moins de 75 ans, cette relation n'est plus retrouvée au-delà [3]. Quant à l'intolérance au glucose, dont la prévalence est

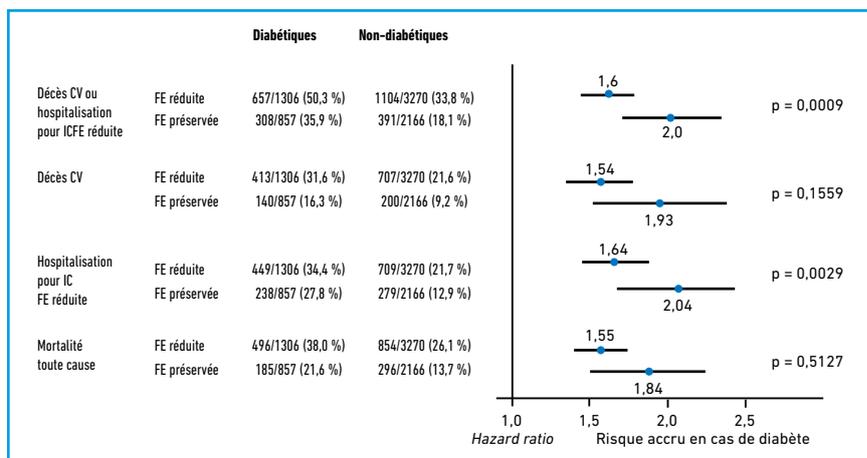


Fig. 2 : Valeur pronostique du diabète au cours des IC à fraction d'éjection réduite et préservée dans le programme CHARM [12].

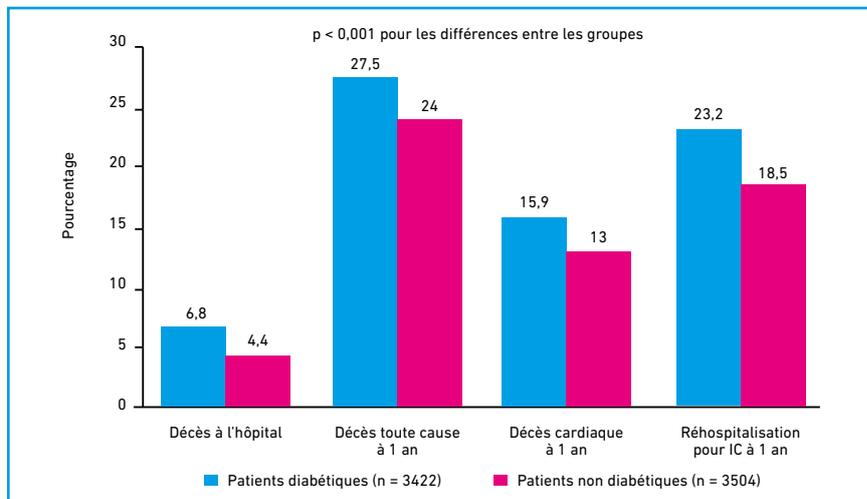


Fig. 3 : Valeur pronostique du diabète au cours de l'IC aiguë [12].

NOUVELLE INDICATION

ASSOCIÉS POUR GAGNER



Liporosa® 1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1^{re} association fixe* Rosuvastatine - Ezétimibe

■ Prévention des événements cardiovasculaires

Liporosa® est indiqué chez les patients adultes ayant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en traitement de substitution chez les patients contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.

En complément de l'indication :

■ Hypercholestérolémie primaire

Liporosa® est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.



Pour une information complète sur LIPOROSA®, 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>

■ Prévention des événements cardiovasculaires : Non agréé collectivités. Non remboursé par la Sécurité Sociale.

■ Hypercholestérolémie primaire : Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65%. Liste I

* AMM en date du 2 Septembre 2014.

SERVIER®

I Revues générales

de 12 % dans l'ICFER comme dans l'ICFEp, sa valeur pronostique est similaire à celle du diabète [13].

Chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë par rapport aux non-diabétiques, le diabète augmente de manière indépendante la mortalité hospitalière de 77 %, de 16 % la mortalité à 1 an et de 32 % les réhospitalisations à 1 an [14] (**fig. 3**). De plus, une glycémie élevée est un prédicteur indépendant de mortalité à 1 mois après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë, autant dans l'ICFER que dans l'ICFEp [14].

Quelques notions physiopathologiques

IC et diabète sont à l'origine de la création d'un cercle vicieux : d'une part, l'IC en favorisant une insulino-résistance est un facteur de risque d'apparition d'un diabète et, d'autre part, le diabète peut être à l'origine d'une cardiomyopathie diabétique. Sa physiopathologie complexe est dominée par les phénomènes de glucotoxicité (avec des dépôts de produits de la glycation) et de lipotoxicité ainsi que par une dysfonction mitochondriale, elle-même favorisée par une perte de la flexibilité métabolique myocardique, le cœur utilisant quasi exclusivement les acides gras pour produire de l'énergie, ce qui va aggraver la cardiopathie sous-jacente en générant une dysfonction systolique et diastolique.

Dans les registres les plus récents, l'existence d'un diabète multiplie par 2,1 l'incidence de l'IC après ajustement pour l'âge, le sexe, l'hypertension et la maladie coronarienne [15], confirmant les données de l'étude de Framingham où le risque était multiplié par 2,4 chez les hommes et 5 chez les femmes.

L'étape diagnostique

Elle consiste à reconnaître le mécanisme de l'IC avec ses deux présenta-

tions phénotypiques : une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique avec dysfonction diastolique et une cardiomyopathie dilatée avec dysfonction systolique [16]. On s'attachera ensuite à déterminer l'étiologie de la cardiopathie sous-jacente, le plus souvent une maladie coronarienne ou d'origine post-hypertensive.

L'échocardiographie est l'examen clé permettant de séparer les insuffisants cardiaques diabétiques entre ICFEp (FE ≥ 50 %) et ICFER (FE < 40 %) auxquels on associe aujourd'hui les sujets ayant une fraction d'éjection modérément réduite, comprise entre 40 et 50 %. L'ICFEp est le mécanisme de l'IC le plus spécifique de la cardiomyopathie diabétique qui est associée à un remodelage ou à une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique à l'origine d'une dysfonction diastolique [17], un rapport E/e' > 15 au Doppler multipliant par 2,2 le risque d'apparition d'une IC chez les patients diabétiques [18]. Néanmoins, une ICFER peut également être en cause, les techniques d'imagerie de quantification de la déformation myocardique ayant mis en évidence une dysfonction systolique chez environ 25 % des diabétiques, marquée par une diminution du *strain* longitudinal global [17].

Ces dysfonctions myocardiques, diastoliques et systoliques, liées à la cardiomyopathie diabétique, expliquent que les diabétiques peuvent développer une insuffisance cardiaque aiguë à l'occasion d'une rétention hydrosodée modérée, favorisée par une néphropathie diabétique ou une altération surajoutée de la dysfonction cardiaque induite par un événement coronarien aigu ou une poussée hypertensive.

La recherche de la cardiopathie sous-jacente, l'atteinte myocardique diabétique étant exceptionnellement isolée, ne sera que partiellement guidée par la présentation phénotypique myocardique. En effet, si une ICFEp oriente plus vers une cardiopathie hyperten-

sive et une ICFER vers une cardiopathie ischémique, les deux pathologies sont en réalité volontiers associées. Ainsi, la traque d'une maladie coronarienne athéromateuse pouvant bénéficier d'un geste de revascularisation impose le plus souvent, si la fonction rénale l'autorise, la pratique d'une coronarographie et au moins d'un test d'ischémie. En l'absence de pathologie coronaire, une IRM myocardique permettra de caractériser au mieux les anomalies tissulaires en cause, de rechercher des plages de fibrose et éliminera les autres étiologies des ICFEp.

L'étape thérapeutique

1. Dans l'ICFEp

L'étape thérapeutique sera fonction du type d'IC et de son étiologie. Jusqu'à la publication des résultats de l'étude EMPEROR-Preserved, en cas d'ICFEp, le traitement se limitait à l'utilisation des diurétiques proximaux pour contrôler les symptômes et les signes congestifs, associés, si la fonction rénale le permettait, à un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) et au traitement étiologique de la pathologie sous-jacente, en particulier à un contrôle tensionnel optimal en cas de cardiopathie hypertensive [19].

L'étude EMPEROR-Preserved, premier essai s'étant révélé positif dans l'ICFEp, a évalué un inhibiteur SGLT2, l'empagliflozine, à la posologie de 10 mg/j, chez 5 988 patients ayant une FE > 40 %, dont 49 % étaient diabétiques. Cet essai a retrouvé une réduction de 21 % de son critère primaire composite, associant les hospitalisations pour aggravation de l'IC et les décès CV, bénéfice intéressant aussi bien pour les patients diabétiques que non diabétiques. Parmi les critères secondaires, l'empagliflozine a diminué de 27 % le nombre d'hospitalisations pour IC mais n'a pas eu d'impact significatif sur la mortalité. L'analyse en sous-groupes, tenant compte de la valeur de la FE, n'a mis en évidence aucune

hétérogénéité dans le bénéfice de l'empagliflozine. Ces résultats ont conduit les experts de l'ACC/AHA à accorder aux inhibiteurs de SGLT2 une indication de classe IIa de niveau B dans l'ICFEP et de classe IIa de niveau B dans l'ICFE modérément réduite [20].

L'étude DELIVER [21] ayant inclus 6 263 patients, dont 45 % étaient diabétiques, présentant une FE > 40 %, a confirmé le bénéfice des iSGLT2 dans l'ICFEP, la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/j réduisant de 18 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que non diabétiques retrouvé dans l'analyse en sous-groupe quel que soit le niveau de FE.

La méta-analyse de ces deux essais [22] retrouve sous l'effet des iSGLT2 une diminution de 20 % du risque de décès cardiovasculaire et de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, portant plus sur la prévention des hospitalisations qui sont réduites de 26 % que des décès cardiovasculaires dont la diminution de 12 % n'atteint pas le seuil de significativité. Le bénéfice des iSGLT2 dans le traitement de l'ICFEP apparaît identique que les patients soient diabétiques ou non diabétiques.

2. Dans l'ICFER

En cas d'ICFER, les traitements médicamenteux anti-neurohormonaux ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [23], ce blocage du système rénine-angiotensine participant de plus à la protection néphronique. Concernant les bêtabloquants, dont historiquement l'utilisation était rendue prudente par le risque accru d'hypoglycémie sévère liée à la disparition des signes adrénergiques d'alerte, une étude de cohorte prospective a démontré un bénéfice sur la mortalité supérieure chez les diabétiques avec un effet dose [24].

Ainsi, chaque augmentation de 1 mg/j de bisoprolol était associée à une diminution de la mortalité de 3,5 % chez les non-diabétiques et de 8,9 % chez les diabétiques, confirmant la nécessité de porter leur posologie jusqu'à la dose cible recommandée.

Les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes doivent être également utilisés si la fonction rénale l'autorise, même s'ils sont un peu moins efficaces que chez les patients non diabétiques ; une attention particulière devra être portée au risque d'hyperkaliémie, plus fréquente chez les diabétiques. Les inhibiteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine, qui diminuent par rapport aux IEC de 20 % la mortalité CV et le risque d'hospitalisation pour IC des insuffisants cardiaques en classe II ou III de la NYHA présentant une FE ≤ 35 %, ont montré un bénéfice identique chez les diabétiques et les non-diabétiques. De plus, leur utilisation est associée à un meilleur contrôle glycémique, l'HbA1c diminuant en moyenne de 0,2 % [25].

Les iSGLT2 ont fait l'objet de deux études vs placebo au cours de l'ICFER (FE ≤ 40 %) :

>>> Dans l'étude DAPA-HF [26] ayant inclus 4 474 patients, dont 45 % étaient diabétiques, la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/j a réduit de 26 % le critère primaire composite associant les épisodes d'aggravation de l'IC (définis par les hospitalisations non programmées ou équivalents comme des visites aux urgences pour IC nécessitant le recours aux diurétiques intraveineux) et les décès CV. Ce bénéfice a porté aussi bien sur les épisodes d'aggravation de l'IC – réduits de 20 % – que sur les décès CV diminués de 18 % tant chez les patients diabétiques que non diabétiques, et sur la mortalité toute cause abaissée de 17 %. De plus, la dapagliflozine a amélioré les symptômes ainsi que la qualité de vie des patients et a réduit de 32 % le risque d'apparition d'un diabète chez les patients non diabétiques à l'inclusion. Sa

tolérance s'est révélée excellente, notamment sur le plan rénal, sans majoration du risque d'amputation, de fractures ou d'acidocétose.

>>> Dans l'étude EMPEROR-Reduced [27], ayant inclus 3 730 patients dont 50 % étaient diabétiques, l'empagliflozine à la posologie de 10 mg/j a réduit de 25 % le critère primaire composite associant les hospitalisations pour aggravation de l'IC (première ou récidive) et les décès CV, bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que non diabétiques. Parmi les critères secondaires, l'empagliflozine a diminué de 31 % le nombre d'hospitalisations pour IC (première ou récidive) et a été associée à une moindre diminution du débit de filtration glomérulaire ainsi qu'à une réduction des événements rénaux (dialyse, transplantation rénale ou détérioration importante du débit de filtration glomérulaire). La sécurité et la tolérance du traitement se sont révélées satisfaisantes, sans alerte en termes d'hypoglycémie, de fracture ou d'amputation des membres, seules des infections génitales non compliquées étant les plus fréquentes.

La méta-analyse de ces deux essais [28] retrouve, sous l'effet des iSGLT2, une diminution de 13 % de la mortalité totale et de 14 % des décès CV, associée à une réduction de 31 % de la première hospitalisation pour IC et de 48 % des événements rénaux, bénéfices indépendants du statut glycémique des patients (fig. 4). Ces résultats ont conduit à une recommandation de classe I et de niveau A pour leur utilisation en première intention dans le traitement de l'ICFER, faisant de celui-ci l'un des traitements de base de l'IC, tant dans les recommandations européennes [5] qu'américaines [20].

Les effets bénéfiques de l'ivabradine chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 70/min sont aussi bien retrouvés chez les patients diabétiques que non diabétiques.

Revue générale

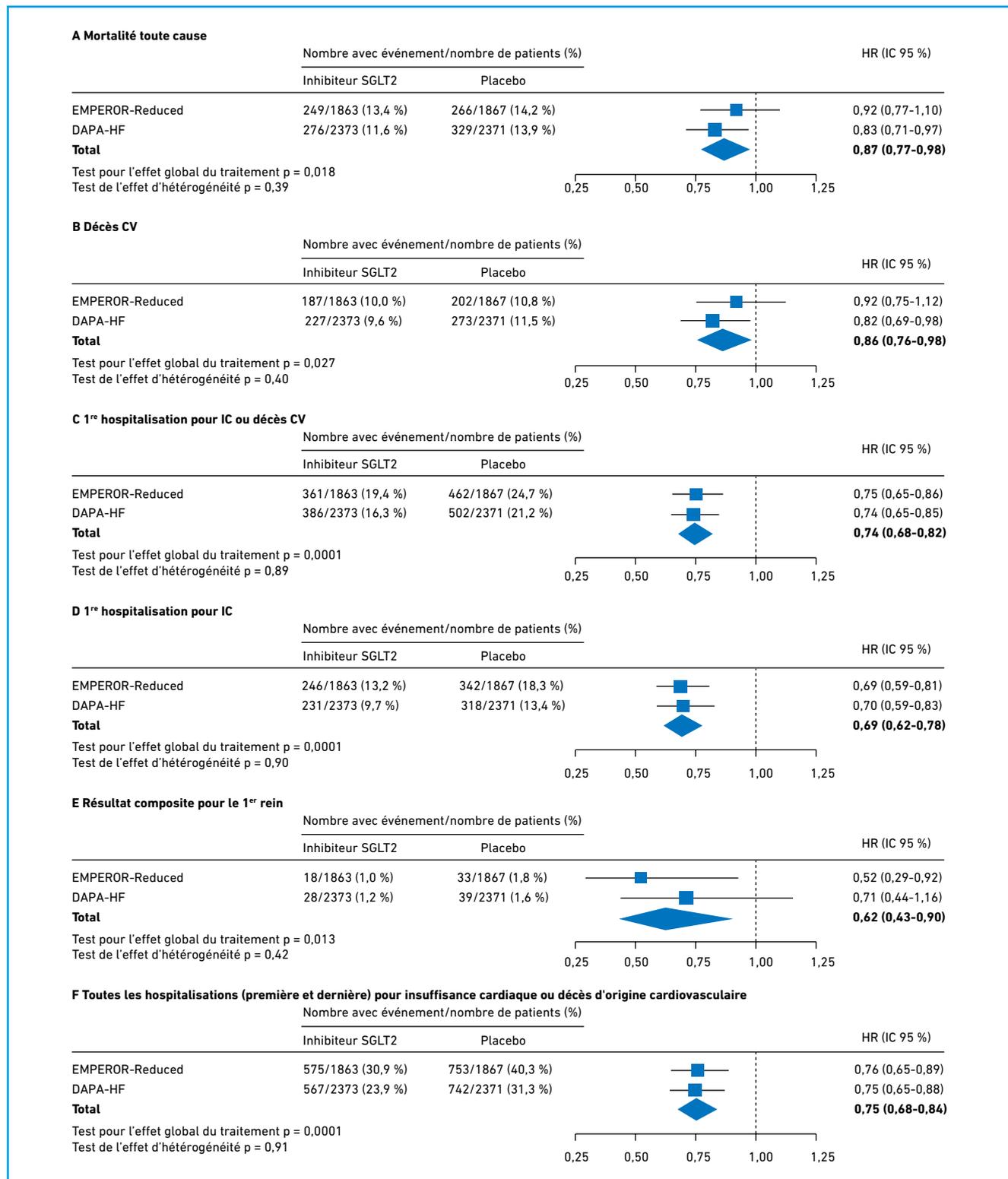


Fig. 4 : Méta-analyse des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced : effets des inhibiteurs SGLT2 sur les décès, les hospitalisations pour décompensation cardiaque et les événements rénaux au cours de l'ICFe chronique [28].

Le traitement électrique de l'ICFeR, défibrillateur automatique implantable et stimulation multisite, a également le même bénéfice chez les patients diabétiques et non diabétiques. En revanche, la réadaptation est moins efficace chez les diabétiques dont la capacité d'effort est plus basse. De plus, la survie après transplantation cardiaque est moins bonne et les événements plus fréquents sous assistance monoventriculaire gauche chez les patients diabétiques.

