



# réalités

## CARDIOLOGIQUES



### **LE DOSSIER :** Cœur et fer

**Le billet du mois de François Diévert**

**Facteurs pronostiques de l'insuffisance mitrale  
du prolapsus valvulaire mitral**

**Prise en charge des hypertendus de plus de 80 ans**

**Ablation de la FA : quel est le taux réel de succès ?**



**NOUVEAU**

# Entresto™ sacubitril/valsartan

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

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

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2016 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.



Les mentions légales sont disponibles sur le site internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu>

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

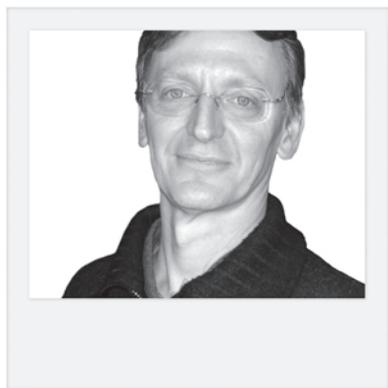
\* Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

## Traitement du diabète de type 2 : les choses peuvent-elles encore rester comme avant ?

Une étude dénommée IRIS a démontré qu'un hypoglycémiant, la pioglitazone, réduisait significativement le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez des patients ayant un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) et une résistance à l'insuline. Les résultats de cet essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, ont été publiés le 17 février 2016 dans le *New England Journal of Medicine*. Ils constituent une avancée majeure, car il s'agit de la première démonstration *a priori* valide de l'effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire d'un traitement dont l'indication et le mode de développement étaient jusqu'à présent orientés sur la diminution de la glycémie chez les patients ayant un diabète de type 2.

Alors, l'histoire du traitement du diabète est-elle enfin écrite ? Ceux qui disaient "on le savait", "je l'avais bien dit", "c'était évident" peuvent-ils maintenant justifier leurs propos ? Ou bien plutôt, l'histoire du traitement du diabète vient-elle de progresser d'une nouvelle façon ? Et quelles en sont les implications intellectuelles et pratiques ? C'est à ces questions que ce billet se propose d'apporter quelques réponses.



→ F. DIÉVERT  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

### [ On aurait pu le dire comme ça...

Ça y est, on vient enfin de démontrer que le fait de diminuer la glycémie avec un antidiabétique oral réduisait le risque d'IDM et d'AVC. C'est une première, mais elle confirme tout ce qui avait été jusqu'ici prédit, notamment sur le rôle nocif de l'hyperglycémie, sur la nécessité de fixer des cibles très basses de glycémie... En bref, "nous le savions, ça devait marcher".

### [ ...mais il vaut mieux le dire d'une façon plus conforme à la réalité

Certes, la molécule évaluée dans l'essai IRIS est un antidiabétique oral, ou plutôt un hypoglycémiant puisqu'il s'agit de la pioglitazone. Cette molécule était commercialisée en France et prise en charge par la solidarité nationale jusqu'à ce que, le 9 juin 2011, l'AFSSAPS en suspende la commercialisation du fait d'un surrisque allégué de cancer de la vessie et jusqu'à ce que, le 20 juillet 2011, un avis de la Commission de la Transparence juge que son service médical rendu (SMR) était insuffisant. Et ce, essentiellement en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable du fait des risques d'insuffisance cardiaque, d'atteinte hépatique, d'ischémie cardiaque, d'ischémie cérébro-vasculaire, de cancers (dont les cancers de la vessie), de frac-

## BILLET DU MOIS

tures, d'œdème maculaire et de rhabdomyolyse (cf. le compte-rendu de la Commission de la Transparence). Cette molécule est néanmoins encore commercialisée et remboursée dans de nombreux pays. Cependant, si les investigateurs de l'étude ont choisi cette molécule en dépit de ses risques potentiels, ce n'est pas pour ses vertus hypoglycémiantes, mais pour son mode d'action : cet agoniste PPAR-gamma permet, en effet, d'améliorer la sensibilité à l'insuline.

Certes, la molécule utilisée est, entre autres, un hypoglycémiant, et les patients inclus avaient une résistance à l'insuline démontrée par une valeur au test HOMA-IR supérieure à 3. Mais, dans l'étude, il n'y avait pas de cible glycémique et, si l'on connaît le niveau d'HbA1c des patients à l'inclusion, on ne connaît pas le niveau auquel les patients sont arrivés sous traitement, car là n'était pas l'objectif.

Certes, compte tenu d'une résistance à l'insuline avérée, les patients inclus "pourraient" être apparentés à des diabétiques, tout au moins à des diabétiques en puissance. Mais ils ne pouvaient de fait être inclus dans l'essai que s'ils n'avaient pas de diabète, c'est-à-dire uniquement s'ils avaient une valeur d'HbA1c inférieure à 7 % (la moyenne à l'inclusion était à 5,8 %) et s'ils ne prenaient pas de traitement hypoglycémiant.

Certes, la pioglitazone est un traitement du diabète et il serait logique, étant donné son action hypoglycémiante et son mécanisme d'action améliorant la sensibilité à l'insuline, qu'elle réduise le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques, et donc que le résultat obtenu chez des patients sans diabète soit extrapolable à des patients ayant un diabète de type 2. Or, dans l'essai PROactive, conduit aussi en double aveugle contre placebo et publié en 2005 (mais cette fois chez des diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire), la pioglitazone n'avait

pas montré qu'elle pouvait réduire le risque cumulé de mortalité totale, IDM non fatal, AVC, syndrome coronaire aigu, revascularisation coronaire ou des membres inférieurs et amputation de la jambe au-dessus de la cheville (1 086 événements du critère primaire; HR: 0,90; IC 95 % [0,80-1,02];  $p = 0,095$ ).

Un effet bénéfique de cette molécule sur le plan cardiovasculaire restait toutefois possible car, en 2007, paraissait dans le *JAMA* une méta-analyse de 19 essais – dont l'étude PROactive – ayant évalué la pioglitazone (principalement contre placebo mais parfois aussi contre comparateurs actifs). Celle-ci concluait, au terme de l'analyse des données de 16 390 patients, que la pioglitazone pouvait significativement réduire le risque cumulé de décès, IDM et AVC (825 événements; HR: 0,82; IC 95 % [0,72-0,94];  $p = 0,005$ ) mais qu'elle augmentait significativement le risque d'insuffisance cardiaque sévère (339 événements; HR: 1,41; IC 95 % [1,14-1,76];  $p = 0,002$ ).

Bien... mais alors, qu'est-ce que l'essai IRIS si ce n'est l'évaluation d'un anti-diabétique oral chez des diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire? L'étude IRIS était un essai évaluant l'hypothèse selon laquelle un traitement améliorant la sensibilité à l'insuline – chez des patients ayant une résistance démontrée à l'insuline mais n'ayant pas de diabète, et ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT – pouvait réduire le risque de nouvel événement athérotrombotique. Il ne s'agissait donc pas d'un essai conventionnel dans le diabète, c'est-à-dire d'un essai évaluant une cible glycémique et/ou la sécurité d'utilisation d'un nouvel hypoglycémiant. Plus encore, cet essai évaluait d'emblée, dans son critère primaire, des événements cardiovasculaires majeurs et il a démontré l'hypothèse qu'il évaluait.

Cette étude n'a donc pas comme principe de faire reposer l'effet d'un traitement sur la diminution de la glycémie,

mais sur le mécanisme qui pourrait être à l'origine d'une augmentation future de la glycémie, c'est-à-dire la résistance à l'insuline. Elle vise le mécanisme de la maladie, la résistance à l'insuline, et non son symptôme, l'élévation de la glycémie. Pour autant, peut-on conclure qu'elle démontre que l'amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des patients ayant une résistance à l'insuline est bénéfique sur le plan cardiovasculaire? Non. Et ce pour plusieurs raisons.

### Un traitement contre placebo

Si l'étude IRIS postule que le bénéfice espéré repose sur la sensibilisation à l'insuline, elle a, de fait, évalué une seule réelle hypothèse : celle de l'effet de la pioglitazone *versus* placebo chez un certain type de patients. S'il paraît raisonnable de conclure que le bénéfice observé puisse être induit par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, cela n'est toutefois aucunement démontré par cet essai, et ce pour plusieurs raisons, dont certaines seront avancées ci-après.

>>> Premièrement car, dans cette étude, le traitement évalué a exercé de multiples effets : diminution de la pression artérielle tant systolique que diastolique, augmentation du HDL, diminution des triglycérides... Certes, ces effets sont attribués à l'action sur la résistance à l'insuline, mais un simple antihypertenseur n'aurait-il pas apporté un même bénéfice chez ces patients?

>>> Deuxièmement, parce qu'il n'est pas exclu qu'un autre traitement du même groupe pharmacologique, la rosiglitazone, ayant aussi un effet favorable sur la sensibilité à l'insuline, augmente le risque d'IDM. Ainsi, deux molécules ayant un même mécanisme d'action pourraient avoir des effets cliniques opposés.

>>> Troisièmement, car il existe plusieurs façons d'améliorer la sensibilité à l'insuline comme, par exemple, la dié-

tique et l'exercice physique. Or, dans un essai (l'étude Look AHEAD) ayant évalué l'effet de la diététique et de l'exercice physique sur le risque cardiovasculaire – alors que les mêmes paramètres intermédiaires (pression artérielle, glycémie, HDL, triglycérides...) variaient dans le même sens que dans l'étude IRIS, laissant aussi supposer un effet favorable sur la résistance à l'insuline – il n'y a eu aucun effet sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs au terme de 10 ans de suivi, et ce alors qu'étaient survenus 820 de ces événements.

### Quelques biais dans l'étude

On peut aussi envisager que le résultat de l'étude IRIS soit dû au hasard, car l'étude comporte deux biais de validité interne.

>>> Le premier est le nombre de perdus de vue: 2,6 %, c'est-à-dire quasiment l'équivalent de la différence absolue de risque d'événements du critère primaire entre le groupe placebo et le groupe traité (11,8 % et 9,0 %). Or, si tous les patients perdus de vue du groupe traité avaient eu un événement du critère primaire et aucun des patients du groupe placebo, il n'y aurait pas de différence d'incidence de ces événements entre les groupes.

>>> Le deuxième est que le protocole de l'étude était construit sur une incidence de 27 % d'événements du critère primaire dans le groupe placebo, et ce afin que la puissance de l'étude soit de 90 % pour détecter une différence relative entre les groupes de 20 %. Un calcul fait à partir du nombre de patients à enrôler, tel qu'il est inscrit dans le protocole de l'étude, indique qu'il était donc attendu plus de 420 événements du critère primaire dans le groupe placebo. Or, l'incidence des événements du critère primaire dans ce groupe a, de fait, été de 11,8 %, soit 228 événements seulement. La puissance de l'étude est donc plus faible que prévu et probablement inférieure à 80 % avec, en conséquence, une

inflation du risque alpha et donc une probabilité de conclure à l'existence d'une différence alors qu'elle n'existe pas.