L'utilisation des traitements hypoglycémisants au cours du diabète de type 2 sera modifiée par l'existence d'une IC, les effets des différentes classes d'hypoglycémisants sur le risque d'apparition ou d'aggravation d'une IC étant très hétérogènes. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones qui majorent le risque de décompensation cardiaque par un mécanisme de rétention hydrosodée et non par un effet propre sur la fonction myocardique, ce qui a conduit à les contre-indiquer chez les patients insuffisants cardiaques. Parmi les inhibiteurs de la DPP4, la saxagliptine augmente de manière significative de 27 % et l'alogliptine majeure de manière non significative de 19 % le risque de développement d'une IC par rapport au placebo, risque majoré par un taux élevé de peptides natriurétiques à l'inclusion et des antécédents d'IC, alors que la sitagliptine et la vildagliptine ont un effet

neutre. Ainsi, il n'existe pas d'effet de classe des inhibiteurs des DPP4 sur le risque de développement d'une IC.

D'autres ont des effets positifs, comme les iSGLT2, tels que l'empagliflozine, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'ertugliflozine, qui diminuent significativement de 30 % environ le nombre d'hospitalisations pour IC au cours des essais EMPA-REG OUTCOME [29], CANVAS [30] et DECLARE-TIMI58 [31] et VERTIS-CV [32], bénéfice retrouvé aussi bien chez les patients avec que sans antécédents d'IC. Ainsi, il existe un effet classe des iSGLT2 sur la prévention du risque d'hospitalisation pour IC, confirmé par la méta-analyse des trois premières études où est retrouvée une diminution de 23 % du risque de décès CV et d'hospitalisation pour IC [33] ainsi qu'une réduction des événements rénaux (fig. 5). Cet effet y apparaît dépendant du niveau de fonction rénale initiale, la réduction du risque d'hospitalisation pour IC étant d'autant plus marquée que le débit de filtration glomérulaire est bas. Ce bénéfice est souligné par une autre méta-analyse incorporant les études en vie réelle, incluant 1 155 604 diabétiques, qui retrouve une diminution de 34 % du risque d'hospitalisation pour IC chez les patients recevant un iSGLT2, réduction observée aussi bien chez les patients avec que sans antécédents d'IC,

et cela quel que soit l'état de la fonction rénale [34].

Les effets CV des iSGLT2 étant largement indépendants de l'abaissement de la glycémie [35], d'autres mécanismes, en sus de leurs effets natriurétiques et diurétiques liés à une action au niveau du tubule proximal bloquant la balance glomérulo-tubulaire, pourraient expliquer leur bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour IC [36]. Ce bénéfice serait lié à un effet sélectif de déplétion des fluides interstitiels par rapport aux pertes de volume plasmatique, les distinguant ainsi des diurétiques de l'anse, à une action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur Na⁺/H⁺ et sur l'expression des marqueurs profibrotiques, à une augmentation de la production d'ATP par utilisation des corps cétoniques produits par le foie, tous ces mécanismes aboutissant à une amélioration de la fonction cardiaque.

La précocité du bénéfice des iSGLT2 dans l'IC chronique, quelle que soit la valeur de la FE, avec une séparation des courbes vis-à-vis du placebo survenant en quelques semaines, a conduit à les tester au décours d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë dans l'essai SOLOIST-WHT. Cet essai réalisé chez 1 222 diabétiques a évalué la sotagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur SGLT-1 et -2 administré soit avant,

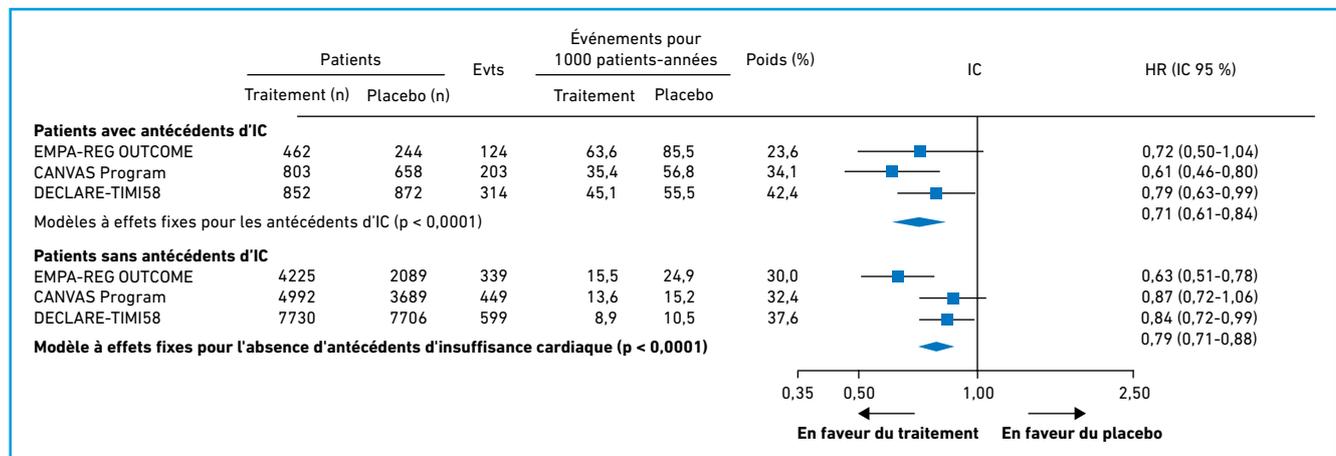


Fig. 5 : Méta-analyse des trois premiers essais des inhibiteurs SGLT2 sur les décès CV et les hospitalisations pour IC chez les diabétiques de type 2 [33].

I Revues générales

soit précocement après la sortie d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque, quelle que soit la valeur de la FE, qui a réduit de 33 % les réhospitalisations ou visites aux urgences pour IC et les décès CV après 9 mois de suivi [37]. Ce résultat a été confirmé par l'étude EMPULSE où l'empagliflozine, prescrite dès stabilisation clinique chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë, a amélioré le pronostic à 90 jours, quelle que soit la FE [38].

L'utilisation de la metformine est associée dans des études observationnelles réalisées chez des patients insuffisants cardiaques à une amélioration du pronostic, y compris dans l'ICFER. Si des biais sont toujours possibles dans ce type d'étude, ce résultat était attendu du fait de l'amélioration de l'insulino-résistance qu'elle entraîne. Ainsi, dans les recommandations [1], la metformine peut être utilisée en première ligne de traitement pour contrôler la glycémie des patients insuffisants cardiaques diabétiques en l'absence de contre-indication, notamment d'insuffisance rénale sévère (classe IIa, niveau C).

Enfin, certains hypoglycémisants ont des effets neutres sur le risque d'IC comme les agonistes des récepteurs du GLP1 et les sulfamides. Les agonistes des récepteurs du GLP1, qui en administration aiguë chez des patients présentant une ICFER ne détériorent pas la FE, ont fait l'objet de plusieurs essais.

>>> Dans l'étude ELIXA, le lixisénatide, administré à 6 068 patients diabétiques de type 2 dont 20 % avaient des antécédents d'IC, s'est révélé neutre sur le risque de survenue d'un événement CV, notamment le développement d'une IC, que ce soit dans la population globale ou chez les patients ayant des antécédents d'IC.

>>> Au cours de l'étude LEADER, conduite chez 9 340 patients diabétiques de type 2 dont 18 % avaient des antécédents d'IC et 4,3 % une dysfonction

ventriculaire gauche, le liraglutide, par rapport au placebo, a diminué de manière significative le critère primaire combiné CV, ainsi que la mortalité CV, sans surrisque de développement d'une IC, le bénéfice étant identique que les patients aient ou non des antécédents d'IC.

>>> Cette molécule a été évaluée au cours de l'étude LIVE chez 241 patients ayant une ICFER (FE < 45 %) stables, diabétiques ou non. Par rapport au placebo, aucune variation du critère principal, la FEVG, n'a été observée mais il a été constaté une augmentation significative de 6 batt/min de la fréquence cardiaque.

>>> Enfin, dans l'étude FIGHT, les effets du liraglutide ont été étudiés chez 300 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë secondaire à une ICFER. Par rapport au placebo, aucune différence significative n'a été retrouvée sur le critère primaire combiné ou sur l'évolution de l'IC, résultat neutre déce-

vant identique dans l'analyse en sous-groupe tenant compte de l'existence ou non d'un diabète.

Ainsi, les agonistes des récepteurs du GLP1 n'entraînent pas de surrisque de développement d'une IC. Quant aux sulfamides, ils doivent être, si possible, évités chez l'insuffisant cardiaque du fait du risque d'hypoglycémie qu'ils induisent. En effet, chez les insuffisants cardiaques, les hypoglycémies sévères, en stimulant le système nerveux sympathique, en diminuant la variabilité sinusale et en allongeant l'intervalle QT, pourraient générer des troubles du rythme à l'origine d'une augmentation du risque de mort subite [39]. Raison pour laquelle la cible de l'HbA1c à atteindre se situe entre 7 et 8 % chez les insuffisants cardiaques. De plus, un contrôle intensif de la glycémie n'a pu démontrer une réduction du risque de développer une IC [40]. Ainsi, le traitement des patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques doit

Recommandations	Classe	Niveau
Les inhibiteurs de SGLT2 (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine) sont recommandés pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC chez les patients diabétiques	I	A
La metformine doit être envisagée pour le traitement du diabète chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, si le DFG estimé est stable et > 30 mL/min/1,73 m ²	IIa	C
Les agonistes des récepteurs du GLP1 (lixisénatide, liraglutide, sémaglutide, exénatide et dulaglutide) ont un effet neutre sur le risque d'hospitalisation pour IC, peuvent être envisagés pour le traitement du diabète chez les patients avec IC	IIb	A
Les inhibiteurs de la DPP4 sitagliptine et linagliptine ont un effet neutre sur le risque d'hospitalisation pour IC et peuvent être envisagés pour le traitement du diabète chez les patients avec IC	IIb	B
L'insuline peut être envisagée chez les patients avec ICFER systolique avancée	IIb	C
Les thiazolidinédiones (pioglitazine et rosiglitazone) sont associées à un risque accru d'IC chez les patients diabétiques et ne sont pas recommandées pour le traitement du diabète chez les patients à risque d'IC (ou ayant déjà souffert d'IC)	III	A
L'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine est associé à un risque accru d'hospitalisation pour IC et n'est pas recommandé pour le traitement du diabète chez les patients à risque d'IC (ou ayant déjà souffert d'IC)	III	B
DDP4 : dipeptidyl peptidase-4 ; DFG : débit à filtration glomérulaire ; GLP1 : glucagon-like peptide 1 ; ICFER : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite		

Fig. 6 : Recommandations de l'ESC 2019 sur le choix des hypoglycémisants chez les diabétiques de type 2 présentant une IC à fraction d'éjection réduite [2].



Transformer la vie des patients par la science™

S'unir, c'est oser conjuguer les talents et les expertises d'une recherche agile et d'un développement robuste pour créer une entreprise biopharmaceutique de premier plan.

Innover, c'est oser explorer de nouvelles voies thérapeutiques pour proposer des médicaments qui transforment la vie des patients.

Soutenir, c'est oser s'engager pour aider les patients à vaincre des maladies graves comme les cancers, les pathologies du système immunitaire, les maladies cardiovasculaires ou les fibroses. Aucune approche n'est trop audacieuse pour servir les patients.

Une vision unique nous anime : Transformer la vie des patients par la science.

Revue générale

POINTS FORTS

- Le diabète est une des principales comorbidités de l'IC.
- L'existence d'un diabète aggrave le pronostic de l'IC.
- Le traitement de l'IC est peu influencé par l'existence d'un diabète.
- L'existence d'une IC modifie le choix des médicaments hypoglycémiant.
- Les inhibiteurs de SGLT2 constituent le traitement de choix du diabète au cours de l'IC.

évoluer avec, en association à la metformine, une utilisation préférentielle des iSGLT2 et une moindre prescription des sulfamides [41], comme en attestent les récentes recommandations de la Société européenne de cardiologie [2] (fig. 6 et 7).

Des particularités de prescription des iSGLT2 existent chez les diabétiques. Lors de leur prescription pour IC, l'existence d'un diabète peut en effet poser un problème en raison de la crainte de générer, en association aux traitements hypoglycémiant antérieurs, une hypoglycémie. En fait, les iSGLT2 n'induisent pas de glycosurie (leur mécanisme d'action hypoglycémiant) quand la glycémie est < 0,8 g/L. Ainsi, si la glycémie n'est pas élevée, les iSGLT2 ne peuvent pas induire d'hypoglycémie. De plus, en cas d'insuffisance rénale, très fréquemment associée à l'IC, notamment chez les diabétiques, l'efficacité hypoglycémiant des iSGLT2 diminue.

Les iSGLT2 peuvent majorer le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec des antidiabétiques insulinosécréteurs, sulfamides et glinides dont on connaît le risque hypoglycémiant, ou avec l'insuline. En cas d'introduction d'un iSGLT2 chez des diabétiques traités par ces médicaments, des règles simples sont proposées : diminuer la prescription conjointe de sulfamides ou de glinides de 50 %, voire les arrêter puisqu'aucun n'a démontré de façon fiable un bénéfice clinique et, en cas de prescription préalable d'insuline, diminuer la dose de cette dernière de 20 %. Les posologies de ces traitements seront secondairement réadaptées en fonction de l'évolution de la glycémie ou de l'HbA1c et de la survenue éventuelle d'hypoglycémies. En cas de doute, un avis diabétologique spécialisé reste nécessaire. Chez les patients non diabétiques, il n'existe pas de risque d'hypoglycémie et la prescription d'un iSGLT2 ne justifie pas d'autosurveillance glycémique.

La prévention des effets secondaires des iSGLT2, initialement rapportés au cours des essais thérapeutiques réalisés dans le diabète de type 2, reste un temps essentiel. Ils sont, en effet, l'apanage des patients diabétiques, alors qu'ils sont exceptionnels chez les insuffisants cardiaques non diabétiques. Le risque d'infection urinaire et génitale, voire pelvienne, est en effet lié à l'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose qui n'apparaît que pour des glycémies > 0,8 g/L, donc essentiellement en cas de diabète. Un discret surrisque d'infection génitale et/ou urinaire a cependant été retrouvé au cours des études réalisées dans l'IC, essentiellement en début de traitement, où il est vrai que 50 % des patients inclus étaient diabétiques. Ce surrisque peut être prévenu en conseillant aux patients d'augmenter leur hydratation au cours des premiers jours de traitement. De plus, il faut les inciter à avoir une bonne hygiène intime.

Quant au risque d'acidocétose, dont la particularité sous iSGLT2 est d'être euglycémique, là encore il est réservé aux patients diabétiques, le plus souvent insulino-péniques. Les patients doivent être informés de ce risque pour consulter leur médecin en urgence en cas de survenue de symptômes évocateurs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles de la conscience, polyurie avec odeur acétonémique – pomme verte –, soif excessive...).

Cliniquement, il existe des signes de déshydratation et une hypothermie. Biologiquement, la cétonémie ou la cétonurie sont positives, le pH sanguin veineux < 7,3, mais il n'existe pas d'hyperglycémie, les iSGLT2 contribuant à éliminer l'excès de glucose sanguin. Les facteurs prédisposant à l'acidocétose sont une faible réserve de cellules bêta pancréatiques fonctionnelles, une absorption alimentaire réduite ou une déshydratation sévère, une réduction inappropriée des doses d'insuline, des besoins accrus en insuline comme une affection médicale aiguë, une interven-

Recommandations	Classe	Niveau
Les inhibiteurs de SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine, sotagliflozine) sont recommandés chez les patients avec un diabète de type 2 présentant un risque d'événements CV afin de réduire les hospitalisations pour IC, les événements CV majeurs, les dysfonctionnements rénaux au stade terminal et les décès d'origine CV	I	A
Les inhibiteurs de SGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine et sotagliflozine) sont recommandés chez les patients avec un diabète de type 2 et une ICFER afin de réduire les hospitalisations pour IC et les décès d'origine CV	I	A

Fig. 7 : Recommandations ESC 2021 sur le choix des traitements hypoglycémiant chez les insuffisants cardiaques porteurs d'un diabète de type 2 [5].

tion chirurgicale ou une consommation excessive d'alcool.

Par conséquent, il faut interrompre les iSGLT2 chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes (au mieux 3 jours avant) ou des maladies aiguës, ainsi que dans les autres cas d'absorption alimentaire réduite ou de risque de déshydratation et surveiller, en cas de doute, les corps cétoniques. Quant au risque d'amputation, lié à l'hémoconcentration secondaire à l'effet diurétique des iSGLT2, et traduit par une augmentation de l'hématocrite de quelques pourcents, il n'existe que chez les diabétiques artéritiques sévères. En cas de troubles trophiques, les iSGLT2 ne devront donc pas être prescrits.

L'épidémie d'obésité en cours va augmenter l'association diabète de type 2 et IC, en particulier dans sa forme à fraction d'éjection préservée. Les effets spécifiques des différentes classes d'hypoglycémiant sur le risque d'apparition ou d'aggravation d'une IC, positifs ou négatifs, imposent le développement de stratégies thérapeutiques spécifiques chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques. Cardiologues et diabétologues doivent poursuivre leur collaboration en l'élargissant à la pathologie myocardique pour mieux prendre en charge les patients insuffisants cardiaques diabétiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 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.
- The task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
- CUNHA FM, PEREIRA J, RIBEIRO A *et al.* Age affects the prognostic impact of diabetes in chronic heart failure. *Acta Diabetologica*, 2018;55:271-278.
- MAACK C, LEHRKE M, BACKS J *et al.* Heart failure and diabetes metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2018;39:4243-4254.
- MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* ESC Scientific Document Group. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726. + Corrigendum, *Eur Heart J*, 2021;42:4901.
- 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:e002560.
- MCMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE *et al.* A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*, 2019;21:665-675.
- MCMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE *et al.* The Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:1402-1411.
- SOLOMON SD, RIZKALA AR, LEFKOWITZ MP *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Heart Fail*, 2018;11:e004962.
- TARGHER G, DAURIZ M, LAROCHE C *et al.*, on behalf on the 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.
- JOHANSSON I, DAHLSTROM U, EDNER M *et al.* Prognostic implications of type 2 diabetic mellitus in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1404-1416.
- 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.
- GOTSMAN I, SHAUER A, LOTAN C *et al.* Impaired fasting glucose: a predictor of reduced survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1190-1198.
- MEBAZAA A, GAYAT E, LASSUS J *et al.* for the GREAT Network. Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure. Results from an international observational cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:820-829.
- KLAJDA MD, SCOTT CG, RODEHEFFER RJ *et al.* Diabetes mellitus is an independent predictor for the development of heart failure: a population study. *Mayo Clin Proc*, 2020;95:124-133.
- SEFEROVIC PM, PAULUS WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faces disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*, 2015;36:1718-1727.
- STROM J. Diabetic heart disease: insights from cardiac mechanics. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:489-492.
- FROM AM, SCOTT CG, CHEN HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:300-305.
- ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
- HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:e263-e421.
- SALOMON SD, MCMURRAY JJV, CLAGGETT B *et al.* Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New Engl J Med*, 2022;387:1089-1098.
- VADUGANATHAN M, DOCHERTY KF, CLAGGETT BL *et al.* SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis.