### Ne pas brûler les étapes

Malgré les biais signalés, l'étude IRIS semble être une avancée fondamentale, notamment dans le raisonnement concernant la prise en charge thérapeutique du diabète: il se pourrait qu'un traitement adapté à la physiopathologie d'une maladie (le diabète) soit bénéfique, sans que l'on ait à se soucier de certains symptômes de cette maladie (la glycémie). Mais ne brûlons pas les étapes et ne concluons pas trop rapidement. En particulier, ne concluons pas que cette étude valide les recommandations les plus récentes – c'est-à-dire celles de 2012, concernant la prise en charge du diabète et prônant l'individualisation du traitement – et ce, pour plusieurs raisons.

>>> La première est qu'en raison des biais signalés et des évaluations préalables de la pioglitazone, les résultats de l'étude IRIS justifient d'être confirmés par d'autres essais, mais aussi d'être complétés par des analyses permettant de comprendre ce qui pourrait être à l'origine du bénéfice enregistré.

>>> La deuxième est, rappelons-le, qu'il n'est pas démontré que le bénéfice enregistré soit induit par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

>>> La troisième est que, si les recommandations de 2012 proposent une individualisation du traitement, c'est en termes de cibles d'HbA1c adaptées à la situation clinique et non en termes d'utilisation de traitements adaptés à la physiopathologie de la maladie.

### Le problème de la pioglitazone

Afin de minimiser les risques d'effets indésirables de la pioglitazone, les

patients ayant une insuffisance cardiaque de stade III à IV de la NYHA, ou ceux ayant un stade II et une altération de la fonction cardiaque, ne pouvaient être inclus dans l'étude. Par ailleurs, un algorithme de prise en charge comprenant, entre autres, une adaptation de la dose du traitement (ou du placebo) était proposé aux médecins investigateurs de l'étude en cas d'apparition de signes faisant redouter la survenue d'une insuffisance cardiaque. Ces éléments ont permis de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère (51 cas dans le groupe sous pioglitazone et 42 dans le groupe sous placebo;  $p = 0,35$ ). En revanche, la prise de poids a été nettement plus élevée (selon plusieurs critères évalués) dans le groupe sous pioglitazone par rapport au groupe sous placebo, de même que l'a été l'incidence des fractures osseuses sérieuses (99 cas *versus* 62 cas;  $p = 0,003$ ).

Ainsi, bien qu'elle exerce un effet favorable sur le critère primaire évalué, cette molécule expose à de nombreux effets indésirables. Les auteurs concluent même que, sur 100 patients traités pendant 5 ans, le traitement évitera un IDM ou un AVC à 3 patients, mais en conduira 2 à avoir une chirurgie ou une hospitalisation pour une fracture. Cela pose donc le problème de l'applicabilité du résultat en pratique clinique. Certes, d'un côté, il y a un bénéfice clinique sur le critère primaire – les IDM et les AVC – mais, de l'autre, il y a des risques, la population a été sélectionnée et des algorithmes de prise en charge ont été utilisés afin de minimiser le risque d'insuffisance cardiaque. Plus encore, il existe un potentiel biais de validité externe: les auteurs ont ainsi indiqué qu'en raison des problèmes de standardisation du test HOMA-IR ayant servi à faire le diagnostic de résistance à l'insuline, les prélèvements sanguins des patients avaient été analysés dans un laboratoire unique central. La reproductibilité de ce test en pratique courante n'est donc pas garantie.

## BILLET DU MOIS

En pratique, il est par conséquent peu probable qu'en France la pioglitazone obtienne une indication permettant de nouveau son utilisation chez des patients ayant les caractéristiques de ceux de l'étude IRIS, à supposer que le laboratoire commercialisant la molécule en fasse la demande (et ce d'autant plus qu'elle est disponible sous forme de générique). Ce résultat n'aura donc pas d'implication pour la pratique clinique quotidienne en France. Toutefois, dans les suites de l'étude IRIS, il est vraisemblable que quelques étapes psychologiques ont été franchies, de sorte que les réflexions concernant la prise en charge du diabète vont évoluer au point que cela pourrait ne plus être comme avant.

### Pourquoi cela ne sera-t-il plus comme avant ?

Malgré ses limites, rappelées plus avant, il est raisonnable de conclure que l'étude IRIS constitue un événement majeur, qui complète les réflexions nées après l'étude EMPA-REG parue en octobre 2015. Celle-ci avait montré, pour la première fois, qu'une molécule ayant une action hypoglycémiante pouvait réduire la mortalité totale chez des diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire.

Dans ces deux études, la glycémie est apparue comme un paramètre accessoire. Dans l'étude EMPA-REG, le bénéfice constaté ne peut pas être attribué à la diminution de la glycémie ; dans l'étude IRIS, la glycémie n'était pas un objectif de prise en charge et les patients ne devaient pas avoir de diabète. Par

ailleurs, dans chacune d'elles, le critère garant de l'efficacité clinique semble bien être le type de molécule utilisée, et donc son mécanisme d'action particulier, dont une des résultantes est certes une diminution de la glycémie, mais dont l'effet sur la glycémie n'est pas le facteur à l'origine du bénéfice enregistré.

On comprend donc qu'à travers ces deux études, le traitement du diabète ne peut être assimilé à celui de la diminution de la glycémie, mais qu'il devient celui de l'utilisation de molécules ayant des mécanismes d'action particuliers, capables, entre autres, de faire baisser la glycémie. Toutefois, ces mécanismes d'action semblent adaptés à un certain stade du développement de la maladie diabétique et donc à sa physiopathologie spécifique qui, pour l'essentiel, est encore mal comprise.

### En pratique

En peu de temps, deux essais thérapeutiques contrôlés ont contribué à modifier la façon dont il faudra probablement envisager le traitement du diabète. À la lumière de ces deux études et de 60 ans d'échec préalable dans l'évaluation des traitements du diabète, il est permis de penser que :

>>> la glycémie ne peut plus être considérée comme la cible du traitement, car elle ne semble être que le symptôme ou le marqueur d'une maladie ;

>>> le traitement du diabète nécessite que soit poursuivie une évaluation de grande ampleur, constante, avec des

molécules adaptées à la physiopathologie de la maladie : toutes les molécules à proposer devraient avoir été évaluées aux différents stades de la maladie (résistance à l'insuline sans diabète, diabète avéré en prévention cardiovasculaire primaire, diabète avéré en prévention cardiovasculaire secondaire...);

>>> il est possible que les effets neutres et/ou délétères enregistrés jusqu'ici dans les essais thérapeutiques conduits dans le diabète – et ayant évalué soit des cibles glycémiques, soit des hypoglycémiantes – résultent du fait que les molécules utilisées n'étaient pas adaptées à une physiopathologie encore imparfaitement comprise de la maladie et/ou étaient inadéquates au stade clinique de la maladie diabétique prise en charge dans ces essais ;

>>> par conséquent, les molécules hypoglycémiantes n'ayant pas été évaluées dans un essai thérapeutique contrôlé et n'ayant pas démontré de bénéfice clinique chez les diabétiques de type 2 ne devraient pas être utilisées.

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

### COMITÉ D'HONNEUR

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### CONSEILLER SCIENTIFIQUE

#### DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

#### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

J. Delorme

### IMPRIMERIE

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



Mars 2016

#317

### ➔ BILLET DU MOIS

- 3** Traitement du diabète de type 2 :  
les choses peuvent-elles encore rester  
comme avant ?  
F. Diévert

### ➔ LE DOSSIER

#### Cœur et fer

- 9** Éditorial  
M. Galinier
- 11** Ce que le cardiologue doit connaître  
du métabolisme du fer  
J.-J. Zambrowski
- 15** Importance de la carence martiale  
au cours de l'insuffisance cardiaque  
aiguë et chronique  
A. Cohen-Solal
- 19** Traitement de la carence martiale en  
cardiologie  
M. Galinier
- 23** En pratique, on retiendra

### ➔ REVUES GÉNÉRALES

- 24** Facteurs pronostiques de  
l'insuffisance mitrale du prolapsus  
valvulaire mitral  
Ch. Tribouilloy, C. Szymanski
- 33** Prise en charge des hypertendus de  
plus de 80 ans  
A. Bénétos
- 39** L'ablation de la fibrillation atriale :  
quel est le taux réel de succès ?  
N. Lellouche

Un bulletin d'abonnement est en page 32.

Photo de couverture :  
© wanzulfadli@Shutterstock.



**NOUVEAU**

Inhibiteur direct du facteur Xa

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



## FANV

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

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

## TVP / EP

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

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

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

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



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



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

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

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



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

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

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

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

## Éditorial

**L**a carence martiale, qu'elle soit associée ou non à une anémie, est une comorbidité particulièrement fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque [1]. Ses origines sont multifactorielles, mais les processus inflammatoires dominent, l'insuffisance cardiaque devenant une maladie générale dans ses formes évoluées. Elle participe, avec l'anémie, à l'altération de la capacité à l'exercice des insuffisants cardiaques, en diminuant l'apport en oxygène au niveau des tissus. Le fer est de plus un élément indispensable au fonctionnement et à la survie des cellules à haute demande énergétique comme les cardiomyocytes et les myocytes squelettiques.

La carence martiale, à la différence de l'anémie, est un facteur pronostique indépendant de décès. Sa détection, par le dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine associé à celui de l'hémoglobine, est recommandée par la Société Européenne de Cardiologie [2].

Sa prise en charge thérapeutique reste cependant discutée, l'apport oral en fer, privilégié par la Haute Autorité de Santé en France, étant peu efficace, à la différence de l'apport intraveineux. Quant à l'érythropoïétine, elle est un échec dans l'insuffisance cardiaque.

Plusieurs essais randomisés, contrôlés, ont récemment montré une amélioration des performances physiques, de la classe fonctionnelle NYHA et de la qualité de vie, et suggéré une diminution de la fréquence des hospitalisations après correction par voie intraveineuse de la carence martiale, qu'elle soit ou non associée à une anémie.

Ainsi, la carence martiale doit devenir une nouvelle cible thérapeutique au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique. Cela nécessite un effort de détection (la carence martiale restant encore sous-diagnostiquée), grâce à la réalisation d'un bilan martial qui devrait devenir annuel, et de correction où la voie intraveineuse a toute sa place.

Voici une mission de plus pour les cardiologues !



→ **M. GALINIER**  
Service de Cardiologie,  
CHU Rangueil, TOULOUSE.

### Bibliographie

1. COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, MEBAZAA A *et al.* Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:563-571.
2. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* 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 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.

# TARKA® LP

Vérapamil + Trandolapril



L'expérience synergique  
monte en puissance

180 mg/2 mg

■ TARKA® LP 180 mg/2 mg est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

## 2 NOUVEAUX DOSAGES pour vos patients hypertendus

NOUVEAU



240 mg/2 mg

■ TARKA® LP 240 mg/2 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie, et chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

NOUVEAU



240 mg/4 mg

■ TARKA® LP 240 mg/4 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

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

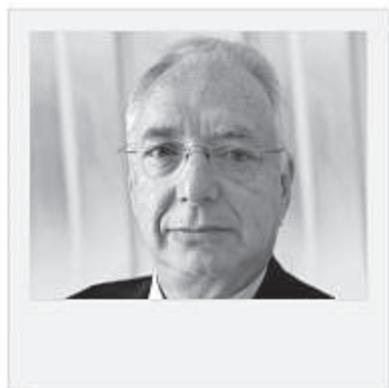
Pour une information complète sur le produit, veuillez consulter la base de données publique des médicaments :  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

# Ce que le cardiologue doit connaître du métabolisme du fer

**RÉSUMÉ :** La quantité totale de fer dans l'organisme est de l'ordre de 30 à 45 mg/kg, soit de l'ordre de 3 à 4 g chez un individu adulte. Le fer, qui participe à de très nombreuses réactions enzymatiques essentielles à la vie, telles que les réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire mitochondriale ou encore la protection contre le stress oxydatif, fait l'objet d'une régulation très fine. La carence en fer existe bien avant qu'apparaisse une anémie, sa symptomatologie se limitant souvent à une fatigue.

Dans l'organisme, le fer est porté par des protéines, la transferrine, le récepteur de la transferrine et la ferritine, tant pour son transport que pour son stockage. L'exportation du fer ingéré vers la circulation est antagonisée par l'hepcidine, peptide hormonal synthétisé par le foie, mais aussi par les cellules inflammatoires, macrophages ou neutrophiles, dont la production est augmentée par le fer et diminuée par l'anémie et l'hypoxie. L'hepcidine, hormone hyposidérémiante, est le principal régulateur du métabolisme du fer.

On distingue deux types de carence martiale : absolue et fonctionnelle. En pratique clinique, ce sont les dosages de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine qui permettront de poser le diagnostic de carence martiale et d'en préciser le type. Les recommandations européennes préconisent de faire systématiquement ce bilan chez tout patient en insuffisance cardiaque chronique.



→ J.-J. ZAMBROWSKI

Medsys  
(Health Policies & Health Economics),  
NEUILLY-SUR-SEINE.

**L**e rôle du fer dans l'organisme ne se limite pas au transport de l'oxygène par l'hémoglobine. Il participe, en effet, à de très nombreuses réactions enzymatiques essentielles à la vie, telles que les réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire mitochondriale ou encore la protection contre le stress oxydatif. Cette ubiquité et ce caractère indispensable expliquent que le métabolisme du fer fasse l'objet d'une régulation très fine. L'homéostasie du fer – c'est-à-dire l'équilibre de fonctionnement du système en dépit des contraintes extérieures – est primordiale, car une surcharge serait toxique, tandis que la carence conduirait notamment au risque d'anémie, dont les conséquences sévères peuvent être hautement préjudiciables. Mais la carence en fer existe bel et bien avant qu'apparaisse une anémie. Dès lors, elle

peut être difficile à reconnaître sur le plan clinique. En effet, sa symptomatologie se limite souvent à une fatigue avec baisse des capacités physiques liée à une diminution de l'efficacité énergétique et au dysfonctionnement mitochondrial.

Le fer existe dans l'organisme sous deux formes, ion  $Fe^{2+}$  et ion  $Fe^{3+}$ . Le fer libre est hautement toxique, à l'origine de stress oxydatif et d'atteintes intracellulaires. C'est la raison pour laquelle il est porté par des protéines, la transferrine, le récepteur de la transferrine et la ferritine, tant pour son transport que pour son stockage. Comme son nom l'indique, la **transferrine** (encore appelée sidérophiline) transporte le fer, tant dans le plasma que dans les autres liquides extracellulaires. Son récepteur, présent sur la membrane des cellules dont le fonctionnement métabolique nécessite du fer, va

# LE DOSSIER

## Cœur et fer

permettre à la transferrine circulante de se fixer et de pénétrer dans la cellule. C'est la **ferritine**, une autre protéine, qui stocke le fer sous une forme disponible dans les tissus. Ainsi, le taux de ferri-  
tine sérique est un reflet précis du niveau des réserves tissulaires en fer. Un taux inférieur à 100 µg/L signe une carence de ce fer de réserve. Quant à une concentration sérique de la transferrine (CST) basse, inférieure à 20 %, elle témoigne d'une réduction de la délivrance de fer aux érythroblastes et, plus globalement, d'une carence martiale.

Chaque jour, dans le cadre d'une alimentation variée normale, un individu ingère environ 10 mg de fer. Les cellules duodénales n'en absorberont guère plus que 1 à 2 mg. Dans le même temps, en 24 heures, la desquamation physiologique des cellules intestinales en fera perdre à peu près autant. Le bilan des entrées et des sorties quotidiennes du fer est ainsi un bilan à somme nulle, jouant sur des quantités quasi infinitésimales.

Plus précisément, au pôle apical de la cellule intestinale, un transporteur appelé **divalent metal transporter 1 (DMT1)** va être le principal agent de l'importation du fer (non hémique, c'est-à-dire non lié à l'hème) dans l'entérocyte. Le fer qui n'est pas stocké dans la cellule intestinale est sécrété, à la face basale de celle-ci, vers la circulation sanguine par une autre protéine spécialisée – la **ferroportine** – sous sa forme ionique ferreuse Fe<sup>2+</sup>. Il est immédiatement oxydé dans sa forme ferrique par l'**héphaestine** synthétisée par le foie qui le transforme dans sa forme ferrique Fe<sup>3+</sup>. Il est alors fixé par la transferrine, son transporteur plasmatique, susceptible de lier deux ions ferriques.

Cette exportation du fer vers la circulation est contrôlée, antagonisée par une autre protéine essentielle dont le rôle est aujourd'hui reconnu : l'**hepcidine**. Il s'agit d'un peptide hormonal synthétisé par le foie mais aussi par les cellules inflammatoires, macrophages ou neutrophiles. Sa

production est augmentée par le fer, et diminuée par l'anémie et l'hypoxie [1].

L'hepcidine se fixe à la ferroportine. Ce faisant, elle empêche l'exportation du fer vers la circulation. C'est le niveau des stocks de fer dans l'organisme qui régule les taux circulants d'hepcidine. Ils varient donc selon les besoins en fer. En situation de carence martiale ou d'hypoxie, on observe des taux bas d'hepcidine, à l'opposé de ce qui est noté dans les surcharges en fer.

L'autre mécanisme influant sur la synthèse de l'hepcidine est l'existence d'un état inflammatoire : les cytokines pro-inflammatoires (interleukines 1 et 6, TNF-α) sont fortement inductrices de cette synthèse. On comprend ainsi, du fait du rôle de l'hepcidine dans le métabolisme du fer, pourquoi une carence martiale est fréquemment observée dans les syndromes inflammatoires, quelle qu'en soit l'origine, notamment en lien avec une infection ou un cancer [2].

Il faut donc retenir qu'inflammation et carence martiale régulent l'hepcidine de manière opposée, et que celle-ci, hormone hyposidéremiante, est le principal régulateur du métabolisme du fer. La **figure 1** présente une schématisation générale du métabolisme du fer chez l'homme [3]. La quantité totale de fer dans l'organisme est de l'ordre de 30 à 45 mg/kg, soit de l'ordre de 3 à 4 g chez un individu adulte. Environ 60 % de ce fer est intégré à l'hémoglobine des hématies matures (de l'ordre de 1 800 mg) ou en formation (de l'ordre de 300 mg). Les cellules du parenchyme hépatique recèlent un peu moins du 1/3 du fer total, soit environ 1 000 mg. Les macrophages du système réticulo-endothélial, au niveau splénique, hépatique et de la moelle osseuse, hébergent un temps le fer recyclé du fait de la destruction des hématies vieillissantes dans la rate et le foie, soit environ 600 mg. La myoglobine et diverses enzymes en contiennent 350 à 500 mg. Enfin, guère plus de 3 mg de fer sont transportés dans le plasma par la transferrine, à laquelle ils sont fixés, vers les lieux de leur utilisation.

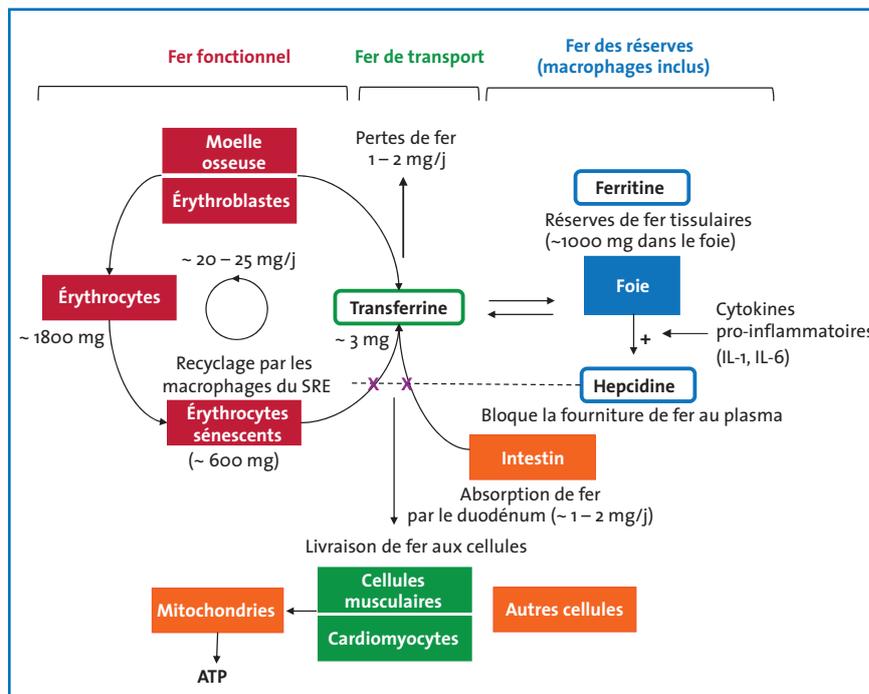


FIG. 1: Métabolisme du fer.