I Revues générales

- ysis of five randomised controlled trials. *Lancet*, 2022;400:757-767.
23. OFSTAD AP, ATAR D, GULLESTAD L *et al.* The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus – a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*, 2018;23:303-323.
 24. WITTE KK, DROZD M, WALKER ANM *et al.* Mortality reduction associated with β -adrenoceptor inhibition in chronic heart failure is greater in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2018;41:136-142.
 25. SEFEROVIC JP, CLAGGETT B, SEIDEMANN SB *et al.* Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017;5:333-340.
 26. MCMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.* for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:1995-2008.
 27. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.* EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
 28. ZANNAD F, FERREIRA JP, POCOCK SJ *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
 29. FITCHETT D, ZINMAN B, WANNER C *et al.* On behalf of the EMPA-REG OUTCOME trial investigators. 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.
 30. RÅDHOLM K, FITZGEE G, PERKOVIC V *et al.* Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2018;138:458-468.
 31. 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.
 32. CANNON CP, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S *et al.* Cardiovascular outcomes with Ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383;15:1425-1435.
 33. ZELNIKER 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.
 34. YAMANI N, USMAN MS, AKHTAR T *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the prevention of heart failure in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2020;27:667-670.
 35. 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.
 36. VERMA S, MCMURRAY JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 2018;61:2108-2117.
 37. BHATT DL, SZAREK M, STEG PG *et al.* SOLOIST-WHF trial investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*, 2021;384:117-128.
 38. TROMP J, PONIŁOWSKI P, SALSALI A *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:826-834.
 39. FITZPATRICK C, CHATTERJEE S, SEIDU S *et al.* Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:2168-2178.
 40. FITCHETT DH, UDELL JA, INZUCCHI SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:49-53.
 41. FLORES E, SANTOS-GALLEGO CG, DIAZ-MEJIA N *et al.* Do the SGLT2-inhibitors offer more than hypoglycemic activity? *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2018;32:213-222.

Les auteurs ont déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des boards et à des réunions avec les laboratoires AstraZeneca et Boehringer-Ingelheim.

I Revues générales

Triple thérapie antithrombotique : pour qui et pour quelle durée ?

RÉSUMÉ : La trithérapie antithrombotique se discute chez les patients avec une indication de traitement anticoagulant au long cours, après une angioplastie ou un syndrome coronaire aigu. La diminution du risque de thrombose de stent, résultant à la fois de l'amélioration de la technique d'angioplastie et de l'utilisation de stents actifs de nouvelle génération, a permis de réduire la durée de cette trithérapie à la phase hospitalière (c'est à dire quelques jours) pour la majorité des patients. Cette stratégie a été validée par des études randomisées qui montrent une importante diminution du risque hémorragique, sans augmentation du risque ischémique coronaire, comparée à la stratégie conventionnelle avec durées plus prolongées (quelques mois). Cependant, chez des patients à haut risque ischémique, la trithérapie doit être étendue à un mois pour limiter au maximum le risque de thrombose de stent. Dans tous les cas, l'utilisation des AOD doit être privilégiée, à des doses efficaces et validées dans la FA. Le clopidogrel est le seul antiagrégant autorisé avec la trithérapie.



F. LECLERCQ
Service de Cardiologie, CHU de MONTPELLIER.

Une triple thérapie antithrombotique, incluant l'association de deux antiagrégants plaquettaires et d'un anticoagulant, a longtemps été considérée comme indispensable après une intervention coronaire percutanée (ICP) ou après un syndrome coronaire aigu (SCA) chez les patients avec une indication de traitement anticoagulant au long cours. Sur le plan pratique, on considère que près de 15 % de l'ensemble des patients qui subissent une ICP sont concernés et que 1/3 des coronariens auront au cours de leur vie une indication de traitement anticoagulant [1].

Le concept de trithérapie a cependant évolué depuis quelques années, avec des durées recommandées de plus en plus courtes. Celles-ci ont même été réduites uniquement à la période hospitalière pour la majorité des patients, dans les dernières recommandations européennes 2021 consacrées à la prise en charge des SCA sans sus-décalage du ST [2]. Nous allons voir que cette stratégie par

défaut doit cependant être réfléchi et adaptée au patient pour limiter au maximum le risque hémorragique, sans compromettre le risque ischémique et notamment celui de thrombose de stent.

Le rationnel de la trithérapie et le prix à payer

Les anticoagulants oraux (ACO) sont généralement indiqués pour les thromboses survenant dans un milieu à faible contrainte de cisaillement (comme dans la maladie thromboembolique veineuse ou la fibrillation atriale [FA]), alors que les antiplaquettaires le sont essentiellement dans la pathologie artérielle athéromateuse dans laquelle les forces de cisaillement sont élevées et où les plaquettes jouent un rôle majeur dans la survenue d'événements ischémiques (concept d'athérothrombose) [3].

L'étude ACTIVE W, publiée en 2007 dans le *Lancet*, avait ainsi démontré que le

I Revues générales

traitement anticoagulant était supérieur à la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) pour prévenir les événements thromboemboliques associés à la FA [4]. Les antiagrégants ont d'ailleurs disparu des recommandations européennes dans cette indication depuis 2017 [5].

Inversement, on sait que le traitement anticoagulant est inefficace pour prévenir la thrombose de stent, qu'une double antiagrégation plaquettaire comprenant un inhibiteur du P2Y₁₂ est la meilleure stratégie antithrombotique dans les mois qui suivent un SCA pour diminuer les événements ischémiques et qu'elle est obligatoire au moins un mois après la mise en place d'une endoprothèse coronaire pour prévenir la thrombose de stent [6, 7].

Dès lors, après ICP ou SCA, chez un patient avec une indication d'anticoagulant au long cours (FA le plus souvent), la triple association antithrombotique semblait indispensable pour prévenir à la fois les événements ischémiques liés à la FA (prévention des AVC notamment) et les événements ischémiques liés à la pathologie coronaire (prévention de la thrombose de stent, essentiellement) [6, 8, 9].

Ainsi, les résultats du registre danois, publiés en 2012 et incluant plus de 11 000 patients ayant une FA et bénéficiant d'une angioplastie coronaire, montraient l'efficacité en termes d'événements ischémiques de la trithérapie antithrombotique dans cette population, au prix cependant d'un risque hémorragique plus que doublé. Dans cette même étude, il est bien montré que le risque hémorragique associé à la trithérapie est d'autant plus important que sa durée est prolongée [8].

Diminuer la durée de la trithérapie pour réduire le risque hémorragique

Les recommandations européennes de 2016 sur la FA, reprises par celles de 2017 sur la DAPT, autorisaient des

Trial	Short DAPT (mois)	Long DAPT (mois)	Thrombose de stent (%)	HR (IC95 %)	p
PRODIGY	6	24	1,3 vs 1,5	1,15 (0,55-2,41)	0,70
RESET	3	12	0,2 vs 0,3	-0,1 (-0,5-0,3)	0,65
EXCELLENT	6	12	0,6 vs 0,1	6,02 (0,72-49,96)	0,10
OPTIMIZE	3	12	0,8 vs 0,8	1,08 (0,49-2,36)	0,86
SECURITY	6	12	0,3 vs 0,4	0,75 (-0,7-0,4)	0,70
ISAR SAFE	6	12	0,3 vs 0,2	1,66 (0,4-6,96)	0,49
ITALIC	6	24	0,3 vs 0	N/A	0,49

Tableau I : Thrombose de stent avec DAPT courte vs longue : données des registres.

durées de trithérapie allant jusque six mois, tout en recommandant une prescription "la plus courte possible" pour limiter le risque hémorragique [5, 10]

L'arrivée des stents actifs (DES) de deuxième génération a permis de réduire de façon importante le risque de thrombose de stent, événement grave mais devenu très rare et même moins fréquent qu'avec les stents nus dans les dernières études et méta-analyses [11, 12].

Ainsi plusieurs études ouvertes ou registres ont validé la sécurité de DAPT courtes avec arrêt précoce de l'aspirine, sur le risque d'événements ischémiques et notamment le risque de thrombose de stent (**tableau I**) [13-15].

L'étude randomisée ISAR triple a inclus 614 patients dans trois centres européens et a comparé une trithérapie de six semaines vs une trithérapie de six mois (groupe contrôle).

Le suivi était de neuf mois, tous les patients bénéficiant de la mise en place d'un DES, dont la moitié étaient des stents actifs de deuxième génération. Il faut cependant noter que les patients avec angioplastie du tronc commun ou antécédents de thrombose de stent étaient exclus de l'étude.

Cette étude n'a pas montré de différences statistiquement significatives entre les groupes concernant le critère de juge-

ment principal composé du décès, de l'infarctus du myocarde, de la thrombose d'endoprothèse, de l'AVC ischémique et de l'hémorragie majeure. Toutefois, seulement le tiers de la population de l'étude avait eu un SCA récent et elle n'avait pas la puissance suffisante pour évaluer les événements ischémiques seuls [16].

Supprimer la trithérapie : est-ce vraiment possible ?

Les données disponibles dans ce domaine se fondent principalement sur des études randomisées contrôlées ouvertes.

L'étude WOEST a été la première étude randomisée à évaluer la stratégie de suppression de la trithérapie dès la sortie de l'hôpital (arrêt de l'aspirine dans les sept premiers jours), comparée à la stratégie conventionnelle de trithérapie entre un et douze mois, selon la situation clinique.

Cette petite étude, incluant 573 patients et seulement 25 % de SCA, a montré une diminution importante (-64 %) des complications hémorragiques dans le groupe avec arrêt précoce de l'aspirine, et de façon apparemment paradoxale, une diminution des complications ischémiques dans ce même groupe [17].

Même si on sait que la diminution des accidents hémorragiques, en limitant

COVERAM

1 comprimé par jour PÉRIDOPRIL arginine - Amlodipine

Traitement de l'HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec péridopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Prix aligné sur le prix des génériques depuis le 15 janvier 2020

Cosimpriel®

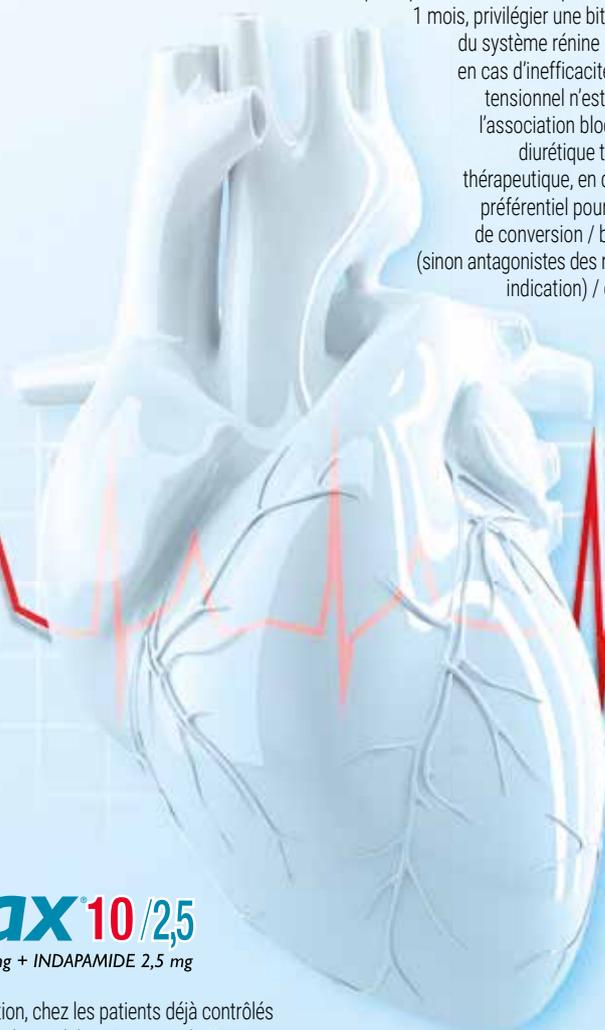
Fumarate de
1^{re} association fixe **BISOPROLOL PÉRIDOPRIL***
arginine

Traitement de l'hypertension artérielle, en traitement de substitution, chez les patients adultes déjà contrôlés par péridopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. Il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après

1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion / bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) / bêtabloquants (ayant cette indication) / diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques¹.

*AMM en date du 06 septembre 2016 pour COSIMPREL 5mg/5mg et en date du 11 août 2016 pour COSIMPREL 5mg/10mg, COSIMPREL 10mg/5mg et COSIMPREL 10mg/10mg



Bipreterax® 10/2,5

PÉRIDOPRIL Arginine 10 mg + INDAPAMIDE 2,5 mg

Traitement de l'HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés par péridopril et indapamide pris simultanément à la même posologie.

Prix aligné sur le prix des génériques depuis le 15 janvier 2020

NATRIXAM®

Indapamide 1.5 / Amlodipine 5, 10

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



IL EST RECOMMANDÉ DE PROPOSER DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES À TOUS LES PATIENTS HYPERTENDUS DÈS LE DIAGNOSTIC D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE. LISTE I / AGRÉÉS COLLECTIVITÉS. REMBOURSEMENT SÉCURITÉ SOCIALE 65 %.



COVERAM



COSIMPREL



BIPRETERAX 10/2,5



NATRIXAM

Pour une information complète, consultez les Résumés des Caractéristiques des Produits sur la base de données publique du médicament en flashant ces QR Codes ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

23 PC 1354 IF - 02/2023 -
Visa n° 22/10/64441025/PM/002.

SERVIER

¹ Fiche mémo HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

Revue générale

notamment le nombre d'arrêts intempestifs du traitement antithrombotique, peut influencer favorablement le risque ischémique, la prudence doit être recommandée dans l'interprétation de ces résultats sur les événements ischémiques car l'étude n'était pas dimensionnée pour évaluer le risque ischémique et qu'un surrisque de thrombose de stent n'est pas à exclure [9, 18].

Les quatre études menées avec les AOD (PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST PCI) apportent des résultats qui vont tous dans le même sens : après angioplastie pour syndrome coronaire aigu ou maladie coronaire stable, des trithérapies de quelques jours, c'est-à-dire limitées à la phase hospitalière (randomisation dans les 72 heures qui suivent l'angioplastie), permettent de diminuer le risque hémorragique, sans signal d'augmentation du risque ischémique coronaire et notamment de celui de thrombose de stent [19, 21].

Les doses d'AOD utilisées dans ces études sont variables selon les études, en fonction du risque hémorragique et notamment de la fonction rénale : 10 à 15 mg/j pour le rivaroxaban, 2,5 ou 5 mg 2x/j pour

l'apixaban, 110 ou 150 mg 2x/j pour le dabigatran, 30 à 60 mg pour l'edoxaban. Quant à l'inhibiteur du P2Y12, il s'agit du clopidogrel dans la majorité des cas, dans moins de 10 % des cas le ticagrelor ou plus rarement le prasugrel.

Dans la revue de la littérature de Gargiulo, incluant les quatre études menées avec les AOD comparant bi vs trithérapie, on note cependant une tendance non significative à l'augmentation du risque d'infarctus et une augmentation significative du risque de thrombose de stent avec la bithérapie [22].

Même s'il y a peu d'évènements dans chaque sous-groupe, ce signal doit cependant être gardé en mémoire et il a d'ailleurs été pris en compte dans les dernières recommandations [2].

Comment sélectionner les patients candidats à une trithérapie à la sortie de l'hôpital : les recommandations européennes

Compte tenu des résultats des études randomisées et des méta-analyses

montrant le bénéfice sur le risque hémorragique de la bithérapie instaurée à la sortie de l'hôpital, cette stratégie est proposée par défaut après ICP ou SCA dans les dernières recommandations du NSTEMI, la durée de la trithérapie se limitant à la phase hospitalière qui, en général, n'excède pas quelques jours [2].

Les patients à risque ischémique élevé et à risque hémorragique faible sont ceux chez lesquels une trithérapie jusqu'à un mois peut être envisagée.

Dans un contexte de SCA, un risque ischémique élevé est défini comme étant associé à une maladie coronaire dite "complexe" (terrain diabétique, maladie pluritronculaire, terrain polyvasculaire, maladie coronaire précoce, insuffisance rénale, maladie inflammatoire associée) ou peut être lié à la procédure (plus de trois stents, lésions longues > 60 mm, antécédent de thrombose de stent, une seule artère perméable, etc.).

En fonction de l'association de ces facteurs, le patient peut ainsi être défini à risque ischémique ou thrombotique élevé ou modéré (**tableau II**).

Risque thrombotique élevé (classe IIa)	Risque thrombotique modéré (classe IIb)
Maladie coronaire complexe et au moins un critère	
Facteurs de surrisque	Maladie coronaire simple et au moins un critère
<ul style="list-style-type: none"> ● Diabète sucré requérant un traitement ● Antécédents d'IM ● Maladies pluritronculaires ● Atteintes polyvasculaires ● Maladie coronaire prématurée (< 45 ans) ou récurrente (nouvelle lésion dans un délai de 2 ans) ● Maladie inflammatoire systémique concomitante (VIH, lupus érythémateux systémique ou polyarthrite chronique) ● Maladie rénale chronique et débit de filtration glomérulaire estimé (15-59 mL/min/1,73 m²). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diabète sucré requérant un traitement ● Antécédents d'IM ● Atteintes polyvasculaires ● Maladie rénale chronique et débit de filtration glomérulaire estimé (15-59 mL/min/1,73 m²).
Aspects techniques	
<ul style="list-style-type: none"> ● Au moins trois stents implantés ● Au moins trois lésions traitées ● Longueur totale du stent > 60 mm ● Antécédent de revascularisation complexe (tronc commun stent au niveau d'une bifurcation avec ≥ 2 stents implantés, occlusion chronique totale, <i>stenting</i> du dernier vaisseau perméable) ● Antécédent de thrombose de stent sous traitement antiplaquettaire 	

Tableau II : Critères de risque pour un traitement prolongé avec un deuxième agent antithrombotique.

- Antécédent d'hémorragie cérébrale ou d'AVC ischémique
- Antécédent de pathologie intracrânienne
- Hémorragie digestive récente ou anémie possiblement en rapport avec un saignement digestif
- Toute pathologie digestive à risque hémorragique
- Insuffisance hépatique
- Coagulopathie ou thrombopathie à risque hémorragique
- Âge très avancé ou fragilité liée à l'âge
- Insuffisance rénale dialysée ou DGG < 15 mL/min/1,73 m²

Tableau III : Situations cliniques à risque hémorragique élevé, en défaveur de la trithérapie au-delà de la phase hospitalière (recommandations européennes 2021).

À noter que ces dernières recommandations concernent les SCA et peuvent être appliquées par défaut à la maladie coronaire stable où le risque ischémique est souvent mais pas toujours moins important (facteurs anatomiques ou procéduraux à considérer notamment).