## Carence martiale absolue et fonctionnelle

Le statut martial est apprécié en pratique par trois biomarqueurs :

– le **fer de réserve** – contenu dans le foie, la rate, la moelle osseuse, les macrophages sanguins et les cellules musculaires – est apprécié par le dosage de la **ferritine** ;

– le **fer de transport**, présent dans le sang et le plasma sanguin, est évalué par le dosage de la **transferrine**, en fait de son **coefficient de saturation** ;

– le **fer fonctionnel**, qui se trouve dans le sang et les muscles, est reflété par le dosage de l'**hémoglobine** [4], complété par le VGM et la TCMH.

>>> Dans la **carence martiale absolue** (fig. 2), les réserves de fer évaluées par le taux de ferritine sérique sont diminuées et le fer biodisponible évalué par la saturation de la transferrine est réduit. Lorsque seul le fer des réserves est abaissé, la ferritine seule est dimi-

nuée ; dès lors que les réserves ont diminué de telle sorte que le fer de transport s'abaisse à son tour, la saturation de la transferrine diminue elle aussi. Enfin, lorsque les réserves sont effondrées et que le fer de transport est fortement abaissé, le fer fonctionnel s'abaisse à son tour, comme en témoigne la diminution de l'hémoglobinémie, compromettant l'érythropoïèse.

>>> Dans la **carence martiale fonctionnelle** (fig. 3), la mobilisation du fer provenant des réserves et du *pool* circulant est insuffisante, quelles que soient les réserves de fer, lesquelles sont volontiers tout à fait normales. La ferritinémie est normale, la saturation de la transferrine est fortement abaissée [4].

## Fer et cellules musculaires

Le fer est essentiel au fonctionnement des cellules qui requièrent de grandes quantités d'énergie, telles les myocytes

squelettiques mais aussi les cardiomyocytes [5, 6]. On comprend dès lors que, même en l'absence d'anémie clinique ou biologique, une carence en fer peut être à l'origine de l'aggravation de nombreuses affections chroniques. L'altération du métabolisme oxydatif et de la production d'énergie joue un rôle important dans l'insuffisance cardiaque chronique. Chez les animaux, une carence martiale chronique entraîne des anomalies structurales, ainsi qu'une augmentation de la taille et du poids du cœur [7].

Une carence martiale chronique est également associée à une capacité d'exercice altérée, avec diminution de la capacité d'endurance et des performances maximales. Cette altération de la performance à l'effort est liée à une diminution du stockage de l'oxygène dans la myoglobine et de l'efficacité énergétique, ainsi qu'à un dysfonctionnement mitochondrial [8]. Une étude récente a montré que le contenu en fer et l'expression du récepteur à la transferrine dans les cardiomyocytes des patients insuffisants cardiaques étaient réduits par rapport aux témoins [9]. Dans une cohorte groupée internationale de 1506 patients insuffisants cardiaques chroniques, une carence en fer sans anémie s'est révélée un facteur prédictif indépendant de mortalité et a été associée à la sévérité de la maladie, évaluée selon le score fonctionnel de la NYHA et le taux du NT-proBNP [10].

En pratique clinique, il est préconisé de doser la ferritine sérique, dont la concentration est corrélée avec les réserves totales de fer du corps et qui permet donc d'évaluer commodément ces réserves. Le taux normal de ferritine sérique est généralement défini comme compris entre 30 à 300 µg/L. Une valeur inférieure à 30 µg/L définit une carence en fer. Chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, comme dans d'autres affections chroniques, les processus inflammatoires sont fréquents. Dès lors, le taux de ferritine sérique est fréquemment augmenté [11].

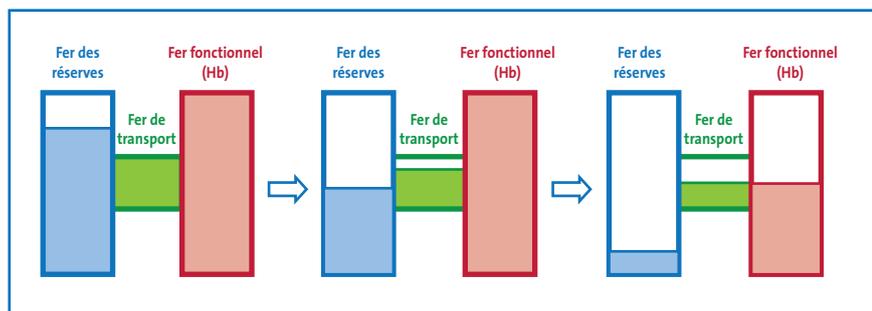


FIG. 2 : Carence martiale absolue.

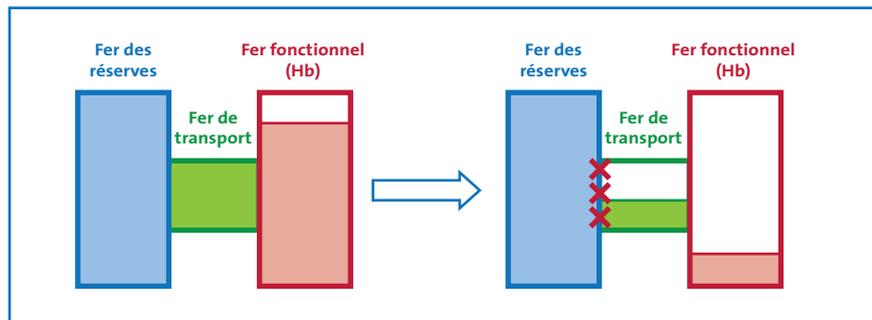


FIG. 3 : Carence martiale fonctionnelle.

## LE DOSSIER

### Cœur et fer

Dans les recommandations de l'ESC de 2012 pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque, une mesure systématique des paramètres du statut martial est recommandée chez tous les patients soupçonnés d'insuffisance cardiaque. Ces recommandations définissent ainsi la carence martiale : taux de ferritine sérique < 100 mg/L = carence absolue ; ferritine sérique entre 100 et 299 mg/L avec saturation de la transferrine < 20 % = carence fonctionnelle.

### Conclusion

Il est établi qu'une carence en fer contribue à un dysfonctionnement du muscle cardiaque, se traduisant par une diminution des capacités d'exercice, de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), de la fonction rénale et, plus généralement, de la qualité de vie. Entre 1 patient sur 3 et 1 patient sur 2 atteints d'insuffisance cardiaque ont une carence en fer. Les directives européennes les

plus récentes recommandent la surveillance des paramètres du statut martial pour tous les patients insuffisants cardiaques chroniques.

### Bibliographie

1. SINGH B, ARORA S, AGRAWAL P *et al.* Hepcidin: a novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clin Chim Acta*, 2011;412:823-830.
2. NICOLAS G, CHAUVET C, VIATTE L *et al.* The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002;110:1037-1044.
3. R.R. CRICHTON: UNI-MED, Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration, 4th edition, 2008; Iron Metabolism: Biological and molecular Aspects. A. Wagner. Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *ACOMEN 2000*, vol. 6, n°1.
4. CACOUB P. La carence martiale et son traitement. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2012;4:134-138.
5. ANDREWS NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, 1999;341:1986-1995.
6. CAIRO G, BERNUZZI F, RECALCATI S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr*, 2006;1:25-39.
7. DONG F, ZHANG X, CULVER B *et al.* Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)*, 2005;109:277-286.
8. HAAS JD, BROWNLIE T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*, 2001;131:676S-688S.
9. MAEDER MT, KHAMMY O, DOS REMEDIOS C *et al.* Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:474-480.
10. KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013;165:575-582 e3.
11. COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, DERAY G *et al.* Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*, 2014; 100:1414-1420.

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

### Lancement d'Entresto dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

En France, la prévalence de l'insuffisance cardiaque (IC) dans la population adulte est estimée à 2,3 %, soit plus de 1 million de personnes. Elle dépasserait 15 % des personnes de 85 ans ou plus. L'IC représente la première cause d'hospitalisation des plus de 60-65 ans. Les mécanismes neuro-hormonaux sont considérés comme essentiels dans la physiopathologie de l'IC.

Entresto est une nouveauté thérapeutique associant deux molécules agissant simultanément sur deux cibles distinctes :

- le sacubitril, appartenant à la nouvelle classe des inhibiteurs de la néprilysine ;
- le valsartan, antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II.

Ainsi, Entresto permet non seulement de bloquer les mécanismes physiopathologiques délétères de l'insuffisance cardiaque provoqués par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, *via* le valsartan, mais également de renforcer les mécanismes physiologiques bénéfiques des peptides natriurétiques en inhibant la néprilysine, métabolite actif du promédicament sacubitril.

La démonstration de l'efficacité d'Entresto repose sur les résultats de l'étude PARADIGM-HF qui a montré chez les patients traités par Entresto par rapport à l'énalapril :

- une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 20 % ;
- une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 21 % ;
- une réduction de la mortalité totale de 16 % ;
- une amélioration significative des symptômes et limitations physiques liés à l'insuffisance cardiaque.

La dose initiale recommandée est de 1 comprimé de 49 mg/51 mg 2 × j. En fonction de la tolérance du patient, la dose d'Entresto doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg 2 × j.

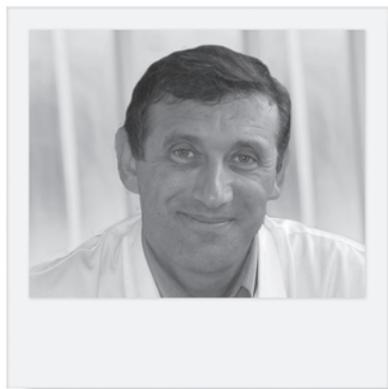
J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Novartis.

# Importance de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance cardiaque s'accompagne de comorbidités qui ont un rôle important en aggravant la symptomatologie, en diminuant la réponse au traitement et en obérant le pronostic. Si l'anémie est connue comme étant un marqueur de risque, le rôle délétère de la carence en fer n'a été que récemment découvert. Il s'agit pourtant d'un problème fréquent, *a priori* facile à détecter et à corriger.

Le fer joue un rôle important dans le métabolisme oxydatif du muscle, en plus de son rôle dans l'érythropoïèse. La correction de cette carence améliore les symptômes, la qualité de vie et réduit les réhospitalisations.



→ A. COHEN-SOLAL

UMRS-942 BioCANVAS, Université Paris Diderot, Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie extrêmement fréquente, dans laquelle l'altération de la pompe cardiaque joue un rôle essentiel. Ces dernières années, le rôle des autres organes, reins, muscles périphériques, a été rappelé. Mais l'insuffisance cardiaque s'accompagne également de plus en plus souvent de comorbidités qui ont un rôle important en aggravant la symptomatologie, en diminuant la réponse au traitement et en obérant le pronostic. Si l'anémie est connue comme étant un marqueur de risque, le rôle délétère de la carence en fer n'a été que récemment découvert. Il s'agit pourtant d'un problème fréquent, *a priori* facile à détecter et à corriger [1].

La carence en fer est sous-estimée dans l'insuffisance cardiaque. Il existe de nombreuses causes à une carence martiale dans l'insuffisance cardiaque : saignements digestifs en rapport avec l'utilisation des antithrombotiques, dénutrition, malabsorption en cas d'œdème intestinal, inflammation de bas grade au long cours... Les symptômes n'étant pas spécifiques, l'éva-

luation systématique du bilan martial est donc indispensable pour détecter une carence. C'est d'ailleurs ce qui est recommandé dans le bilan initial de tout insuffisant cardiaque par les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie en 2012 [2].

## La prévalence de la carence martiale

Dans la majorité des études réalisées dans l'insuffisance cardiaque chronique, une prévalence de l'ordre de 30 à 50 % est rapportée, qu'il y ait ou non anémie [2-8]. La prévalence est bien entendu plus importante en cas d'anémie : 43 % des patients anémiques *versus* 15 % des patients non anémiques avaient une carence en fer dans une étude récente [9]. Nous verrons plus loin que la définition de la carence martiale reste sujette à caution, mais si l'on prend comme référence les données de la biopsie médullaire, une étude en Grèce a trouvé une prévalence de 73 % [10]. Une étude multicentrique française réalisée récemment dans l'insuffisance

# LE DOSSIER

## Cœur et fer

cardiaque aiguë, CARDIOFER [3], a montré que cette prévalence était encore plus élevée – entre 50 et 60 % – en sachant toutefois qu’il pouvait y avoir une part d’hémodilution dans ces chiffres et que la prévalence tendait à baisser à distance de la poussée congestive.

### Quelles sont les conséquences de la carence en fer ?

Les conséquences sur l'érythrocytose sont bien connues, avec l'apparition d'une anémie généralement microcytaire par carence martiale. Néanmoins, il s'agit en général d'une complication tardive. Le fer joue un rôle important dans les mécanismes de respiration mitochondriale à l'intérieur de la cellule [11] (fig. 1). Plusieurs études ont montré que la carence en fer avait des effets beaucoup plus précoces, notamment au niveau du muscle squelettique périphérique [12] et peut-être cardiaque [13,14], se traduisant par une diminution de la tolérance à l'effort et une fatigue. La

carence en fer altère également les performances cognitives des patients.

### Valeur pronostique de la carence en fer

Il semblerait aussi que la carence martiale chez l'insuffisant cardiaque

joue un rôle pronostique indiscutable (fig. 2), voire – ce qui est surprenant – plus important que celui de l'anémie [4]. Plusieurs études ont montré que la carence en fer, isolée ou associée à une baisse du taux d'hémoglobine, avait une valeur prédictive indépendante de beaucoup d'autres paramètres classiques.

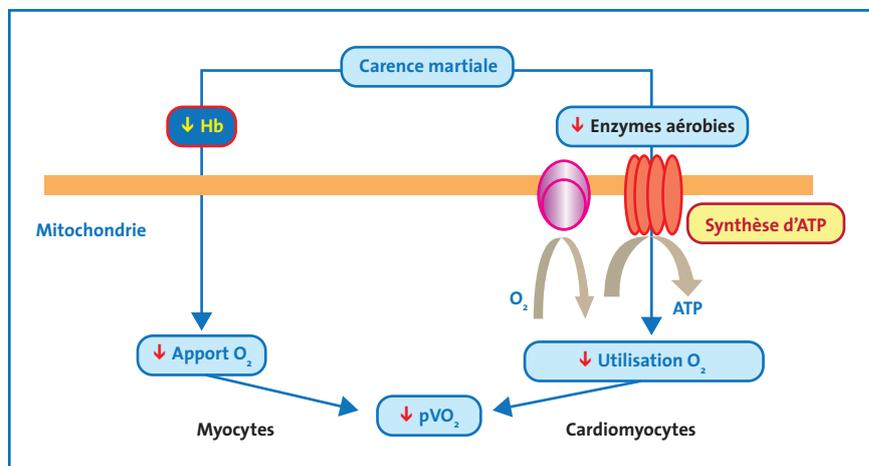


FIG. 1 : Effet de la carence martiale via le métabolisme érythrocytaire et le métabolisme musculaire.

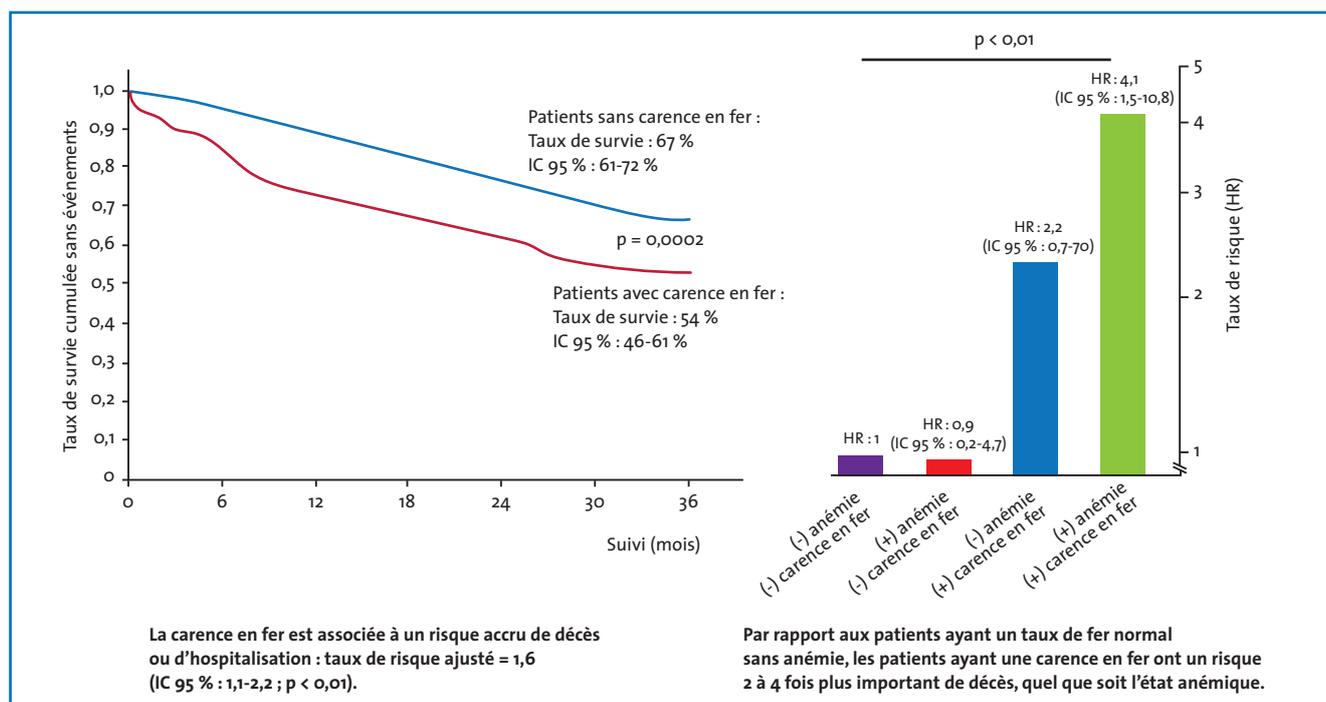


FIG. 2 : Valeur pronostique de la carence martiale et de l'anémie dans l'insuffisance cardiaque chronique.

## Définition de la carence martiale

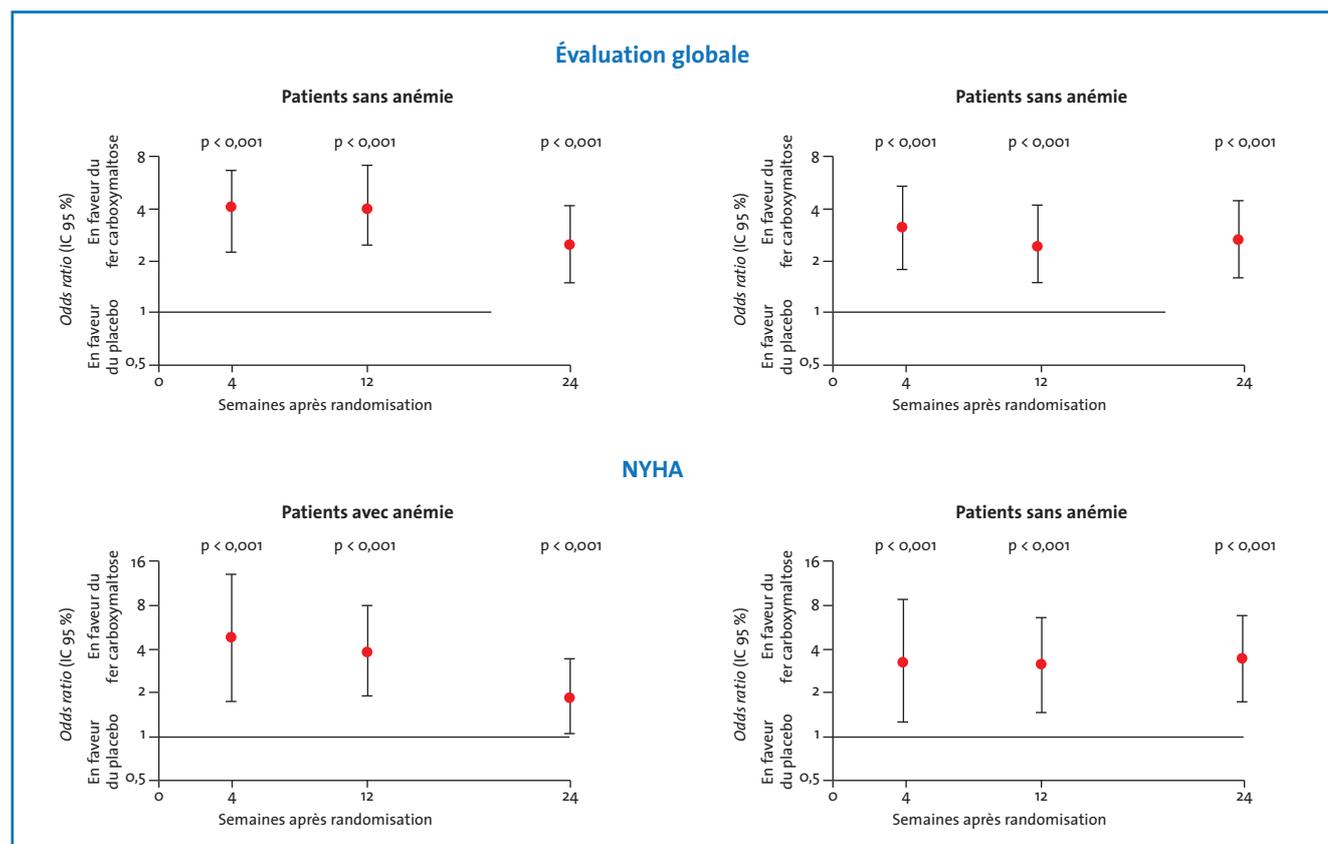
De façon schématique, on évalue le stock en fer de l'organisme par le taux de ferritine et le fer fonctionnel circulant par la saturation de la transferrine. En laboratoire, différentes spécialités médicales ont défini leurs propres valeurs de carence en fer. En cardiologie, les seuils retenus par l'ESC sont, de façon pragmatique, ceux en dessous desquels un traitement correctif s'est révélé efficace sur les symptômes [15].