Le risque hémorragique peut être évalué par des scores (HAS-BLED notamment pour la FA) mais aucun d'eux n'a été validé pour évaluer le risque hémorragique associé à la trithérapie antithrombotique.

Les recommandations considèrent ainsi certaines situations cliniques comme associées à un risque hémorragique élevé et donc en défaveur de la trithérapie (*tableau III*).

Comment diminuer le risque hémorragique

1. Sélection des anticoagulants

La diminution du risque d'hémorragie grave constatée avec les AOD comparés aux AVK dans la FA laisse à penser que ce bénéfice pourrait être maintenu en cas de trithérapie antithrombotique. Ainsi, les études en sous-groupes, faites dans les principales études menées dans la FA avec

les AOD, confirment le maintien de ce bénéfice comparé aux AVK quand ils sont associés à un ou deux antiagrégants plaquettaires; les sous-groupes avec trithérapie sont cependant très petits [18-21, 23].

Parmi les études ayant validé la bithérapie avec les AOD après angioplastie chez les patients avec indication de traitement anticoagulant, seule l'étude AUGUSTUS, menée avec l'apixaban, a comparé la trithérapie avec des AOD vs celle utilisant des AVK et montre une supériorité de l'AOD en termes d'événements hémorragiques [21]. Les autres études comparent une bithérapie avec AOD à une trithérapie avec des AVK, et sont logiquement en faveur de la bithérapie concernant le risque hémorragique [19, 20, 22].

À noter également que les études REDUALPCI (dabigatran) et AUGUSTUS (apixaban) utilisaient les AOD à la dose recommandée pour la prévention des accidents thromboemboliques de la FA, alors que le rivaroxaban dans l'étude PIONEER était utilisé à une dose moindre, et non validée dans la FA (15 ou 10 mg selon le risque hémorragique).

Une méta-analyse récente de ces trois études est cependant en faveur de l'utilisation des doses pleines d'AOD pour prévenir le risque thromboembolique lié à la FA, dans cette indication particulière d'association à des antiagrégants plaquettaires [24].

Il n'est ainsi pas possible d'affirmer que la prévention du risque thromboembolique en relation avec une FA soit assurée avec de plus faibles doses d'AOD que celles validées dans les études.

2. Sélection des antiplaquettaires

Le clopidogrel est l'antiplaquettaire à privilégier en combinaison avec l'aspirine et un anticoagulant oral. Les inhibiteurs du P2Y₁₂ plus récents et plus puissants, prasugrel et ticagrelor, ne sont pas recommandés en raison d'un

risque plus élevé d'hémorragie en comparaison du clopidogrel et des données limitées sur leur rôle dans le contexte d'une trithérapie. Par contre, si le clopidogrel n'est pas une option (allergie, antécédent de thrombose d'endoprothèse, par exemple), on peut envisager d'utiliser le ticagrelor ou le prasugrel dans un contexte de bithérapie, ces associations étant d'ailleurs possibles dans les études menées avec les AOD. En plus de l'antiplaquettaire choisi, il est recommandé que les patients avec trithérapie prennent de l'aspirine à faible dose (maximum 100 mg/j).

3. Protection gastro-intestinale

Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) doit être envisagé comme protection gastrique pour les patients avec trithérapie, particulièrement ceux qui ont des antécédents de saignements gastro-intestinaux ou d'ulcère [25]. Bien qu'il n'y ait pas beaucoup de données sur l'efficacité de la protection gastrique dans une trithérapie, les IPP ont montré une réduction du risque de saignements gastro-intestinaux d'au moins 50 % chez les patients qui suivent une DAPT [26].

L'hypothèse d'une possible interaction médicamenteuse entre certains IPP (oméprazole et ésoméprazole) et le clopidogrel sur la base des données observationnelles a été évoquée mais n'a pas été confirmée comme associée à des conséquences cliniques dans les études randomisées [27]. Une fois la trithérapie terminée, l'IPP devrait être arrêté s'il n'est plus nécessaire.

4. Dépister les facteurs de risque réversibles d'hémorragie

Une pression artérielle non contrôlée, un INR labile, l'utilisation de médicaments qui prédisposent le patient à des saignements (AINS, corticostéroïdes, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et une consommation fréquente d'alcool (p. ex. ≥ 8 consommations alcoolisées par semaine) peuvent

I Revues générales

augmenter le risque d'hémorragie du patient. Ces facteurs de risque doivent être dépistés et contrôlés avant de commencer le traitement et pendant toute la thérapie.

5. Stratégie pour limiter le risque hémorragique en cas de bi ou de trithérapie :

- limiter au maximum la durée de la trithérapie (un mois maximum);
- privilégier les anticoagulants oraux directs aux anti-vitamine-K;
- cibler un *International Normalized Ratio* (INR) entre 2 et 2,5 sous anti-vitamine-K;
- sous anticoagulant oral direct, les doses sont : apixaban 5 mg × 2/j, dabigatran 110 mg ou 150 mg × 2/j, rivaroxaban 15 ou 20 mg/j (les doses réduites sont à privilégier si insuffisance rénale ou si patients à risque hémorragique élevé);
- utiliser l'aspirine à la plus faible dose (75 à 100 mg/j);
- sous inhibiteur du P2Y12 : privilégier le clopidogrel au prasugrel et au ticagrelor;
- utiliser largement un IPP afin de prévenir les complications hémorragiques gastro-intestinales;
- dépister et contrôler les facteurs de risque réversibles d'hémorragie : éviter AINS, antidépresseurs antisérotoninergiques, attention à l'alcool.

■ Conclusion

L'indication conjointe d'un traitement anticoagulant et d'un traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas rare chez le coronarien. Les études récentes montrent que la trithérapie peut être réduite au minimum (phase hospitalière) dans un grand nombre de cas après angioplastie ou SCA et indication de traitement anticoagulant au long cours. Il est cependant nécessaire d'évaluer précisément le risque ischémique et hémorragique du patient pour proposer une stratégie thérapeutique personnalisée. Une trithérapie d'un mois maximum sera donc à envisager en cas de

POINTS FORTS

- La trithérapie antithrombotique doit être raccourcie le plus possible pour limiter le risque hémorragique.
- Pour un grand nombre de patients, la durée de la trithérapie doit se limiter à la phase hospitalière.
- En cas de risque ischémique coronaire élevé (antécédent de thrombose de stent, lésions complexes longues ou diffuses, stents multiples, terrain diabétique ou insuffisance rénale sévère, maladie polyvasculaire...), et de risque hémorragique faible ou modéré, la trithérapie peut être étendue à un mois maximum.
- Les AOD seront privilégiés dans une association aux antiagrégants plaquettaires, en utilisant des doses validées dans la FA.
- Les mesures pour limiter le risque hémorragique doivent être encouragées (thérapeutiques associées à risque hémorragique telles que AINS stoppées, doses faibles d'aspirine, clopidogrel seul utilisable, INR dans la cible, utilisation large des IPP).

risque ischémique coronaire élevé, lié au patient ou à la procédure (prévention de la thrombose de stent). La dose du traitement anticoagulant devra, si possible, être celle qui prévient efficacement les accidents thromboemboliques (FA le plus souvent) en privilégiant les AOD. Enfin, dans tous les cas, il faudra dépister et corriger les facteurs de risque réversibles d'hémorragie.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIBSON CM, MEHRAN R, BODE C *et al.* Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016;375:2423-2434.
2. COLLET JP, THIELE H, BARBATO E *et al.* Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2021;42:1289-1367.
3. GOLDSMITH HL, TURITTO VT. Rheological aspects of thrombosis and hemosta-

sis: basic principles and applications. *Thromb. Haemost.*, 1986;55:415-435.

4. ACTIVE writing group clopidogrel plus aspirin *versus* oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;367:1903-1912.
5. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
6. LEON MB, BAIM DS, POPMA JJ *et al.* A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998;339:1665-1671.
7. STEINHUBL SR, BERGER PB, MANN T *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
8. LAMBERTS M, OLESEN JB, RUWALD MH *et al.* Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction.

- tion and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2012;126:1185-1193.
9. LIP GY, HUBER K, ANDREOTTI F *et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost*, 2010;103:13-28.
 10. VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE RA *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018;39:213-225.
 11. KASTRATI A, MEHILLI J, PACHE J *et al.* Analysis of 14 Trials comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med*, 2007;356:1030-1039.
 12. TADA T, BYRNE RA, SIMUNOVIC I *et al.* Risk of Stent Thrombosis Among Bare-Metal Stents, First-Generation Drug-Eluting Stents and Second-Generation Drug-Eluting Stents, Results From a Registry of 18,334 Patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013;6:1267-1274.
 13. GWON HC, HAHN JY, PARK KW *et al.* Six-Month Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents. The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After stenting (EXCELLENT) Randomized, Multicenter Study. *Circulation*, 2012; 125:505-513.
 14. SCHULZ-SCHÜPKE S, BYRNE RA, TEN BERG JM *et al.* ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*, 2015;36:1252-1263.
 15. Gilard M, Barragan P, Noryani AL *et al.* 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients non-resistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:777-786.
 16. FIEDLER KA, MAENG M, MEHILLI J *et al.* Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65:1619-1629.
 17. DEWILDE WJM, OIRBANS T, VERHEUGT FWA *et al.* WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013;381:1107-1115.
 18. STEG PG, HUBER K, ANDREOTTI F *et al.* Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2011;32:1854-1864.
 19. CANNON CP, BHATT DL, OLDGREN J *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017; 377: 1513-1524.
 20. LOPES RD, HEIZER G, ARONSON R *et al.* For the AUGUSTUS Investigators Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2019; 380:1509-1524.
 21. VRANCKX P, VALGIMIGLI M, ECKARDT L *et al.* Edoxaban treatment versus vitamin k antagonist in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention (ENTRUST-AF-PCI). *Lancet*, 2019;394:1335-1343.
 22. GARGIULO G, GOETTE A, TIJSSEN J *et al.* M Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2019;7:3757-3767.
 23. DANS AL, CONNOLLY SJ, WALLENTIN L *et al.* Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY). *Trial*, 2013;127:634-640.
 24. POTPARA TS, MUJOVIC N, PROIETTI M *et al.* Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*, 2020; 22:33-46.
 25. AGEWALL S, CATTANEO M, COLLET JP *et al.* Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*, 2013;34:1708-1713.
 26. SILLER-MATULA JM, JILMA B, SCHRÖR K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2010;8:2624-2641.
 27. BHATT DL, CRYER BL, CONTANT CF *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010;363:1909-1917.

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

I Revues générales

Que faire en cas d'insuffisance mitrale associée à un rétrécissement aortique ?

RÉSUMÉ : L'association d'une insuffisance mitrale (IM) et d'un rétrécissement aortique (RA) est fréquemment retrouvée du fait de l'augmentation de l'étiologie dégénérative. L'IM peut aussi être secondaire à l'évolution de la pathologie aortique. Elle pose de multiples problèmes diagnostiques pour évaluer précisément la sévérité de chacune des valvulopathies. Les différentes formes cliniques et échocardiographiques doivent être connues pour proposer le traitement le plus adapté. Nous discuterons de l'impact pronostique de cette double valvulopathie, des limites diagnostiques en échocardiographie et des solutions apportées par l'imagerie multimodalité, et enfin des possibilités de prise en charge thérapeutique.



A. BERNARD
Service de Cardiologie, CHRU de TOURS.

Les polyvalvulopathies du cœur gauche représentent 25 % des valvulopathies

L'étiologie la plus fréquente est dégénérative, suivie des valvulopathies post-radiques et enfin rhumatismales [1]. Avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence du RA, l'association d'un RA serré et d'une IM est rencontrée fréquemment en pratique clinique. Dans les cohortes et études internationales sur le TAVI, une IM au moins modérée est observée dans 15 à 20 % des cas et n'est pas traitée dans la majorité des situations [2]. En termes d'impact sur la mortalité, les données sont disparates avec des études n'ayant pas les mêmes critères d'inclusion ou d'évaluation de la sévérité de l'IM. Dans les études chirurgicales de remplacement valvulaire aortique, une IM primaire moyenne non traitée est un facteur prédictif de mortalité tardive cumulée [3]. Une IM secondaire, en revanche, n'est pas un facteur prédictif de mortalité, mais est associée à un taux plus élevé d'insuffisance cardiaque [4]. Mais si l'IM ne s'améliore pas après la procédure, elle est

associée à un risque de mortalité cinq fois plus élevé [5]. Concernant le TAVI, deux méta-analyses ont montré que la présence d'une IM significative était associée à une mortalité à 30 jours, un an et deux ans plus élevée [6, 7]. Dans une étude de cohorte issue de la base de données nationale française, une association avec la mortalité toute cause et cardiovasculaire (CV) était mise en évidence, mais l'IM n'était pas un facteur indépendant de mortalité [8].

L'association d'une IM et d'un RA génère plusieurs contraintes hémodynamiques sur le ventricule gauche

La sténose aortique induit une élévation de la postcharge, ce qui augmente le gradient de pression transmittal en systole. Ainsi, sur une valve mitrale fuyante et pour une surface de régurgitation (SOR) donnée, le volume de régurgitation (VR) sera plus élevé. L'IM peut donc être surestimée. La présence d'une IM moyenne à sévère entraîne une diminution du volume d'éjection d'aval, d'où une diminution du flux au travers de la valve aor-

tique. Cela peut diminuer le gradient de pression maximal et moyen de la sténose aortique et ainsi sous-estimer la sévérité du RA. Un RA bas débit-bas gradient avec FEVG préservée peut donc être observé, ce qui nécessitera des examens complémentaires pour affirmer la sévérité du RA.

L'élévation chronique de la postcharge liée au RA provoque une hypertrophie concentrique du ventricule gauche qui peut évoluer vers une dysfonction diastolique, une dilatation de l'oreillette gauche et une IM secondaire [9]. Un certain nombre de patients avec RA peuvent évoluer vers une hypertrophie excentrique du ventricule gauche et une altération de la FEVG ("afterload mismatch"), ou avoir une cardiomyopathie concomitante, ischémique par exemple. Un RA bas débit-bas gradient avec FEVG altérée peut alors être observé. Cela peut engendrer une IM secondaire du fait du remodelage VG, de la dilatation annulaire et de la restriction des feuillets mitraux associée [9]. L'IM peut aussi être primaire car la prévalence des calcifications est élevée chez les patients âgés, comme la dégénérescence fibro-élastique [10]. Enfin, plusieurs mécanismes peuvent être associés amenant à une étiologie mixte de l'IM.

Les difficultés diagnostiques concernent la quantification de chacune des deux valvulopathies

Comme une IM peut sous-estimer la sévérité d'un RA avec un gradient transvalvulaire aortique abaissé, le problème est donc celui de quantifier le degré réel de sténose aortique [11]. En cas de gradient moyen transvalvulaire aortique > 40 mmHg, il n'y a bien sûr pas de doute à avoir, tout en s'étant assuré que l'on ne confond pas le jet d'IM et celui de la voie aortique, particulièrement avec un jet d'IM excentré longeant le septum interatrial. Dans ce cas, la voie parasternale droite peut aider à se corriger. La première étape est d'évaluer le ventricule gauche (volumes et FEVG)

et le volume d'éjection systolique pour constater ou non la situation de bas débit cardiaque (définie par $SVi < 35 \text{ mL/m}^2$).

>>> Dans le cas d'un bas débit cardiaque avec FEVG préservée (FEVG > 50 %)

Une approche dite intégrative, tenant en compte des paramètres cliniques et échocardiographiques complémentaires, est préconisée : symptômes typiques (sans autre explication), hypertrophie ventriculaire gauche (en l'absence d'hypertension artérielle), ou altération de la fonction longitudinale (sans autre cause). L'index de perméabilité est une mesure complémentaire dans les situations équivoques (ITV sous-aortique/ITV aortique < 0,25 : RA serré fort probable). Le scanner cardiaque avec mesure du score calcique valvulaire apporte des informations complémentaires importantes en évaluant le degré de calcification valvulaire : RA serré fort probable = homme > 3 000 AU et femme > 1 600 AU ; probable = homme > 2 000 AU et femme > 1 200 AU ; peu probable = homme < 1 600 et femme < 800 [12] (**tableau I**).

>>> Dans le cas d'un bas débit cardiaque avec FEVG altérée < 50 %

L'échocardiographie de stress sous dobutamine pourra être prise à défaut.

L'augmentation du flux d'éjection aortique ne sera pas forcément suffisante sous dobutamine dans ce contexte d'IM, d'autant plus si l'IM a une composante étiologique primaire. Le score calcique sera l'examen de recours. Enfin, les méthodes de planimétrie de la valve aortique, par ETO et scanner cardiaque avec injection, peuvent compléter l'analyse [10].

>>> Concernant la quantification de l'IM

Il est fréquent que la vitesse maximale du flux d'IM dépasse 6 m/s à cause de l'augmentation de pression transmittale, en cas de RA. Le VR est donc augmenté et surestimerait la sévérité de l'IM. Il en est de même pour l'évaluation de la surface du jet dans l'oreillette gauche en Doppler couleur. Pour une même taille d'orifice régurgitant, un flux de vitesse maximale à 6 m/s apparaîtrait 44 % plus large en surface Doppler couleur qu'un flux à 5 m/s [13, 14]. Il faut donc se concentrer sur la surface d'orifice régurgitant (SOR) par la méthode PISA, et moins sur le VR. Une petite SOR, même avec un jet large et de vitesse élevée, sera rassurante sur le fait que l'IM est non sévère. La quantification est complexe et ne peut reposer sur un seul critère. Une approche multiparamétrique est donc indispensable. L'échocardiographie 3D permet d'évaluer de façon plus fiable les volumes et la fraction de régurgitation.

Combinaison des lésions valvulaires	RA	IM
RA		L : augmentation du volume régurgitant L : aire du jet augmentée en Doppler couleur mapping S : IRM pour quantifier volumes IM et fraction de régurgitation pour confirmer la sévérité de la fuite
IM	L : ne pas confondre le jet d'IM avec le jet du RA L : un RA bas débit-bas gradient est fréquent S : écho sous dobutamine ou score calcique pour confirmer la sévérité du RA	

Tableau I : Limites (L) de l'évaluation échocardiographique des polyvalvulopathies associant IM et RA et solutions (S) proposées. D'après UNGER P. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018;11:e007862.