Habituellement, les valeurs normales de ferritine sérique sont de 30 à 300 µg/L. De ce fait, une baisse de la ferritine à moins de 100 µg/L est suffisante pour définir la carence martiale. Toutefois, dans certaines situations, notamment en cas d'inflammations (et il existe une

inflammation chronique certes modérée, mais permanente dans l'insuffisance cardiaque), la ferritine peut être augmentée, malgré l'existence d'une carence martiale, sur des examens de référence comme la biopsie médullaire. Pour cette raison, il est recommandé de mesurer le coefficient de saturation de la transferrine : lorsque ce dernier est inférieur à 20 % alors que la ferritine est entre 100 et 300 µg/L, on est également autorisé à parler de carence martiale. On parle, dans ce cas, de carence martiale fonctionnelle. Il faut reconnaître que toutes ces définitions ne sont pas très satisfaisantes, mais elles ont le mérite d'être pragmatiques. Il est possible que ces critères s'affinent avec le temps, avec l'apparition de nouveaux paramètres comme l'hepcidine et le récepteur soluble de la transferrine [4].

## Importance de la prise en compte de la carence martiale

La correction de la carence martiale peut avoir des effets très significatifs. Le traitement de la carence martiale améliore très rapidement la symptomatologie fonctionnelle (**fig. 3**) et la capacité d'effort, indépendamment de la valeur initiale de l'hémoglobine [7, 15-20]. On ne connaît pas les effets de cette correction sur le pronostic des patients, mais l'étude CONFIRM-HF [18] a montré une réduction significative des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque sur moins de 6 mois (**fig. 4 et 5**). Plusieurs études cherchent à mieux préciser le rôle de la carence martiale et de sa correction sur la fonction cardiaque elle-même. Elles sont suffisamment pertinentes pour que sa correction soit maintenant encouragée [21, 2].



**Fig. 3 :** Effets de l'injection de carboxymaltose ferrique sur la symptomatologie fonctionnelle et la classe NYHA dans l'étude FAIR-HF.

# LE DOSSIER

## Cœur et fer

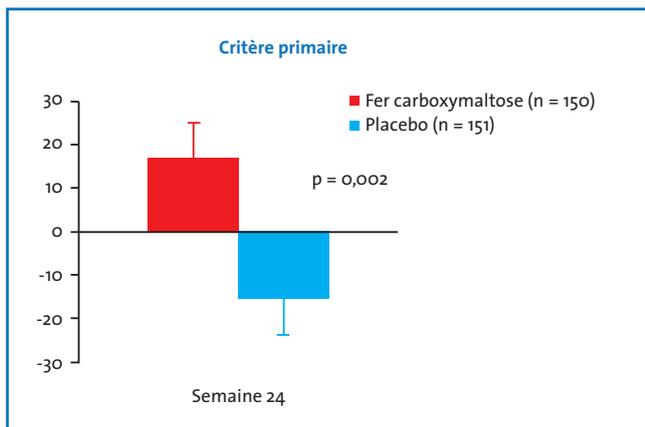


FIG. 4: Effets de l'injection de fer sur le test de marche de 6 minutes dans l'insuffisance cardiaque chronique (étude CONFIRM-HF).

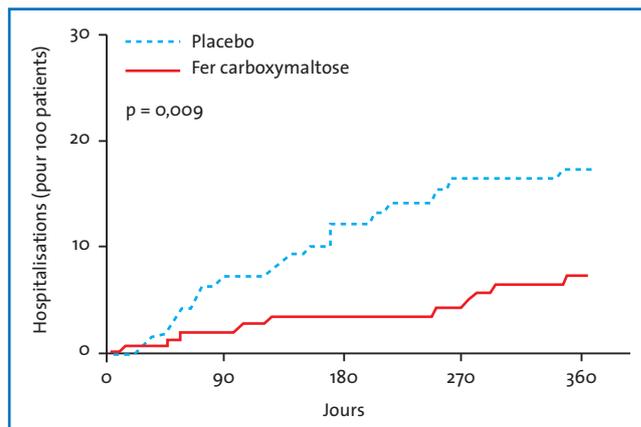


FIG. 5: Effets de l'injection de fer sur l'incidence des réhospitalisations dans l'insuffisance cardiaque chronique (étude CONFIRM-HF).

### Conclusion

Nous avons appris ces dernières années que rechercher et corriger des comorbidités (apnée du sommeil, déconditionnement, anémie, dépression, cachexie...) dans l'insuffisance cardiaque était simple et généralement efficace. C'est donc très logiquement que la carence martiale a été reconnue par les sociétés savantes comme une comorbidité importante dans l'insuffisance cardiaque chronique [2] qui justifie sa détection et sa correction.

### Bibliographie

1. COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, DERAY G *et al.* Iron deficiency: An emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*, 2014; 100:1414-1420.
2. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the esc. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
3. COHEN-SOLAL A, DAMY T, TERBAH M *et al.* High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:984-991
4. JANKOWSKA EA, KASZTURA M, SOKOLSKI M *et al.* Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular

5. JANKOWSKA EA, MALYSZKO J, ARDEHALI H *et al.* Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2013;34:827-834.
6. JANKOWSKA EA, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A *et al.* Iron deficiency: An ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2010;31:1872-1880.
7. KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013;165:575-582.e3.
8. OKONKO DO, MANDAL AK, MISSOURIS CG *et al.* Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:1241-1251.
9. DE SILVA R, RIGBY AS, WITTE KK *et al.* Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2006;98:391-398.
10. NANAS JN, MATSOUKA C, KARAGEORGOPOULOS D *et al.* Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:2485-2489.
11. HAAS JD, BROWNLIE T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*, 2001;131:676S-688S; discussion 688S-690S.
12. DALLMAN PR. Iron deficiency: Does it matter? *J Intern Med*, 1989;226:367-372.
13. DAVIES KJ, MAGUIRE JJ, BROOKS GA *et al.* Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. *Am J Physiol*, 1982;242:E418-427.
14. MAEDER MT, KHAMMY O, DOS REMEDIOS C *et al.* Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for ane-

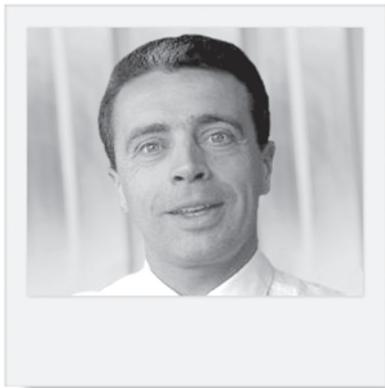
15. ANKER SD, COMIN COLET J, FILIPPATOS G *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009;361:2436-2448.
16. BOLGER AP, BARTLETT FR, PENSTON HS *et al.* Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:1225-1227.
17. OKONKO DO, GRZESLO A, WITKOWSKI T *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: A randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:103-112.
18. PONIKOWSKI P, VAN VELDHIJSEN DJ, COMIN-COLET J *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency-dagger. *Eur Heart J*, 2015;36:657-668.
19. BECK-DA-SILVA L, PIARDI D, SODER S *et al.* IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*, 2013; 168:3439-3442.
20. TOBLI JE, LOMBRANA A, DUARTE P *et al.* Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:1657-1665.
21. COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, MEBAZAA A *et al.* Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from french cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014; 107:563-571.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article avec les laboratoires suivants: Amgen et Vifor.

# Traitement de la carence martiale en cardiologie

**RÉSUMÉ :** La carence martiale est devenue une cible du traitement de l'insuffisance cardiaque. L'apport en fer par voie orale, privilégié en France par la Haute Autorité de Santé (HAS), ne corrige que 30 % environ des carences martiales au cours de l'insuffisance cardiaque du fait d'une mauvaise absorption digestive et d'une observance imparfaite liée à ses nombreux effets indésirables gastro-intestinaux. Le fer peut alors être administré par voie intraveineuse.

Les essais FAIR-HF et CONFIRM-HF ont démontré que le fer carboxymaltose, par rapport au placebo, améliorait les performances à l'effort et la qualité de vie des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et qu'il pourrait réduire la fréquence des hospitalisations avec une bonne tolérance. Une perfusion de 500 à 1 000 mg, éventuellement renouvelée une semaine plus tard (la posologie totale variant de 1 000 à 1 500 mg selon l'existence ou non d'une anémie et du poids), permet alors de corriger la carence martiale.



→ M. GALINIER  
Service de Cardiologie,  
CHU Rangueil, TOULOUSE.

**L**a correction de la carence martiale, qu'elle soit associée ou non à une anémie, est devenue une des cibles du traitement de l'insuffisance cardiaque du fait de son impact négatif sur les performances à l'effort et le pronostic des patients. Un déficit en fer mérite d'être systématiquement recherché, comme le soulignent les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [1, 2].

La voie orale reste le traitement de première intention selon les recommandations de la HAS en raison de son faible coût et de son caractère non invasif, avec un apport de 100 à 200 mg/jour de fer ferreux au moins pendant 3 mois. Néanmoins, cet apport *per os* ne corrige que 30 % environ des carences martiales au cours de l'insuffisance cardiaque. Cela est dû à une mauvaise absorption digestive (limitée par l'œdème intestinal et la contre-régulation de l'hepcidine secondaire à la fréquence d'un état inflammatoire dans l'insuffisance cardiaque évoluée) et à une mauvaise

observance liée aux nombreux effets indésirables gastro-intestinaux du fer *per os* (constipation, dyspepsie, ballonnements, nausées, diarrhées, brûlures) touchant jusqu'à 20 % des patients. Le recours à la voie veineuse est donc fréquemment nécessaire.