Revue générale

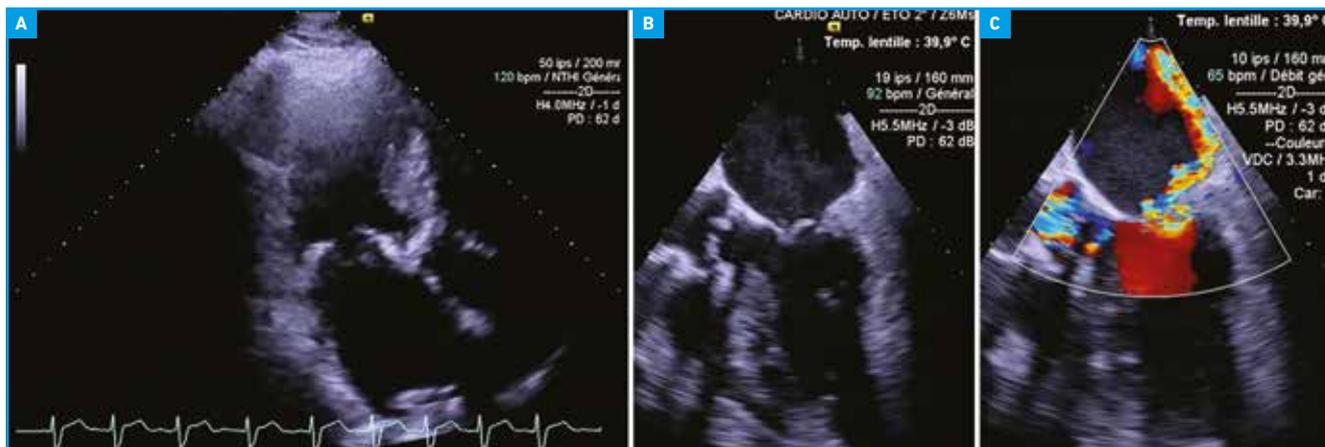


Fig. 1 : Exemples : (A) calcifications annulaires mitrales et aortiques importantes. (B) IM sévère associée à un RA, par prolapsus de A2 mis en évidence en ETO, responsable d'une fuite très excentrée (C).

Une IRM cardiaque avec quantification de l'IM peut être réalisée (*tableau I*).

>>> L'analyse du mécanisme de l'IM et de son étiologie est un point essentiel pour aider à la compréhension de la situation (fig. 1)

L'IM associée à la sténose aortique peut aussi bien être d'étiologie primaire que secondaire [15] :

- secondaire par le remodelage ventriculaire gauche associé au RA en phase décompensée ou par une cardiopathie ischémique associée, fréquente chez les sujets âgés ;
- primaire avec lésions des feuillets valvulaires, par la possibilité d'un prolapsus mitral sur dégénérescence fibro-élastique ou par les calcifications valvulaires fréquentes.

Si l'ETT n'est pas suffisante, le recours à l'ETO doit se faire très facilement pour préciser le mécanisme lésionnel et l'aspect tissulaire.

>>> Après l'évaluation indépendante de chaque valvulopathie, l'évaluation du ventricule gauche permet de juger le retentissement global de cette double valvulopathie

RA et IM ont des effets opposés sur la fonction ventriculaire. Ce retentisse-

ment peut se traduire, selon la sévérité de chacune des valvulopathies, par un remodelage hypertrophique, une dilatation cavitaire (mesure des volumes, de l'indice de sphéricité), une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG Simpson biplan, 3D). Le dp/dt peut être fait facilement dans cette situation et permet d'évaluer la contractilité myocardique, cet indice étant moins charge-dépendant que la FEVG. L'analyse du strain global longitudinal peut compléter cette analyse. L'évaluation de la taille de l'oreillette gauche et l'estimation des pressions pulmonaires apprécient également la sévérité du retentissement global.

L'IRM cardiaque permet d'évaluer des lésions myocardiques (analyse de la fibrose), au-delà de la mesure des volumes.

Au terme de cette évaluation, la prise en charge se discutera au cas par cas

L'appréciation du statut clinique du patient, des comorbidités éventuelles, de la fragilité, du statut coronarien et du risque de procédures combinées est indispensable pour discuter du dossier en "heart team".

Dans l'*Euro heart survey on valvular heart disease*, la mortalité péri-opératoire d'un double remplacement valvulaire était de 6,5 % contre 2,7 % pour un remplacement valvulaire aortique isolé (et 4,3 % si combiné à une revascularisation) [1]. Le double remplacement valvulaire est donc difficilement envisageable chez un patient âgé, à haut risque opératoire et peut même se discuter chez les patients à risque intermédiaire [14].

Avec le développement du TAVI, les indications étant de plus en plus larges, la question de ne traiter que le RA serré se pose fréquemment. Et ceci d'autant plus s'il y a une possibilité que l'IM régresse après le TAVI. En effet, la levée de l'obstacle aortique entraîne immédiatement une chute de la pression systolique intra-ventriculaire gauche, ce qui abaisse le gradient transmitral, et pourrait ainsi faire diminuer la sévérité de l'IM. À distance de l'intervention, on peut aussi observer une diminution de l'IM du fait du remodelage inverse du ventricule gauche et de la diminution de la restriction valvulaire mitrale. C'est ce qui est observé dans l'étude PARTNER : 69 % des patients avec remplacement valvulaire chirurgical aortique, et 58 % des patients avec TAVI, présentent une diminution de l'IM après la procédure isolée sur la valve aortique. À l'opposé, certains patients présentent une aggrava-

POINTS FORTS

- Peu de données robustes sont disponibles sur le diagnostic et la prise en charge en cas de RA et IM associés.
- L'évaluation du mécanisme et de l'étiologie de l'IM sont essentiels.
- La quantification de la sévérité de chaque valvulopathie doit être rigoureuse et multiparamétrique.
- La décision thérapeutique ne peut se faire qu'après évaluation du statut clinique et du risque opératoire.
- Le développement des techniques percutanées permet maintenant d'envisager des procédures combinées et/ou séquentielles.

tion de l'IM : 2,8 % après remplacement valvulaire chirurgical aortique et 5,8 % après TAVI. Certains facteurs pourraient influencer l'absence d'amélioration de l'IM : une IM d'étiologie primaire, mais aussi l'apparition d'un bloc de branche gauche post-procédure, des troubles de la cinétique segmentaire [16] (**tableau II**).

L'option d'un traitement percutané de la valve mitrale étant maintenant possible, il faudra aussi évaluer la faisabilité et le risque de la technique afin d'envisager un traitement échelonné : traiter dans un premier temps le RA selon la méthode la plus adéquate pour le patient, puis traiter l'IM par voie percutanée. Les dernières recommandations européennes ne proposent pas de stratégie spécifique du fait d'un faible niveau de preuves. Les recommandations américaines ACC/AHA 2020 proposent une stratégie selon que le patient est candidat TAVI ou chirurgical, selon l'étiologie primaire ou secondaire de l'IM, et selon le risque chirurgical [17] (**tableau III**).

Dans le cas d'une IM sévère à traiter chirurgicalement et d'un RA associé, le remplacement valvulaire aortique simultané est une recommandation de classe I (niveau C) si le RA est sévère. Si le RA est moyennement serré (défini par la surface fonctionnelle, estimée entre 1 et 1,5 cm² ou gradient moyen entre 25 et 40 mmHg), le remplacement valvulaire aortique doit être considéré (IIa, C) après une évaluation clinique complète [12].

Facteurs associés à une diminution de l'IM	Facteurs associés à une augmentation de l'IM
Diminution de la pression systolique intra VG (succès hémodynamique du RVAo/TAVI) Remodelage VG inverse	Mismatch patient-prothèse (persistance d'une pression systolique VG élevée)
Absence de calcification mitrale annulaire	Anneau mitral dilaté
IM secondaire	IM primaire
DTDVG 50 mm	OG dilatée
DTSVG 36 mm	Anneau mitral dilaté
Absence de fibrillation atriale	Valve auto-expansible avec implantation basse
Absence d'hypertension pulmonaire	IAO moyenne ou plus importante
Gradient moyen 40 mmHg	
Type de valve (déployée par ballon)	
Antécédent de coronaropathie ou infarctus	

Tableau II : Facteurs associés à une diminution/augmentation de la sévérité de l'IM après une intervention de la valve aortique (chirurgicale ou percutanée) traduit d'après [14].

RA serré	IM sévère	Risque chirurgical	Procédure
Candidat RVAo chir	IM primaire Accessible à une plastie	Faible Intermédiaire	RVAo + plastie mitrale chir
Candidat RVAo chir	IM primaire Non accessible à une plastie	Faible Intermédiaire	RVAo+ RVM chir
Candidat TAVI	IM primaire Accessible à une plastie	Élevé Prohibitif	TAVI + réparation percutanée bord à bord (séquentiel)
Candidat RVAo chir Candidat TAVI	IM secondaire	Faible Intermédiaire	RVAo + Plastie mitrale/RVM chir ou TAVI + réparation percutanée bord à bord (séquentiel)
Candidat TAVI	IM secondaire	Élevé Prohibitif	TAVI + réparation percutanée bord à bord (séquentiel)

Tableau III : Proposition de prise en charge de l'association complexe IM et RA, traduit d'après 2020 ACC/AHA Guideline for the management of valvular heart disease. RVAo : remplacement valvulaire aortique ; RVM : remplacement valvulaire mitral.

I Revues générales

BIBLIOGRAPHIE

1. IUNG B, DELGADO V, ROSENHEK R *et al.* Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the eurobservational research programme valvular heart disease II survey. *Circulation*, 2019;140:1156-1169.
2. NOMBELA-FRANCO L, RIBEIRO HB, Urena M *et al.* significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63:2643-2658.
3. BARREIRO CJ, PATEL ND, FITTON TP *et al.* Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and functional outcome. *Circulation*, 2005;112: 1443-447.
4. RUEL M, KAPILA V, PRICE J *et al.* Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation*, 2006;114:1541-546.
5. COUTINHO GF, CORREIA PM, PANCAS R *et al.* Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013;44:32-40.
6. NOMBELA-FRANCO L, ELTCHANINOFF H, ZAHN R *et al.* Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart*, 2015;101:1395-1405.
7. SANNINO A, LOSI MA, SCHIATTARELLA GG *et al.* Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4,839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 2014;114:875-882.
8. ZHANG J, BISSON A, BOUMHIDI J *et al.* The prognosis of baseline mitral regurgitation in patients with transcatheter aortic valve implantation. *J Clin Med*, 2021;10:3974.
9. UNGER P, DEDOBBELEER C, VAN CAMP G *et al.* Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*, 2010;96:9-14.
10. UNGER P, TRIBUILLOY C. Aortic stenosis with other concomitant valvular disease: aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral stenosis, or tricuspid regurgitation. *Cardiol Clin*, 2020;38:33-46.
11. UNGER P, PIBAROT P, TRIBUILLOY C *et al.* Multiple and Mixed Valvular Heart Diseases. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018;11:e007862.
12. BEYERSDORF F, BALDUS S, BAUERSACHS J *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2022;43:561-632.
13. GRAYBURN PA, WEISSMAN NJ, ZAMORANO JL. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*, 2012;126:2005-2017.
14. SANNINO A, GRAYBURN PA. Mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis: diagnosis and management. *Heart*, 2018;104:16-22.
15. EL SABBAGH A, REDDY YNV, NISHIMURA RA. mitral valve regurgitation in the contemporary era. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:628-643.
16. UNGER P, DEDOBBELEER C, VANDEN EYNDEN F *et al.* Mitral regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: does the prosthesis matter? *Int J Cardiol*, 2013;168:1706-1709.
17. OTTO CM, NISHIMURA RA, BONOW RO *et al.* 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*, 2021;143:e35-e71.

L'auteur a déclaré recevoir des honoraires de consultant de la société ABBOTT.

Revue générale

Gestion des arythmies maternelles pendant la grossesse

RÉSUMÉ : Les arythmies maternelles représentent la première complication cardiologique lors des grossesses. Dans la très grande majorité des cas, ces arythmies sont bénignes et bien tolérées et ne nécessiteront aucun traitement. Une cardiopathie sous-jacente sera toujours recherchée. Toute cardiopathie connue sera idéalement réévaluée et équilibrée au mieux avant toute grossesse. En cas de nécessité de traitement, le rapport bénéfice/risque sera évalué en concertation multidisciplinaire.



**N. COMBES^{1,2}, S. COMBES¹,
M. RATSIMANDRESY¹, R. LY¹,
A. MALTRET²**

¹ Unité de Rythmologie, Pôle de Cardiologie pédiatrique et congénitale adulte, Clinique Pasteur, TOULOUSE.

² Unité de Rythmologie, Pôle de Cardiologie pédiatrique et congénitale adulte, Hôpital Marie Lannelongue, LE PLESSIS-ROBINSON.

Les palpitations et arythmies maternelles sont très fréquentes pendant la grossesse. Ainsi est retrouvée, dans plus de 50 % des cas lors de Holter systématiques, une augmentation de la charge rythmique en extrasystoles auriculaires et ventriculaires [1]. Les arythmies symptomatiques représentent la première cause de complication cardiologique lors de la grossesse [2]. Un bilan cardiologique minimal clinique, ECG et échocardiographique sera toujours réalisé. Un tracé ECG percritique sera recherché. Ces arythmies seront le plus souvent bénignes (**fig. 1**) sans nécessité de prise en charge spécifique [3]. Plus rarement, des arythmies soutenues pourront survenir, auriculaires majoritairement, ventriculaires exceptionnellement.

On notera une augmentation récente de la prévalence de la fibrillation auriculaire [4] associée à un âge plus tardif pour les grossesses et à une augmentation de la prévalence des facteurs de risque vasculaires (notamment le surpoids et l'hypertension artérielle). Un traitement spécifique pourra être proposé après discussion multidisciplinaire avec l'équipe de gynécologie-obstétrique. La plupart des prises en charge, comme nous le verrons, seront réalisées au cas par cas en fonction de la tolérance de l'arythmie et du rapport bénéfice/risque individuel. Les études sur le sujet restent, en effet, limitées, ne permettant pas de proposer de recommandations avec un haut niveau de preuve. Dans tous les cas, les patientes connues porteuses d'arythmies ou de cardiopathie ultrastructu-

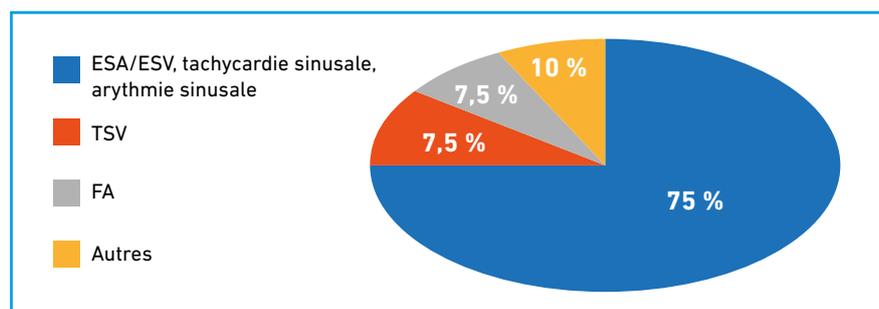


Fig. 1 : Principales causes de palpitations pendant la grossesse (à partir de [3]). TSV : tachycardie supraventriculaire. FA : fibrillation auriculaire. ESA : extrasystole auriculaire. ESV : extrasystole ventriculaire.

Revue générale

relle seront idéalement bilantées et, si possible, traitées en préconceptionnel. Avec un bon encadrement, la très grande majorité des grossesses se déroulera normalement, y compris en cas de cardiopathie sous-jacente [5].

Facteurs favorisant les arythmies pendant la grossesse

Plusieurs adaptations physiologiques associées à la grossesse vont favoriser les arythmies, d'autant plus que la patiente est porteuse d'une cardiopathie sous-jacente. Les changements hormonaux avec augmentation des taux d'œstradiol et de progestérone sont pro-arythmiques. Le système nerveux autonome est modifié avec une augmentation de la sensibilité cardiaque au tonus adrénergique. Des changements hémodynamiques importants (augmentation de 30 à 50 % du volume sanguin circulant, augmentation de la fréquence cardiaque de 10 à 15 %) vont accroître les forces de stretch sur les cardiomyocytes, augmenter les post-dépolarisations précoces, diminuer les périodes réfractaires et ralentir les vitesses de conduction. L'augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin circulant, associée à une diminution des résistances vasculaires périphériques, va être source de palpitations avec tachycardie sinusale sur circulation hyperdynamique. Ainsi, les palpitations seront plus fréquentes à la fin du 2^e et au début du 3^e trimestre, au pic des modifications hémodynamiques de la grossesse [6].

Moyens thérapeutiques

1. Les antiarythmiques (fig. 2) [7]

Peu d'études ont été réalisées sur la sécurité et l'efficacité des anti-arythmiques pendant la grossesse. Le principe de précaution prédomine, surtout pendant la phase d'organogénèse du fœtus au 1^{er} trimestre. Les doses minimales efficaces seront utilisées. La **figure 2** résume les

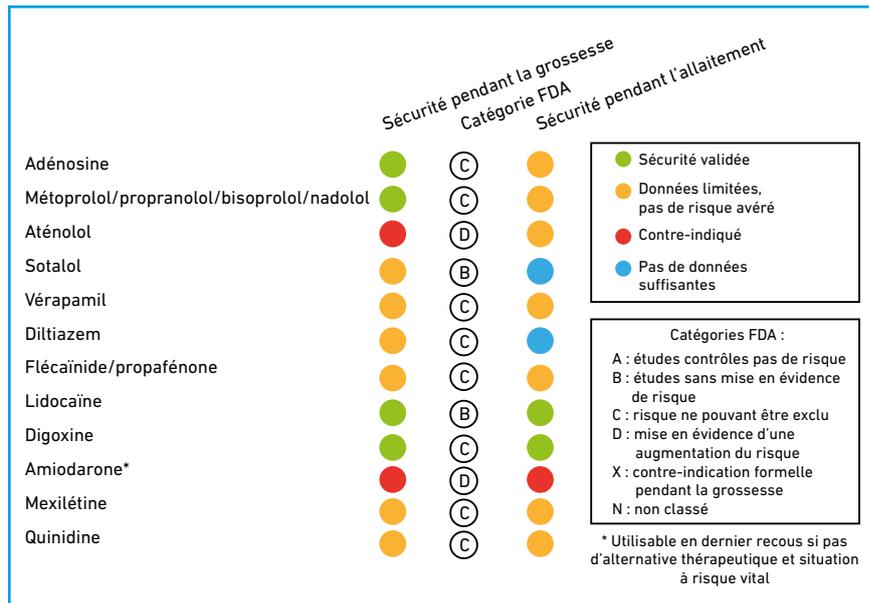


Fig. 2 : Antiarythmiques utilisables pendant la grossesse. De [7].

données actuelles sur les anti-arythmiques utilisables en France. L'analyse du Vidal reste limitée, sans véritable classification. La FDA s'est positionnée avec un niveau de risque en cinq grades pour chaque molécule.

La plupart des molécules pourront être utilisées pendant l'allaitement. On notera la contre-indication à l'aténolol associé à un faible poids de naissance. Pour l'amiodarone, les effets secondaires peuvent être graves pour le fœtus avec hypothyroïdie sévère, retard de croissance et prématurité. La grande efficacité de ce traitement, le plus souvent contre-indiqué, peut le faire retenir dans des cas exceptionnels sans alternative thérapeutique, en cas de mise en jeu du pronostic vital, avec discussion multidisciplinaire et information de la patiente. La quinidine peut enfin être exceptionnellement utilisée, sans risque franc avéré.