Le fer peut alors être administré par voie intraveineuse, enveloppé d'hydrates de carbone du fait de son effet oxydant à l'état libre, préparations susceptibles d'être à l'origine de réactions anaphylactiques. Les patients ayant des allergies connues ou souffrant de maladies immunitaires peuvent avoir un risque augmenté. Le dextrane pouvant entraîner des réactions anaphylactiques gravissimes, il faut lui préférer le saccharose (Vénofer®) ou le carboxymaltose (Ferinject®).

Les premiers essais thérapeutiques, réalisés avec ces différents types de fer administrés par voie intraveineuse sur quelques dizaines de sujets, ont rapporté, chez des patients avec ou sans

# LE DOSSIER

## Cœur et fer

anémie, une amélioration des performances à l'effort, avec une augmentation du pic de consommation en O<sub>2</sub> et du temps d'exercice [3]. Cette augmentation était associée à une amélioration de la fonction myocardique, avec une action inotrope et lusinotrope positive en analyse Doppler tissulaire [4], et à un effet de remodelage inverse, avec diminution des volumes télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires gauches ainsi qu'une augmentation de la fraction d'éjection [5].

**L'étude FAIR-HF** [6], essai multicentrique conduit en double aveugle chez 459 patients, a confirmé ces résultats favorables, retrouvant sous l'effet d'injections de fer carboxymaltose une amélioration des symptômes et de la classe

fonctionnelle de la NYHA (critères primaires), ainsi que des scores de qualité de vie et de la durée de marche au test de 6 minutes (critères secondaires), sans effets indésirables (en dehors de quelques troubles gastro-intestinaux), en particulier sans réaction d'hypersensibilité sévère (**fig. 1**). Ces bénéfices sur les symptômes et la performance à l'effort sont indépendants de l'existence ou non d'une anémie (**fig. 2**) et sont associés à une amélioration du débit de filtration glomérulaire, traduction de l'optimisation de l'hémodynamique cardiaque. Deux méta-analyses [7, 8], ayant inclus respectivement 4 et 5 études, démontrent que l'apport en fer par voie intraveineuse chez des patients présentant une carence martiale, avec ou sans anémie, diminue significativement les hospitalisations

(- 49 et 74 %), sans réduction significative de la mortalité cependant (- 27 et 34 %) (**fig. 3**).

**L'étude CONFIRM-HF** [9] a été réalisée chez 304 patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et une carence martiale, traités en double aveugle par placebo ou par fer carboxymaltose à raison initialement de deux perfusions de 500 à 1 000 mg à une semaine d'intervalle, phase de correction suivie si nécessaire par une phase d'entretien comportant des perfusions de 500 mg en cas de persistance d'une carence martiale. L'analyse des résultats a permis de constater, à la 24<sup>e</sup> semaine du suivi, une amélioration de 31 ± 11 m (p = 0,002) de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (qui était le critère primaire

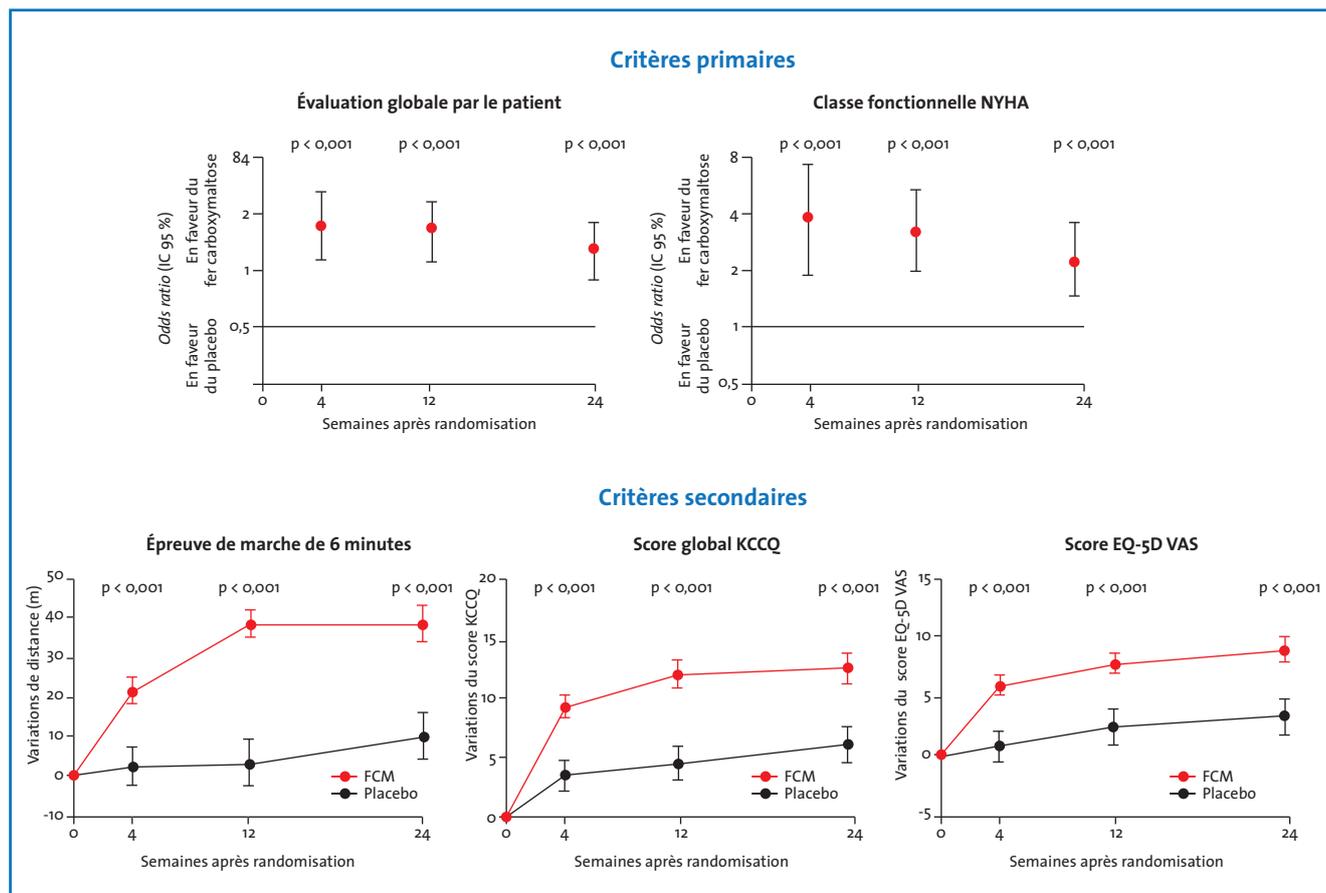


FIG. 1: Résultats de l'étude FAIR-HF [6]. FCM : fer carboxymaltose.

de jugement) dans le groupe traité, bénéfice s'amplifiant avec le temps puisqu'il était plus marqué à la fin de l'étude à la 52<sup>e</sup> semaine. Cette amélioration était associée à une amélioration de la classification de la NYHA, ainsi que des scores de fatigue et de qualité de vie.

Parmi les critères secondaires, on note une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque – apparaissant rapidement et s'accroissant avec le temps (fig. 4) – dont la fréquence varie de 19,4 % dans le groupe placebo à 7,6 % dans le groupe traité (RR = 0,39;

IC 95 % = 0,19-0,82 ; p = 0,009). On note également une diminution des hospitalisations toutes causes, dont l'incidence varie de 26,3 % dans le groupe placebo à 16,6 % dans le groupe traité (RR = 0,63 ; IC 95 % = 0,37-1,0 ; p = 0,097), sans variation significative de la mortalité (qui est de 9,9 % dans le groupe placebo et de 8,9 % dans le groupe traité). L'analyse en sous-groupe démontre l'homogénéité des résultats, mais avec une efficacité supérieure chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. Quant aux effets secondaires, ils sont identiques dans les deux groupes. Cette étude confirmant les résultats de FAIR-HF ouvre la voie à un essai de morbi-mortalité.

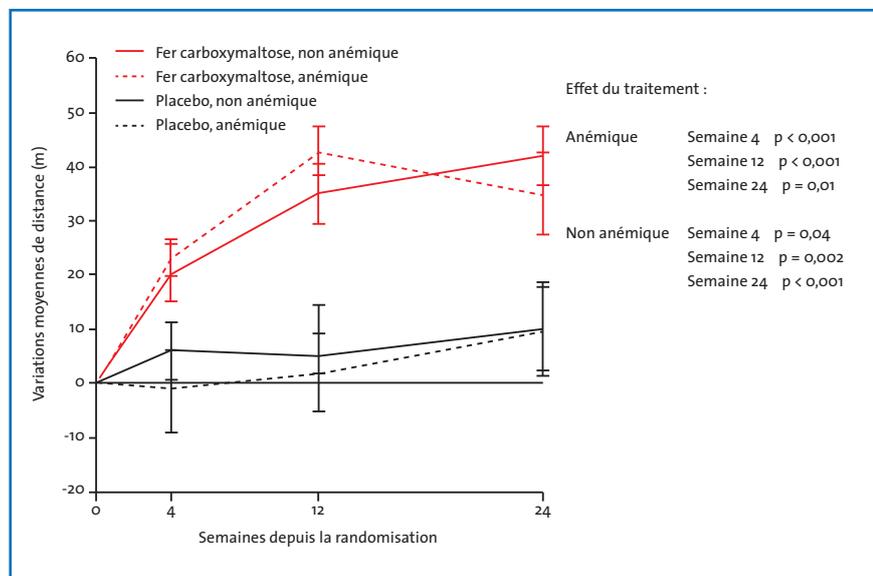


FIG. 2 : FAIR-HF : les bénéfices de l'administration de fer par voie intraveineuse sur l'épreuve de marche de 6 minutes sont indépendants de l'anémie [6]. FCM : fer carboxymaltose.

**En pratique**, en cas de carence martiale associée à une anémie ferriprive sévère, ou en cas de carence martiale isolée non corrigée par l'apport oral de fer du fait d'une mauvaise tolérance ou d'un manque d'efficacité lié à une malabsorption, un apport en fer par voie intraveineuse est justifié. Si le patient nécessite une hospitalisation prolongée ou des séjours itératifs, le fer sucré (Vénofer®) peut être utilisé à raison de 100 à 300 mg par injection et de 1 à 3 injections par semaine avec 48 heures d'intervalle entre chaque injection. Dans les autres cas, il est plus aisé de recourir au fer carboxymaltose (Ferinject®), qui permet une administration en perfusion dans du NaCl 0,9 % de 500 à 1 000 mg à raison d'une fois par semaine, la posologie totale allant de 1 000 à 1 500 mg selon l'existence ou non d'une anémie associée et du poids.