2. L'anticoagulation (fig. 3)

La grossesse est un état d'hypercoagulabilité mais les recommandations d'anticoagulation ne diffèrent pas de celles de l'adulte. Les molécules utilisables seront limitées [8]. Les anticoagulants

oraux directs n'ont, pour l'instant, pas de données dans ce contexte et ne devront pas être utilisés. Concernant les anti-vitamines K, seule la warfarine possède des données suffisantes d'utilisation en excluant le 1^{er} trimestre, compte tenu d'une possible tératogénicité (surtout en cas de doses supérieures à 5 mg/j). L'héparine non fractionnée pourra être utilisée sans problème.

Pour les héparines de bas poids moléculaire, seule l'énoxaparine possède des données en cas de grossesse avec bonne tolérance. En cas d'allergie à l'héparine, le fondaparinux pourra être utilisé. Idéalement, de l'héparine sera proposée après la 36^e semaine d'aménorrhée, arrêtée 12 heures avant le déclenchement du travail, reprise 12 heures après un accouchement par voie basse, 24 heures après une césarienne. Enfin l'aspirine à faible dose, avec peu d'indication rythmologique, pourra sans souci être prescrite.

3. Le choc électrique

En cas d'arythmie mal supportée, une cardioversion électrique externe peut être indiquée. Son principal risque est l'induction d'arythmies fœtales.

	Sécurité pendant la grossesse	Catégorie FDA	Sécurité pendant l'allaitement
Warfarine (attention au 1 ^{er} trimestre)	●	(D)	●
Acénocoumarol, fluindione	●	(N)	●
Héparine non fractionnée	●	(C)	●
Enoxaparine	●	(B)	●
Autres HBPM	●	(C)	●
Fondaparinux	●	(C)	●
Anticoagulants oraux directs	●	(C)(D)	●
Aspirine (faible dose)	●	(N)	●

Fig. 3 : Anticoagulants utilisables en cas de troubles rythmiques pendant la grossesse. De [7].

Ce risque est particulièrement faible, une très petite quantité d'énergie atteignant le fœtus, protégé par le sac amniotique [9]. Le consensus actuel est de réaliser, si possible, un monitoring fœtal pendant le choc dans un milieu permettant une césarienne en urgence en cas de souci [10]. La patiente sera positionnée en décubitus latéral gauche sous 100 % d'oxygène pendant l'anesthésie.

4. L'ablation

L'ablation percutanée d'une arythmie pendant la grossesse expose le fœtus aux radiations ionisantes. Il n'a pas été retrouvé de risque fœtal significatif en cas de dose inférieure à 50 mGy [11]. Avec une protection plombée abdominale et une procédure simple, la dose reçue par le fœtus est le plus souvent inférieure à 0,1 mGy [12]. Les outils actuels de cartographie tridimensionnelle permettent par ailleurs de réaliser beaucoup de procédures sans scopie. Le risque de complication aiguë de l'intervention est actuellement inférieur à 1 % pour la plupart des interventions dans la population générale. Ce risque est comparable pendant la grossesse dans de petites séries. On conseillera pour le confort fœtal de surélever le côté droit de la patiente pour déplacer l'utérus à gauche pendant l'intervention et si possible un monitoring fœtal.

5. L'implantation de prothèses rythmiques

Un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur pourra être implanté si nécessaire pendant la grossesse. Toute stimulation temporaire sera évitée. Le matériel le plus simple sera retenu pour utiliser le minimum de scopie (un guidage échographique est possible) : défibrillateur sous-cutané, stimulation simple chambre endocavitaire. Dans de rares cas, ceci a pu être réalisé sans scopie et sans complication. On notera que

les chocs délivrés par un défibrillateur interne n'ont pas été associés à une augmentation du risque materno-fœtal [13]. Par ailleurs, les prothèses implantées pourront se révéler très utiles pour réduire simplement certaines arythmies par stimulation anti-tachycardique automatique ou manuelle.

Prise en charge des arythmies spécifiques (fig. 4)

1. Les palpitations sans indication de surveillance cardiologique

L'évaluation initiale cardiologique sera le plus souvent rassurante avec mise en évidence d'une tachycardie sinusale ou d'une arythmie sinusale marquée, d'extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, sans critères de sévérité. Une cardiopathie sera toujours recherchée. Une syncope vraie au 1^{er} trimestre sera particulièrement explorée et surveillée. On cherchera toujours à obtenir un tracé percritique avec Holter ECG et outils connectés. Les causes classiques de palpitations seront recherchées : dysthyroïdie, anémie, anomalie métabolique (notamment hypokaliémie en cas de vomissements répétés), anxiété, infec-

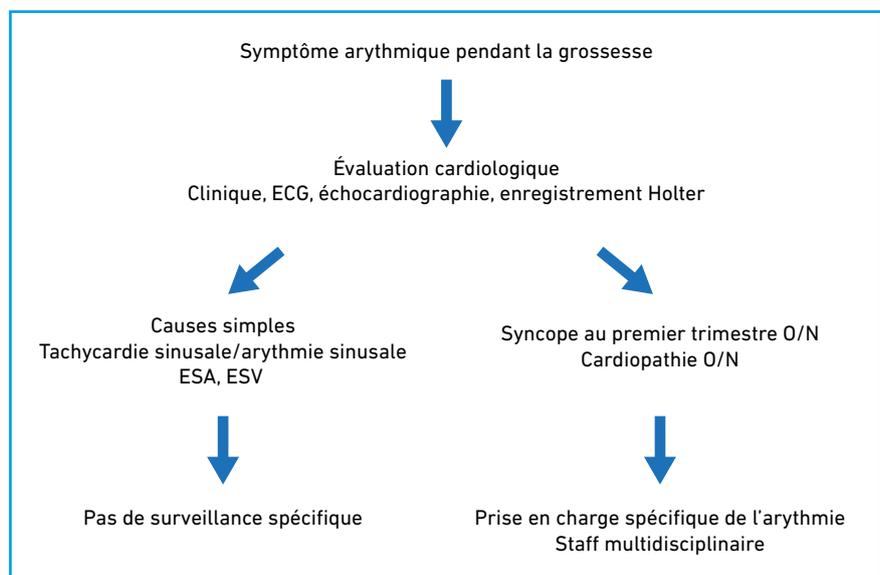


Fig. 4 : Conduite à tenir en cas d'arythmie maternelle.

I Revues générales

tion notamment. Une réassurance seule sera alors proposée avec bonne hydratation et arrêt des excitants éventuels.

2. Les tachycardies jonctionnelles

Les tachycardies jonctionnelles intranodales, plus rarement sur voie accessoire de conduction, représentent les principales arythmies soutenues survenant pendant la grossesse sur cœur sain. 20 % de ces arythmies connues en préconceptionnel vont s'intensifier pendant la grossesse, d'autant plus qu'une voie accessoire est présente. Il n'est pas clair que la gestation soit un facteur déclenchant des premières crises de tachycardies. Une prise en charge optimale de l'arythmie connue avant la grossesse sera si possible proposée avec un éventuel traitement curatif par ablation. La tolérance des accès est le plus fréquemment excellente. La réduction par des manœuvres vagales sera souvent efficace, d'autant plus qu'elles sont réalisées rapidement après le début de l'accès.

En cas d'échec, de l'adénosine IV sera proposée, efficace dans plus de 90 % des cas. Du propranolol, voire du vérapamil IV (en absence de voie accessoire antérograde pour ce dernier), pourront être utilisés en 2^e et 3^e ligne thérapeutique. En cas de mauvaise tolérance, une cardioversion électrique sera proposée. En cas d'accès récurrents ou de préexcitation ventriculaire, un traitement préventif sera proposé de type propranolol ou plutôt flécaïnide en absence de cardiopathie dans notre expérience, voire du sotalol, plutôt en 2^e intention. En cas d'arythmies réfractaires mal tolérées, une ablation pourra être proposée pendant la grossesse avec un risque faible.

3. Tachycardies atriales

Ces tachycardies sont rares pendant la grossesse. Elles peuvent être favorisées par la gestation avec parfois des évolutions chroniques, possibles sources de cardiopathie rythmique. On rappellera que, dans ce cas, l'adénosine est le plus

souvent inefficace mais peut permettre de confirmer le diagnostic, de même que la cardioversion électrique. Le flécaïnide IV peut être particulièrement efficace dans notre expérience, voire le sotalol. En cas d'inefficacité de réduction, un contrôle fréquentiel peut être proposé avec bêtabloquants, éventuellement associés à de la digoxine. En cas de tachycardie réfractaire avec cardiopathie rythmique, de l'amiodarone peut être retenue, à mettre en balance avec une ablation. Ces tachycardies ne régresseront qu'exceptionnellement après la grossesse et nécessiteront une prise en charge au long cours.

4. Flutter et fibrillation auriculaire

Ces arythmies sont peu fréquentes en absence de cardiopathie mais en franche augmentation ces quinze dernières années, associées à un âge de procréation plus avancé et à une augmentation de l'incidence des facteurs de risque vasculaire chez les femmes, comme la surcharge pondérale et l'HTA. La fibrillation auriculaire devra toujours faire exclure une pathologie thromboembolique veineuse dans ce contexte. Les flutters surviendront essentiellement en cas de cardiopathie congénitale sous-jacente.

Un traitement sera discuté en cas de score de $CHA_2DS_2VASc \geq 1$ (hors sexe féminin seul). Il sera systématique en cas de cardiopathie hypertrophique et de cardiopathie congénitale modérée à complexe. Toute réduction d'arythmie durant plus de 48 h sera encadrée par une anticoagulation efficace, comme chez les autres adultes. Les arythmies mal tolérées seront traitées par cardioversion électrique. En absence de cardiopathie, une cardioversion pharmacologique de fibrillation auriculaire pourra être tentée par charge orale ou IV en flécaïnide.

Chez les patientes porteuses de stimulateur ou défibrillateur avec sonde auriculaire, en cas d'arythmie organisée, une stimulation antitachycardique pourra être proposée pouvant être effi-

cace jusque dans 60 % des cas. Un traitement préventif de récidives par sotalol pourra par la suite être discuté. En cas de persistance d'une arythmie bien tolérée, un contrôle fréquentiel seul pourra être proposé le plus souvent par bêtabloqueurs. L'idéal sera, comme toujours, de traiter les arythmies connues en préconceptionnel, notamment les flutters sur cardiopathie congénitale par ablation endocavitaire. En cas d'arythmie réfractaire à risque, une ablation pendant la grossesse sera discutée, mise en balance avec un traitement par amiodarone.

5. Tachycardies ventriculaires

Ces arythmies sont rares pendant la grossesse en dehors de cardiopathies connues : cardiopathies congénitales à risque rythmique (comme la tétralogie de Fallot, les sténoses aortiques congénitales, l'anomalie d'Ebstein, les dysplasies arythmogènes du ventricule droit, les cardiopathies hypertrophiques), cardiopathie ischémique avec séquelles rares à cet âge, évolution vers une cardiopathie du peripartum à toujours évoquer. Le traitement sera le plus souvent de type bêtabloquant, voire sotalol en absence de dysfonction ventriculaire. Du flécaïnide pourra être proposé dans certaines dysplasies arythmogènes. Dans les formes réfractaires, de la mexilétine pourra être associée.

En cas de dysfonction ventriculaire sous-jacente, un traitement hémodynamique sera proposé. La mise en place d'un défibrillateur sera discutée pendant la grossesse, en cas de risque vital important, avec un risque procédural très faible. L'approche ablative pourra être retenue avec une expérience particulièrement limitée sur ces procédures complexes (rares rapports de cas) et sera à mettre en balance avec un traitement par amiodarone, voire une interruption de grossesse.

En absence de cardiopathie, les tachycardies ventriculaires apparaissant ou s'aggravant lors de la grossesse sont le

plus souvent de type chambre de chasse ventriculaire droite, plus rarement de type fasciculaire avec, dans la très grande majorité des cas, une excellente tolérance. Un traitement par bêtabloquants (pur ou sotalol) ou flécaïnide pourra être proposé, le plus souvent efficace. En cas de tachycardie fasciculaire, du vérapamil pourra être retenu. Une extrasystolie ventriculaire abondante sans cardiopathie, asymptomatique, sera simplement surveillée. Dans tous les cas, une évaluation du risque rythmique, en cas de cardiopathie ou arythmie connues sera réalisée en préconceptionnel.

6. Arythmies des canalopathies

En cas de syndrome de QT long connu, le traitement bêtabloquant sera poursuivi toute la grossesse à type de propranolol ou nadolol. Les autres bêtabloqueurs ne seront pas recommandés, car moins efficaces. Des Holter ECG de contrôle pourront être réalisés afin de vérifier l'efficacité du blocage adrénergique. En cas de bonne observance, les accidents seront exceptionnels pendant la grossesse. Le postpartum sera la période la plus à surveiller avec une augmentation des événements rythmiques, notamment en cas de syndrome de QT long de type 2 jusqu'à neuf à douze mois après l'accouchement [14].

En cas de tachycardies ventriculaires catécholergiques, le traitement sera, là aussi, poursuivi toute la grossesse à type de nadolol ± flécaïnide. Il n'a pas été noté de surrisque d'accident pendant la gestation.

En cas de syndrome de Brugada, il ne sera pas proposé de précautions particulières en dehors des traitements contre-indiqués (liste exhaustive sur le site www.brugadadrugs.org) et de la prise systématique d'antipyrétique en cas de fièvre.

En cas de syndrome de QT court particulièrement rare, il n'y a pas de données spécifiques. En cas de diagnostic préconceptionnel, on veillera à poursuivre le trai-

tement par quinidine toute la grossesse, si celui-ci était en cours. Ce traitement pourra être introduit après avis spécialisé, pendant la grossesse dans les autres cas.

7. Bradycardies persistantes symptomatiques

Les blocs auriculoventriculaires (BAV) des femmes jeunes, connus avant une grossesse, sont le plus souvent congénitaux, sans cardiopathie sous-jacente. Les rares formes sans critères d'appareillage en préconceptionnel sont très bien tolérées pendant la grossesse. De rares formes sont détectées pendant la grossesse ne faisant retenir qu'une simple surveillance [15]. La dysfonction sinusale organique est exceptionnelle en dehors d'une cardiopathie associée. Le plus souvent les pauses sinusales et BAV paroxystiques seront d'origine vagale et ne nécessiteront qu'un traitement de la cause (reflux gastro-œsophagien symptomatique notamment). En cas de trouble de conduction symptomatique, un appareillage pourra être retenu comme précédemment décrit.

Conclusion

Les arythmies maternelles pendant la grossesse nécessitent une évaluation

POINTS FORTS

- Les arythmies maternelles sont fréquentes pendant les grossesses, le plus souvent bénignes, sans nécessité de traitement.
- Une cardiopathie sous-jacente devra toujours être recherchée.
- Le traitement pharmacologique éventuel sera adapté aux conditions particulières de la grossesse, avec évaluation du rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus.
- Une discussion multidisciplinaire au cas par cas avec l'équipe de gynécologie-obstétrique sera toujours proposée.
- En cas de nécessité, des techniques de rythmologie interventionnelle pourront être exceptionnellement utilisées avec peu de complications.

cardiologique rigoureuse avec caractérisation précise, notamment d'une cardiopathie sous-jacente. En cas d'arythmie ou de cardiopathie connues en préconceptionnel, la prise en charge sera idéalement optimisée avant la grossesse, avec ablation largement proposée si réalisable avec un bon rapport bénéfice/risque. La plupart des arythmies seront bénignes, nécessitant le plus souvent une réassurance de la patiente et une simple surveillance. En cas d'arythmie invalidante, un traitement spécifique pourra être proposé avec discussion multidisciplinaire, incluant l'équipe de gynécologie obstétrique et un cardiologue rythmologue.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHOTAN A, OSTRZEZA E, MEHRA A *et al.* Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relations to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol*, 1997;79:1061-1064.
2. DRENTHEN W, BOERSMA E, BALCI A *et al.* On behalf of ZAHARA investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2010;31:2124-2132.
3. SENARATH S, NANAYAKKARA P, BEALE AL *et al.* Diagnosis and management of arrhythmias in pregnancy. *Europace*, 2022;24:1041-1051.

I Revues générales

4. VAIDYA VR, ARORA S, PATEL *et al.* Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation*, 2017;135:619-621.
5. SILVERSIDES CK, GREWAL J, MASON J *et al.* Pregnancy outcomes in women with heart disease. The CARPREG II study. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2419-2430.
6. HUNTER S, ROBSON SC. Adptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J*, 1992;68:540-543.
7. SAFAVI-NAEINI P, SORIRBAKSHSH NZ, RAZAVI M. Cardiac arrhythmias during pregnancy. *Tex Heart Inst J*, 2021;48: e217548.
8. ALSHAWABKEH L, ECONOMY KE, VICENTE AM. Anticoagulation during pregnancy: evolving strategies with focus on mechanical valves. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1804-1813.
9. WANG YC, CHEN CH, SU HY *et al.* The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006;126:268-269.
10. BARNES EJ, EBEN F, PATTERSON D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergence caesarian section. *BJOG*, 2002;109:1406-1407.
11. BEST PJ, SKELDIN KA, MEHRAN R *et al.* Society for cardiovascular angiography and intervention, women in innovations (WIN) group. SCAI consensus document on occupational radiation exposure to the pregnant cardiologist and technical personnel. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011;77:232-241.
12. DAMILAKIS J, THEOCHAROPOULOS N, PERISINAKIS K *et al.* Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation*, 2001;104:893-897.
13. NATALE A, DAVIDSON T, GEIGER MJ *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator and pregnancy: a safe combination? *Circulation*, 1997;96:2808-2812.
14. RASHBA EJ, ZAREBA W, MOSS AJ *et al.* Influence of pregnancy on the risk for cardiac event in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation*, 1998;97:451-456.
15. HIDAKA N, CHIBA Y, FUKUSHIMA K *et al.* Pregnant women with complete atrioventricular block: perinatal risk and review of management. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011;34:1161-1176.

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

Revue générale

Dysfonction VG post-infarctus

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque (IC) constitue un lourd fardeau. L'infarctus du myocarde (IDM) est la principale cause d'IC par dysfonction ventriculaire gauche, résultante du remodelage ventriculaire gauche. Cette physiopathologie repose sur une cascade de réactions inflammatoires et remaniements matriciels, résultant de l'ischémie myocardique dans un premier temps et d'une dérégulation du système nerveux autonome. La levée précoce de l'ischémie et le blocage du SRAA sont, à ce jour, les thérapeutiques de référence de prise en charge de l'IDM et de prévention, voire de lutte, contre le remodelage. D'autres pistes physiopathologiques et thérapeutiques sont en cours d'évaluation.



V. DUPASQUIER, F. ROUBILLE
Service USIC,
Équipe Insuffisance cardiaque,
CHU de MONTPELLIER.

L'insuffisance cardiaque dans les pays développés touche un nombre croissant de personnes (1 à 2 % des adultes) [1] avec une prévalence passant de six à huit millions de sujets atteints aux États-Unis à horizon 2030 [2]. L'IC représente donc une problématique de santé publique majeure. L'incidence ajustée sur l'âge diminue en revanche, grâce aux progrès de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires (CV). L'infarctus du myocarde (IDM) demeure la cause principale d'IC dans les pays développés [3] avec un risque relatif évalué à 8,1 en 2016 aux États-Unis [4] et ce tandis que le traitement et le suivi des coronaropathies, dans leur présentation chronique ou aiguë, ont connu des avancées significatives ces dernières décennies. L'incidence de l'IC parmi les patients hospitalisés pour IDM varie selon les études [5] et concernerait de 14 % à 36 % des patients.

L'IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG \leq 40 %), ou modérément réduite (FEVG = 41-49 %), représente une part plus importante des tableaux d'IC post-IDM que l'IC à FEVG préservée (FEVG \geq 50 %), avec une répartition de 55 % pour les IC à FEVG réduite, 21 % pour les IC à FEVG modérément réduite et 23 % pour les IC à FEVG préservée, d'après l'analyse du registre sué-

dois (suivi de 2,2 ans de 42 987 patients de mai 2000 à décembre 2012 [6]). Au cours d'une hospitalisation pour IDM, l'IC peut être présente dès l'admission (entre 4 % et 20 % selon les études [7]) ou apparaître au cours de l'hospitalisation (entre 4 % et 39 % selon les études [7]). L'évaluation de l'IC de la plupart des études se base sur la classification de Killip. La classification de Killip est utilisée chez les patients présentant un IDM. Elle prend en compte l'examen physique, la présence d'IC et les paramètres paracliniques de surveillance des états de choc. Bien que manquant de sensibilité, il s'agit d'un critère fortement prédictif de mortalité.

Le pronostic lié à l'IC post-IDM a été évalué par de nombreuses études et registres. Le registre GRACE fait état d'un surrisque de mortalité de 2,2 en cas d'IC à l'admission pour syndrome coronarien sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) [8]. Dans une méta-analyse regroupant sept essais cliniques randomisés [9] incluant 46 519 NSTEMI de 1994 à 2008, la présence de signes d'IC, que ce soit à l'admission ou au cours de l'hospitalisation, était associée à un surrisque de mortalité à 30 jours de 1,74 et 2,34 respectivement. Le registre français FAST-MI (*French registry of acute st-elevation or non st-elevation*

Revue générale

myocardial infarction) incluait, en 2005, 3 059 patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST. Une sous-analyse de FAST-MI [10] retrouvait une prévalence d'IC de 37,5 % durant l'année de suivi. La comparaison de survie des patients présentant, ou non, des signes d'IC montrait un surrisque de mortalité intra-hospitalière (12,2 % vs 3 %) et à un an (26,6 % vs 5,2 %).

Ces données ont été confirmées par le travail du groupe Urgences et soins intensifs de cardiologie de la Société française de cardiologie, rapportant un surrisque de 2,88 (IC95 % [2,771-2,992]) de mortalité intra-hospitalière après admission enUSIC pour IC [11].

Mécanismes de dysfonction ventriculaire gauche selon l'évolution clinique post IDM

Du fait de l'allongement de la survie chez les patients après IDM, l'incidence et la prévalence d'IC post-IDM continuent d'augmenter. Le développement de cette IC revêt plusieurs phénotypes, découlant de remaniements moléculaires et cellulaires complexes et progressifs dans le temps, appelés remodelage ventriculaire gauche ou remodelage inverse, intéressant principalement le ventricule gauche.

Une approche exposant trois présentations cliniques d'IC post-IDM est proposée par Jenča *et al.* [12] : IC se développant au moment de l'IDM, IC se développant durant l'hospitalisation pour un IDM et IC d'apparition plus tardive, au décours d'une hospitalisation pour IDM.

IC par dysfonction ventriculaire gauche se développant au cours d'une hospitalisation pour IDM

Les facteurs de développement d'IC par altération de la fonction ventriculaire gauche concomitante d'une prise

en charge hospitalière pour IDM sont : infarctissement myocardique, sidération myocardique et complication mécanique (rupture de pilier, communication interventriculaire (CIV), rupture myocardique en paroi libre). Le processus de remaniement structurel des cardiomyocytes débute dans les minutes suivant

une occlusion coronaire résultant en une mort cellulaire dès la 3^e heure, en l'absence de levée de l'ischémie. La reperfusion coronaire cause toutefois, elle aussi, des lésions tissulaires (dans les secondes ou minutes qui suivent) dues au stress oxydatif et à la dysfonction microvasculaire par embolisation distale qu'elle

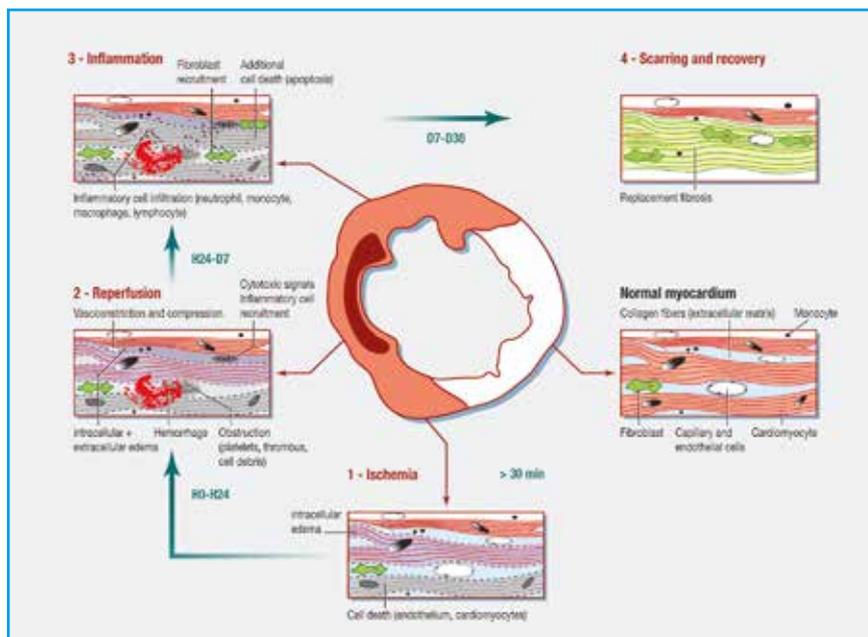


Fig. 1 : Processus de remaniement cellulaire post-IDM avec l'exemple du phénomène de *no-reflow*, d'après Bouleti *et al.* [13].

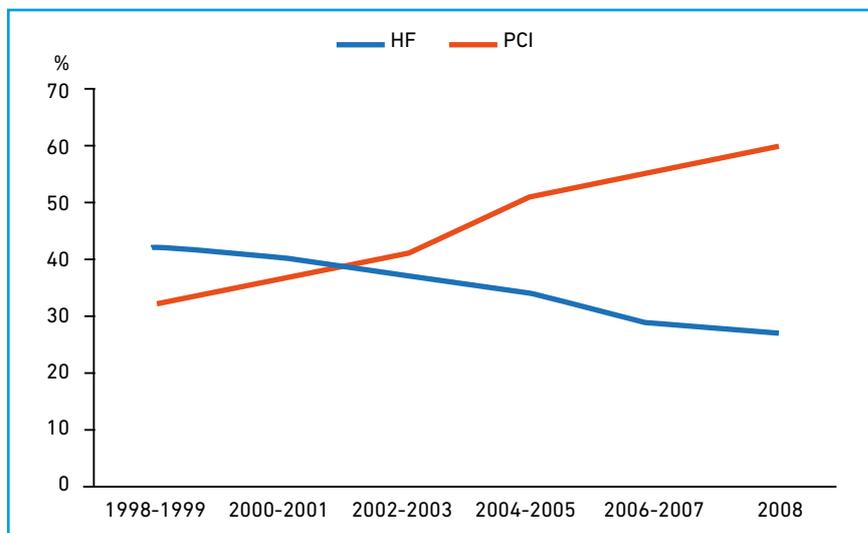


Fig. 2 : Pourcentage de patients admis pour IDM ayant bénéficié d'angioplastie primaire (ligne orange) et apparition intra-hospitalière d'IC (ligne bleue), à partir du registre suédois SWEDEHEART [13].

engendre, réalisant le phénomène de *no-reflow* (fig. 1).

La réaction inflammatoire induite par la mort cellulaire participe au développement d'IC. Un phénomène de "suraccident" peut survenir à travers une exacerbation de comorbidités, parfois présentes chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique (anémie, insuffisance rénale (IR), broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), diabète, etc.).

L'incidence d'IC par dysfonction ventriculaire gauche a connu des trajectoires différentes depuis l'optimisation de la prise en charge des IDM en phase aiguë. Quand l'incidence d'IC à l'admission pour IDM a augmenté, passant de 4 % dans les années 1990 [13] à 13 % au début des années 2010 [8] (grâce à une meilleure prise en charge préhospitalière réduisant la mortalité en phase aiguë), l'IC durant l'hospitalisation post-IDM a connu un recul (de 39 % [13] à 28 % [14]) depuis l'avènement de la reperfusion coronaire par angioplastie intracoronaire (comparée à la thrombolyse) (fig. 2).

IC par dysfonction ventriculaire gauche se développant au décours d'une hospitalisation pour IDM

L'IC se développant après une hospitalisation pour IDM prévaut dans les premiers mois avec 13 % des patients à 30 jours et 30 % à 1 an [15, 16]. L'incidence de dysfonction ventriculaire gauche se stabilise ensuite autour de 2 % par an. Cette altération ventriculaire gauche post-IDM est principalement le fait du remaniement cicatriciel myocardique ainsi que d'une activation neuro-hormonale (stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et du système nerveux sympathique (SNS)) réactionnelle à la mort cellulaire. La traduction morphologique et structurelle tridimensionnelle ventriculaire gauche définit le remodelage ventriculaire.

Physiopathologie du remodelage ventriculaire

Le remodelage ventriculaire gauche a été décrit pour la première fois par Tennant et Wiggers en 1935. Il est caractérisé par une augmentation du volume ventriculaire gauche (augmentation de plus de 20 % du diamètre télédiastolique ou télésystolique [17]). C'est en premier lieu un phénomène bénéfique qui adapte le myocarde aux contraintes d'une surcharge en pression (loi de Laplace), ou d'une surcharge en volume (loi de Starling) permettant une conservation du débit cardiaque. Au décours d'un IDM, le remodelage ventriculaire est une combinaison de ces deux processus et va découler en une altération de la fonction systolique segmentaire par dilatation du ventricule gauche et augmentation délé-tère de la tension pariétale.

Remaniements cellulaires précoces

La mort cellulaire induite par l'ischémie myocardique dès les premières minutes, provoque une réaction inflammatoire à médiation cellulaire. Ce phénomène est à l'origine d'une destruction des fibres de collagène impliquées dans la structure géométrique et fonctionnelle du ventricule gauche, ceci aboutissant à l'amincissement et à la dilatation des zones infarctées. Parallèlement, les cellules fibroblastiques s'activent au renouvellement de la matrice extracellulaire, phénomène de cicatrisation.

L'ischémie provoque ainsi des dommages au niveau des cardiomyocytes mais aussi de l'endothélium vasculaire, provoquant une extravasation de plasma et cellules figurées du sang. Cette extravasation engendre une compression vasculaire extrinsèque de la microcirculation, participant de nouveau à l'ischémie.

Le phénomène d'ischémie reperfusion, impliqué dans les situations de prise en charge précoce d'un IDM, majore ce

remaniement cellulaire précoce. Les lésions de reperfusion causées par une restauration brutale du flux sanguin vers des vaisseaux lésés accélèrent la formation d'œdème myocardique, favorisent la dysfonction endothéliale et l'inflammation locale. En outre, la production de radicaux libres est accrue durant les premières secondes et minutes suivant la reperfusion et participe également aux lésions de reperfusion. Une agrégation de neutrophiles et de plaquettes, induite par la réaction inflammatoire, entretient l'ischémie en obstruant la microcirculation. La reperfusion engendre une dysfonction du système nerveux autonome avec une surstimulation alpha-adrénergique à l'origine d'une vasoconstriction [18].

Remaniements cellulaires tardifs

Durant les semaines et mois suivant un IDM, les segments myocardiques viables subissent une surcharge en pression, à l'origine d'un remaniement hypertrophique sur un mode excentrique, découlant secondairement sur une dilatation ventriculaire gauche. Ce processus est initialement le fait d'une compensation physiologique (ayant pour but le maintien du débit cardiaque en réponse au fait que certaines zones du myocarde soient non fonctionnelles, compte tenu de la transformation cicatricielle). Le cercle vicieux s'amorce alors avec une dilatation ventriculaire gauche engendrant une augmentation de la tension pariétale à l'origine d'une poursuite du processus de dilatation (avec donc augmentation des pressions de remplissage, augmentation des besoins en oxygène et, potentiellement, nouvelle ischémie myocardique). Ces modifications structurelles peuvent même classiquement entraîner des tableaux d'insuffisance mitrale fonctionnelle significative, participant à son tour au cercle vicieux. Finalement, le myocarde ne réussit plus à maintenir un débit cardiaque car la dilatation se fait également aux dépens des zones infarctées, ne participant plus à la contraction

I Revues générales

POINTS FORTS

- Le remodelage ventriculaire est le *substratum* de l'IC dans le post IDM, il implique des remaniements cicatriciels inflammatoires et une dérégulation du système nerveux autonome.
- La revascularisation précoce, l'inflammation et le SRAA constituent les cibles privilégiées des thérapeutiques, actuelles et à venir, de lutte contre le remodelage ventriculaire.
- Les traitements doivent être introduits le plus tôt possible dans la limite de la tolérance, afin d'enrayer le processus de remodelage VG.

myocardique et au volume d'éjection systolique. La dilatation ventriculaire gauche constitue donc, en elle-même, une cause d'ischémie myocardique.

Changements dans la matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) entoure les cardiomyocytes et a pour rôle d'organiser le tissu de soutien myocardique nécessaire au maintien de la géométrie ventriculaire gauche. De nombreux composants cellulaires et moléculaires sont impliqués dans la MEC. Considérant le myocarde, les fibroblastes, de même que le collagène associé aux métalloprotéases matricielles (protéases impliquées dans la dégradation de nombreuses protéines de la MEC) et aux molécules d'adhérences, sont particulièrement sollicités. Le processus de remodelage ventriculaire gauche repose sur un remaniement actif de la MEC à travers un déséquilibre de la balance entre les métalloprotéases et leurs inhibiteurs. Des études sur modèle animal montrent une élévation importante des taux d'inhibiteurs de métalloprotéases au décours immédiat d'un IDM [19]. La régulation de ces voies d'expression génique serait modulée par le système neuro-hormonal, en particulier le SNS et le SRAA. Ainsi, l'angiotensine II active certains facteurs de transcription à l'origine de la production de collagène de type I et de l'activation de facteurs anti-apopto-

tiques (impliqués par exemple dans le développement d'hypertrophie ventriculaire).

En somme, le remodelage ventriculaire gauche est le résultat d'interactions entre des changements de la composition cellulaire et des transformations de la MEC, sous l'influence de modulations neuro-hormonales.

■ Régulation neuro-hormonale

Le SNS et le SRAA sont les voies neuro-hormonales principalement impliquées dans le remodelage ventriculaire gauche, en particulier dans le post-IDM.

Le SNS participe à la stimulation bêta-adrénergique impliquée dans l'augmentation de fréquence cardiaque et du débit cardiaque. En revanche, une suractivation bêta-adrénergique peut altérer la fonction myocardique et favoriser l'apparition de fibrose notamment. Le SNS favorise en outre l'activation du SRAA.

Le SRAA est particulièrement impliqué dans le remodelage ventriculaire gauche post-IDM, à travers la surexpression de l'angiotensine II. L'angiotensine II participerait à l'augmentation de la concentration en collagène des structures myocardiques, aurait des effets cytotoxiques sur les cardiomyocytes et mènerait à l'accélération du processus apoptotique.

Facteurs de risque et diagnostic de dysfonction VG post-IDM

L'occurrence d'IC post-IDM concerne en premier lieu les femmes, probablement dû à un âge plus avancé lors du premier IDM, à l'association à plus de comorbidités et à une prise en charge par revascularisation moins agressive dans cette population. On retrouve également comme facteurs aggravants : le nombre d'IDM ainsi que leur étendue favorisant l'apparition d'IC post-IDM. L'étendue de la maladie athéromateuse, le nombre d'artères coronaires touchées et les revascularisations imparfaites [20], mais aussi des facteurs de risque et comorbidités, comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et la fibrillation atriale.

Inversement, le préconditionnement ischémique diminue le risque d'IC. Comparés aux patients n'ayant pas présenté d'angor avant un IDM, les patients rapportant un angor dans les trois mois précédant un événement ischémique coronarien présentent moins d'IC [21].

Le diagnostic de dysfonction post-IDM implique généralement l'échographie cardiaque, voire l'IRM myocardique dans les premiers temps, ainsi qu'au cours du suivi. Les dispositifs de suivi par télésurveillance permettent de détecter les premiers signes d'IC lorsqu'ils apparaissent à distance de l'hospitalisation (DAI et CRT, CardioMEMS).

■ Traitements

Les trois grands axes de prise en charge de dysfonction ventriculaire gauche post-IDM visent à limiter au mieux la taille de l'infarctus, à lutter contre le remodelage inverse en jouant sur le système neuro-hormonal et à prendre en charge les présentations d'emblée graves des tableaux d'IC post-IDM (choc cardiogénique).

■ Prise en charge de l'IDM

Une **revascularisation** précoce a fait la preuve de son efficacité dans l'amélioration du devenir des patients admis pour IDM en limitant la taille de l'infarctus, donc de la dysfonction ventriculaire gauche. La revascularisation devrait se faire le plus tôt possible et par angioplastie intracoronaire lorsque cela est possible [22]. De larges études de population ont rapporté une diminution de 20 % à 41 % d'IC post-IDM depuis l'avènement de l'angioplastie primaire [12]. À défaut, la thrombolyse précoce a également montré un bénéfice net pour limiter le remodelage inverse, comparée au traitement médical [23].

■ Lutte contre le remodelage ventriculaire gauche

Les **bêtabloquants** participent à diminuer le tonus sympathique dans le post-IDM, considéré comme un élément central dans le développement du remodelage inverse, en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques. En association avec les inhibiteurs du SRAA et les statines, les bêta-bloquants inhibent également les métalloprotéases. Le bénéfice à long terme sur la mortalité et la morbidité des patients touchés par un IDM a été notamment évalué par l'étude CAPRICORN [24]. En revanche, une introduction trop précoce, dans les 24 premières heures, et/ou à trop fortes doses, se révèle délétère [25] chez les patients à risque de choc cardiogénique ou présentant des signes d'IC.

Les **inhibiteurs du SRAA** (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)) ont un rôle central dans la lutte contre le processus du remodelage inverse et l'apparition de fibrose myocardique. Une administration précoce d'IEC chez des patients hospitalisés pour IDM présentant des signes d'IC sans hypotension a montré un bénéfice sur la mortalité dans les premiers jours comme au cours

du suivi [26]. Les ARA II sont recommandés en seconde intention en cas d'intolérance aux IEC [27]. Ces recommandations pourraient être amenées à évoluer au vu des résultats négatifs de l'étude PARADISE-MI, évaluant le sacubitril/valsartan vs ramipril dans le post-IDM. L'étude n'a pas mis en évidence de supériorité du sacubitril/valsartan en ce qui concerne décès CV et poussée d'IC nécessitant ou pas hospitalisation, remettant en cause l'emploi des ARA II dans cette indication.

L'aldostérone participe à l'augmentation du volume intravasculaire en augmentant la réabsorption de sodium et d'eau au niveau du tube contourné distal. Au niveau cardiaque, l'activation des récepteurs des minéralocorticoïdes favorise l'inflammation, l'hypertrophie myocardique et la fibrose. Le bénéfice de l'administration d'**antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes** (éplérénone) a été montré dans l'étude EPHEBUS [28], lorsqu'ils sont introduits dans les sept premiers jours post-IDM, chez des patients présentant une FEVG < 40 % et des signes d'IC ou un diabète.

À travers leur action sur la stabilisation de plaques d'athérome, leur effet anti-inflammatoire et antiprolifératif, les **statines** ont fait la preuve d'une réduction de l'IC dans le post-IDM lorsqu'elles sont administrées précocement et à fortes doses [29].

D'autres stratégies, non médicamenteuses, renforcent en outre l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de l'IC post-IDM par dysfonction VG.

La **resynchronisation myocardique**, ou *cardiac resynchronization therapy* (CRT), a ainsi montré d'excellents résultats en termes de survie, de symptômes et de lutte contre le remodelage inverse, chez les patients répondeurs [30]. Demeure le challenge de l'identification de ces patients répondeurs en amont de l'implantation d'une CRT.

L'**exercice physique** participe à réduire le tonus sympathique, à diminuer le taux circulant de catécholamines, d'angiotensine II, de vasopressine et de peptide natriurétique, donc à lutter potentiellement contre le remodelage ventriculaire gauche [31]. Toutefois, aucun essai n'a, pour l'heure, montré de bénéfice net de la réadaptation cardiaque, considérant le remodelage inverse.

■ Prise en charge du choc cardiogénique

Le choc cardiogénique est la première cause de décès intra-hospitalier dans le post-IDM. La prévalence de choc cardiogénique compliquant un IDM varie de 5 % à 15 % selon les séries [12].

Une **revascularisation précoce** et optimale demeure le principal traitement des chocs cardiogéniques post-IDM.

Les stratégies d'**assistance circulatoire courte durée** (ballon de contre-pulsion intra-aortique (BCPIA), Impella, extra-corporelle membrane oxygénation véno-artérielle (ECMO-VA)) permettent de répondre aux situations de chocs cardiogéniques réfractaires au support vasopresseur, voire de participer à l'optimisation des conditions de revascularisation coronaire chez les patients en choc ou à haut risque [32]. La standardisation de leur emploi nécessite à ce jour d'être évaluée, plusieurs essais sont en attente de résultats dont l'essai DTU [33].

Enfin, en l'absence de récupération d'une fonction myocardique suffisante, seront évoquées les possibilités d'**assistance circulatoire longue durée**, ou *Left ventricular assistance device* (LVAD) et de **transplantation cardiaque**.

■ Perspectives

Bien que séduisant sur le plan physiopathologique, l'emploi d'*angiotensin*

I Revues générales

receptor neprilysin inhibitor (ARNI), comme le sacubitril, n'a pas fait, à ce jour, la preuve de son bénéfice dans la prévention et la prise en charge de l'IC post-IDM. Malgré un signal positif, la récente étude PARADISE-MI n'a pas montré de supériorité du sacubitril-valartan, comparée à un IEC.

L'avènement récent des **gliflozines** dans la prise en charge de l'IC constitue, en outre, une possibilité supplémentaire de prévention et d'optimisation d'IC post-IDM par dysfonction VG. Il existe un *substratum* physiopathologique fort en faveur des gliflozines dans le remodelage, dont une évaluation dédiée est en cours (EMMY, DAPA-MI, EMPA-MI).

Beaucoup d'études ciblent la réduction de taille de l'IDM en tant que proxy prédisant le remodelage : l'évaluation de la **colchicine** dans le remodelage n'a pas permis, à ce jour, de montrer de bénéfice à son emploi *vs* placebo (COVERT-MI) mais de nombreux travaux sont en cours, ciblant l'inflammation. Des études sont en cours pour répondre aux questions de l'utilisation des **immuno-modulateurs et immunosuppresseurs** dans le post-IDM [34].

Concernant la réparation du myocarde post-IDM, quelques études de thérapie cellulaire sont en cours [35].

Sur le volet de la compréhension physiopathologique, quelques essais participent à déterminer le niveau d'intrication des processus de remodelage avec le système nerveux autonome [36] et les troubles du sommeil [37].

■ Conclusion

Une prise en charge précoce de l'IDM (revascularisation et blocage du SRAA) est déterminante dans la lutte contre le remodelage VG, principal pourvoyeur d'IC. De nombreuses pistes physiopathologiques et thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

1. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.
2. HEIDENREICH PA, ALBERT NM, ALLEN LA *et al.* Forecasting the impact of heart failure in the United States. *Circ Heart Fail*, 2013;6:606-619.
3. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*, 2018;392:1789-1858.
4. Heart disease and stroke statistics-2016 Update | Circulation [Internet]. [cited 2022 Jun 15]. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000350?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
5. HELLERMANN JP, JACOBSEN SJ, GERSH BJ *et al.* Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med*, 2002; 113:324-330.
6. VEDIN O, LAM CSP, KOH AS *et al.* Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2017;10:e003875.
7. BAHIT MC, KOCHAR A, GRANGER CB. Post-myocardial infarction heart failure. *JACC Heart Fail*, 2018;6:179-186.
8. STEG PG, DABBOUS OH, FELDMAN LJ *et al.* Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Circulation*, 2004;109:494-499
9. BHATT AS, AMBROSY AP, VELAZQUEZ EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*, 2017; 19:71.
10. JULLIERE Y, CAMBOU JP, BATAILLE V *et al.* Insuficiencia cardiaca en el infarto agudo de miocardio: comparación de pacientes con o sin criterios de insuficiencia cardiaca del registro FAST-MI. *Rev Esp Cardiol*, 2012;65:326-333.
11. ROUBILLE F, MERCIER G, DELMAS C *et al.* Description of acute cardiac care in 2014: A French nation-wide database on 277,845 admissions in 270 ICCUs. *Int J Cardiol*, 2017;240:433-437.
12. JENČA D, MELENOVSKÝ V, STEHLIK J *et al.* Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*, 2020;8:222-237.
13. BOULETI C, MEWTON N, GERMAIN S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015;108:661-674.
14. ALIAS, RYBICKI BA, ALAM M *et al.* Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1999;138:1133-1139.
15. DESTA L, JERNBERG T, LÖFMAN I *et al.* Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDHEART Registry (Swedish web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail*, 2015;3:234-242.
16. HUNG J, TENG TK, FINN J *et al.* Trends From 1996 to 2007 in incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction: a population-based study of 20 812 patients with first acute myocardial infarction in Western Australia. *J Am Heart Assoc*, 2013;2:e000172.
17. SULO G, IGLAND J, VOLLSET SE *et al.* Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86 771 patients from the cardiovascular disease in Norway (CVDNOR) Project. *J Am Heart Assoc*, 2016;5:e002667.
18. COKKINOS DV. Post-infarct cardiac remodelling: a problem in quest of prevention and therapy. *Bull Acad Natl Med*, 2015;199:1383-1394.
19. CLEUTJENS JP, KANDALA JC, GUARDA E *et al.* Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol*, 1995;27:1281-1292.
20. FLACHSKAMPF FA, SCHMID M, ROST C *et al.* Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2011;32:272-283.
21. SOLOMON SD, ANAVEKAR NS, GREAVES S *et al.* Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:1511-1514.
22. MEHTA RH, HARJAI KJ, COX D *et al.* Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2003;42:1739-1746.
23. MARINO P, ZANOLLA L, ZARDINI P. Effect of streptokinase on left ventricular remodeling and function after myocardial infarction: the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi

nell'Infarto Miocardico) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 1989;14:1149-1158.

24. DARGIE HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001;357:1385-1390.

25. CHEN ZM, PAN HC, CHEN YP *et al*. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005;366:1622-1632.

26. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*, 1998;97:2202-2212.

27. PFEFFER MA, MCMURRAY JJV, VELAZQUEZ EJ *et al*. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003; 349:1893-1906.

28. ADAMOPOULOS C, AHMED A, FAY R *et al*. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHESES trial. *Eur J Heart Fail*, 2009;11:1099-1105.

29. WRIGHT RS, BYBEE K, MILLER WL *et al*. Reduced risks of death and CHF are associated with statin therapy administered acutely within the first 24 h of AMI. *Int J Cardiol*, 2006;108:314-319.

30. MATHIAS A, MOSS AJ, MCNITT S *et al*. clinical implications of complete left-sided reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: A MADIT-CRT Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 68:1268-1276.

31. GADEMAN MGJ, SWENNE CA, VERWEY HF *et al*. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Card Fail*, 2007;13:294-303.

32. SCHÄFER A, WESTENFELD R, SIEWEKE JT *et al*. Complete revascularisation in impella-supported infarct-related cardiogenic shock patients is associated with improved mortality. *Front Cardiovasc Med*, 2021;8:678748.

33. Abiomed Inc. Door to unloading with IMPELLA CP system in acute myocardial infarction to reduce infarct size (DTU): a prospective feasibility study [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 May [cited 2022 Jun 23]. Report No.: NCT03000270. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03000270>

34. CLERC OF, HAAF P, BUECHEL RR *et al*. New therapies to modulate post-infarction inflammatory alterations in the myocardium: state of the art and forthcoming applications. *Curr Radiopharm*, 2021;14:273-299.

35. CellProthera. EXpanded CELL ENdocardiac Transplantation (EXCELLENT) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Jun [cited 2022 Jul 7]. Report No.: NCT02669810. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02669810>

36. Huet F, Delbaere Q, Aguilhon S *et al*. Colchicine to Prevent Sympathetic Denervation after an Acute Myocardial Infarction: The COLD-MI Trial Protocol. *Medicina (Kaunas)*, 2021;57:1047.

37. BUGHIN F, JAUSSENT I, AYOUB B *et al*. Prognostic Impact of Sleep Patterns and Related-Drugs in Patients with Heart Failure. *J Clin Med*, 2021;10:5387.

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

oui, je m'abonne à *Réalités Cardiologiques*

Médecin: 1 an: 60 € 2 ans: 95 €

Étudiant/Interne: 1 an: 50 € 2 ans: 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: 1 an: 80 € 2 ans: 120 €
(DOM-TOM compris)

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

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:





Ensemble, mobilisons-nous pour faire baisser la deuxième cause de mortalité en France : les événements neuro-cardiovasculaires !

François Roubille : « Nous devons nous mobiliser pour faire atteindre la cible de 0,55g/L de LDL Cholestérol aux patients atteints de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses. »

Chaque année en France, c'est plus d'un million d'hospitalisations et 150 000 décès qui sont dus à des événements neuro-cardiovasculaires¹. Le Professeur François Roubille, médecin en Cardiologie et maladies vasculaires au CHU de Montpellier revient sur les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses et leur prise en charge ainsi que la nécessité de participer aux efforts de recherche clinique pour améliorer la vie quotidienne des patients.

Qu'est-ce que la maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse (ASCVD) ?

Professeur François Roubille - La maladie cardiovasculaire athéroscléreuse regroupe en réalité une variété de maladies cardiovasculaires provoquées par l'accumulation de dépôts graisseux dans les artères. Elle regroupe à la fois des pathologies cardiaques comme les maladies vasculaires coronaires, c'est-à-dire le syndrome coronarien, la coronaropathie mais aussi des pathologies vasculaires comme l'artérite périphérique et la maladie vasculaire cérébrale. L'hypercholestérolémie constitue un facteur de risque majeur dans cette maladie. Nous parlons de pathologies avec un taux de morbi-mortalité élevé et il s'agit de la première cause de mortalité dans le monde².

Comment a évolué la connaissance de la maladie ?

Professeur François Roubille - Les facteurs de risque de la maladie athéroscléreuse sont bien connus. On peut citer par exemple, le tabac, l'hypertension l'obésité ou encore le taux de LDL-C³. Si on s'intéresse au LDL-C, le lien direct entre un taux de cholestérol élevé et la survenue de maladies cardiovasculaires est clairement documenté depuis plus de 40 ans⁴. La prise en charge des patients doit absolument s'attacher à faire baisser le taux de LDL Cholestérol⁵.

Ainsi, l'European Society of Cardiology a fait évoluer ses recommandations depuis 2019 sur la cible de LDL Cholesterol en la portant à 0,55g/L alors qu'il y a encore 10 ans les recommandations étaient de 0,7 g/L⁵.

La durée d'exposition du patient au LDL-C est aussi un déterminant majeur du risque

cardiovasculaire. L'exposition au LDL-C peut se mesurer en multipliant le LDL-C moyen par le nombre d'années d'exposition. Si le patient a un taux élevé dès son enfance, nous devons être encore plus vigilants et mettre en place des thérapies le plus tôt possible qui permettent de réduire le taux de LDL-C et prévenir ainsi les événements neurocardiovasculaires⁶.

Que savons-nous de l'atteinte de cette cible de 0,55g/L par les patients ?

Professeur François Roubille - Selon le registre européen Da Vinci, 70 % des patients n'atteignaient pas l'objectif de LDL-C recommandé⁶. C'est un axe prioritaire de travail pour prévenir le développement de la maladie ASCVD⁵.

Comment expliquer ces difficultés ?

Professeur François Roubille - Il peut y avoir un double problème : un problème d'observance et un problème de tolérance. Nous estimons que 20 à 30% des patients présentent une forme d'intolérance à leur traitement, ce qui peut avoir un impact sur les difficultés d'observance et ainsi rendre plus difficile l'atteinte de l'objectif du taux de LDL-C^{7,8}. De plus, il est important de lutter contre l'inertie thérapeutique⁹. Différentes approches existent et des innovations arrivent pour favoriser une meilleure prise en charge de nos patients¹⁰.

Quelles sont les pistes pour améliorer la prise en charge des patients ?

Professeur François Roubille - La priorité est de travailler avec les patients pour améliorer l'observance¹¹. Un élément clé est de renforcer le dialogue entre le patient et le professionnel de santé, en particulier le médecin généraliste⁶.

Le second axe de travail est de mettre à disposition des approches thérapeutiques plus simples à suivre par exemple avec des modalités d'administration moins contraignantes. C'est une piste intéressante pour améliorer l'observance¹⁰. Enfin, il est essentiel de favoriser l'accès aux traitements innovants, qui pourraient permettre une prévention supplémentaire face à la récurrence des événements neuro-cardio-vasculaires¹⁰.

Notre centre est investi dans plusieurs programmes de recherche visant à prévenir le risque cardiovasculaire, comprenant notamment une étude qui évalue l'effet d'un traitement hypolipémiant à injections sous-cutanées en terme de réduction des événements cardiovasculaires chez des patients atteints de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avec un taux de LDL-C élevé¹².

Modalités de participation à l'étude*12 :

- Adulte âgé ≥ 40 ans,
- Avoir des antécédents ou être porteur d'une maladie cardiovasculaire (infarctus, AVC** ou AOMI***)
- Avoir un taux élevé de LDL-C et être sous statine à dose suffisante.

Plusieurs autres centres à l'échelle nationale sont investis dans cette étude. N'hésitez pas à contacter le centre le plus proche si vous identifiez des patients qui seraient éligibles pour participer à cette étude.

*Liste non-exhaustive des critères d'inclusion de l'étude.

Liste des centres investis : Service de cardiologie : CHU Arnaud de villeneuve, Montpellier ; Polyclinique Vauban, Valenciennes ; SEARL Intercard, Lille ; CHU de Lille ; CH Gustave Dron - Hôpital Chatiliez, Tourcoing ; CH Saint-Joseph Saint-Luc, Lyon ; Clinique du Pont de Chaume, Montauban ; Les Hôpitaux de Chartres, Le Coudray ; CH Sud Francilien, Corbeil Essonnes ; Hôpital universitaire Dupuytren 2, Limoges ; Hôpital Trousseau, CHRU de Tours ; Hôpital Michallon-CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; CHU de Nîmes ; CHU Ranguel, Toulouse ; Hôpital Bichat, Paris ; Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris ; CH de Pau ; CHU de Rennes ; Hôpital Pasteur-CHU de Nice ; Hôpital Lariboisière, Paris ; Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; CHU Brest-Site la Cavale Blanche ; CHR Orléans ; CHU de Poitiers ; CHU Clermont-Ferrand ; CHU Reims ; Hôpital Cardiologie, Pessac ; CHR Metz-Thionville-Hôpital de Mercy ; CH de Béziers. Service de médecine vasculaire : CH de Cholet ; CHU sud Amiens. Service de neurologie : Hôpital Fondation Rothschild ; Hôpital de la Timone, Marseille. **Pour information, Novartis Pharma est le promoteur industriel de cette étude et à l'origine de cette communication.**

1. Roth GA et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021 - 2. <https://www.who.int/> (consulté le 10/01/2023) - 3. Saha SP et al. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2021;19(1):8-16. - 4. Ference BA et al. Eur Heart J. 2017;38:2459-72 - 5. Mach F et al. Eur Heart J. 2020; 41:111-88 - 6. Ray KK, et al. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(11):1279-89. - 7. Toth PP et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18:157-73 - 8. Stroes ES et al. Eur Heart J. 2015;36:1012-22 - 9. Langer A et al. J Am Heart Assoc. 2021 DOI : 10.1161/JAHA.120.020126 - 10. Tokgozoglul L et al. Europ Heart J.2022;43:3198-208 - 11. Phan K et al. Curr Pharm Des. 2014;20(40):6314-24 - 12. <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le 10/01/2023)
AVC: Accident Vasculaire Cérébral *AOMI: Artériopathie Oclitrante des Membres Inférieurs