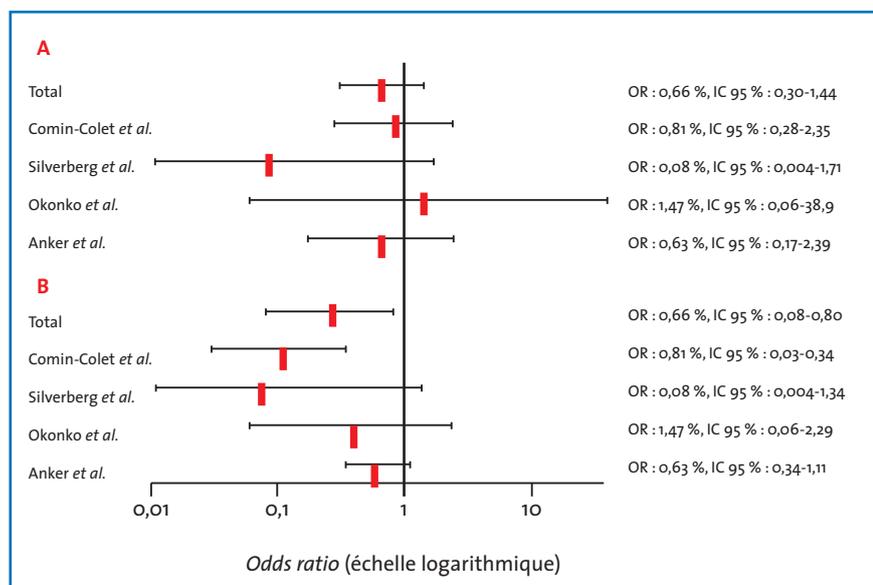
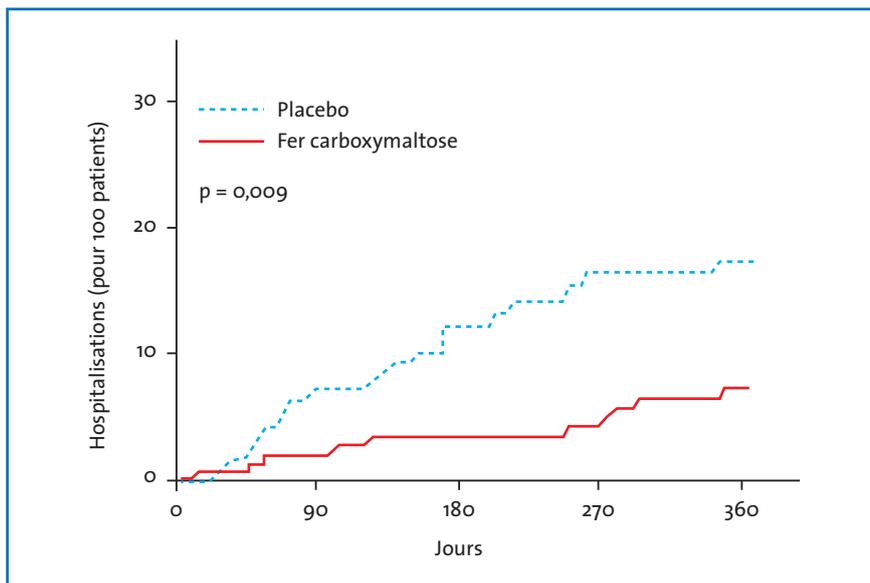


FIG. 3 : Effets sur la mortalité (A) et les hospitalisations (B) de l'apport en fer intraveineux chez des patients en carence martiale : méta-analyse de 5 études [8].

En raison du risque de réactions anaphylactiques, ces complexes de fer doivent être administrés dans un environnement doté d'un personnel capable de reconnaître et de traiter les réactions d'hypersensibilité, où des moyens de réanimation sont disponibles. Une surveillance étroite des signes d'hypersensibilité pendant au moins 30 minutes après chaque administration est recommandée selon les récentes directives de

## LE DOSSIER

### Cœur et fer



**FIG. 4 :** Étude CONFIRM-HF : effets sur la première hospitalisation pour décompensation cardiaque de l'apport en fer par voie intraveineuse chez des patients en carence martiale [9].

l'Agence européenne des médicaments (EMA). Après supplémentation, un contrôle régulier (par exemple, semestriel) de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine est nécessaire pour s'assurer que les réserves en fer sont corrigées et maintenues.

Ainsi, la correction de la carence martiale devrait devenir systématique au cours de l'insuffisance cardiaque, participant à l'amélioration des performances physiques et de la qualité de vie de nos patients.

#### Bibliographie

1. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* 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 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
2. COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, MEBAZAA A *et al.* Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107: 563-571.
3. OKONKO DO, GRZESLO A, WITKOWSKI T *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exer-

cise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:103-112.

4. GABER R, KOTB NA, GHAZY M *et al.* Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography*, 2012;29:13-18.
5. TOBLLI JE, LOMBRANA A, DUARTE P *et al.* Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:1657-1665.
6. ANKER SD, COMIN-COLET J, FILIPPATOS G *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009;361:2436-2448.
7. AVNI T, LEIBOVICI L, GAFTER-GVILI A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:423-429.
8. KAPOOR M, SCHLEINIZ MD, GEMIGNANI A *et al.* Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2013;13:35-44.
9. PONIKOWSKI P, VAN VELDTHUSEN DJ, COMIN-COLET J *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2015;36:657-668.

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

#### Actualités de l'edoxaban (Lixiana)

Daiichi Sankyo a annoncé récemment que le Comité fédéral allemand de la santé publique avait octroyé une indication de bénéfice supplémentaire à Lixiana (edoxaban) pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients souffrant de fibrillation atriale non valvulaire (FANV).

L'edoxaban est désormais indiqué :

- pour la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes souffrant de FANV et présentant au moins un facteur de risque, tel qu'une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension, un âge  $\geq 75$  ans, un diabète sucré, ou des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT);
- pour le traitement de la TVP et l'embolie pulmonaire, et la prévention de leurs récurrences chez l'adulte.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Daiichi Sankyo

## LE DOSSIER

### Cœur et fer

#### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Ce que le cardiologue doit connaître du métabolisme du fer

- ➔ Le fer est essentiel à la vie. Pourtant, l'organisme humain n'en contient que 3 à 4 g.
- ➔ L'alimentation permet d'en absorber environ 1 à 2 mg par jour. Les pertes quotidiennes sont du même ordre. C'est donc essentiellement par le recyclage – en circuit quasi fermé – que fonctionne son métabolisme.
- ➔ Entre un tiers et la moitié des patients en insuffisance cardiaque chronique ont une carence martiale. Les recommandations européennes préconisent de faire le bilan du statut martial (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine) de manière systématique chez tous les patients en insuffisance cardiaque chronique.
- ➔ Il faut retenir les seuils suivants : taux de ferritine sérique < 100 mg/L = carence absolue ; ferritine sérique entre 100 et 299 mg/L avec saturation de la transferrine < 20 % = carence fonctionnelle.

#### Importance de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique

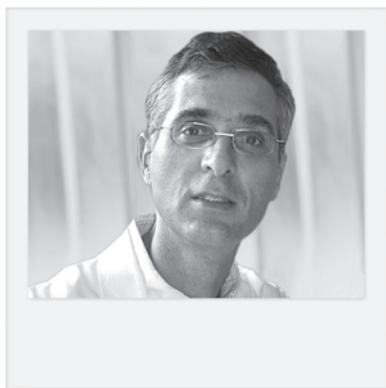
- ➔ La carence martiale est fréquente, sous-estimée et a des conséquences négatives dans l'insuffisance cardiaque.
- ➔ La recherche d'une carence martiale fait partie des comorbidités à rechercher dans le bilan d'une insuffisance cardiaque (recommandations ESC 2012).
- ➔ La carence martiale se définit non pas par les valeurs du fer sérique, mais par celles de la ferritinémie et de la saturation de la transferrine.
- ➔ La voie orale pour corriger une carence martiale se révèle peu efficace dans l'insuffisance cardiaque.
- ➔ La correction de la carence martiale améliore la symptomatologie fonctionnelle, la tolérance à l'effort et réduit les réhospitalisations.

#### Traitement de la carence martiale en cardiologie

- ➔ La carence martiale est une cible du traitement de l'insuffisance cardiaque.
- ➔ L'apport en fer par voie orale ne corrige que 30 % des carences martiales au cours de l'insuffisance cardiaque.
- ➔ Le fer administré par voie intraveineuse améliore les performances à l'effort et la qualité de vie des insuffisants cardiaques.
- ➔ Le fer carboxymaltose, à raison d'une ou deux perfusions de 500 à 1 000 mg à une semaine d'intervalle, corrige la carence martiale et reste bien toléré.

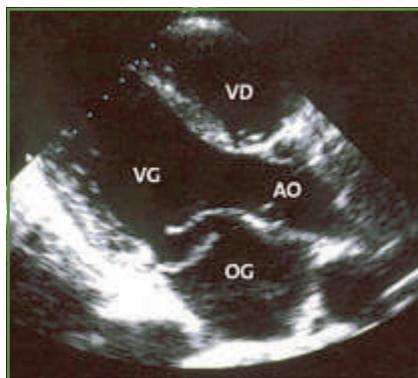
# Facteurs pronostiques de l'insuffisance mitrale du prolapsus valvulaire mitral

**RÉSUMÉ :** Le prolapsus valvulaire mitral (PVM), associé ou non à une rupture de cordage, est devenu la première cause d'insuffisance mitrale (IM) organique sévère dans notre pays. La meilleure connaissance de son histoire naturelle et des éléments pronostiques, l'avènement de nouvelles méthodes échographiques de quantification, ainsi que les progrès de la chirurgie reconstructrice ont profondément modifié sa prise en charge. En quelques décennies, celle-ci a ainsi évolué vers des stratégies chirurgicales de plus en plus précoces. Les indications opératoires en présence d'une IM sévère par prolapsus reposent classiquement sur un ensemble de facteurs pronostiques cliniques, échocardiographiques et biologiques détaillés dans cet article, qui ont conduit ces dernières années à une meilleure stratification du risque, en particulier chez les patients asymptomatiques.



→ **CH. TRIBOUILLOY,**  
**C. SZYMANSKI**  
Service de Cardiologie,  
CHU AMIENS.

L'insuffisance mitrale (IM) primaire par prolapsus (PVM) est une pathologie évolutive dans le temps (*fig. 1*). En effet, le volume régurgité (VR) des fuites organiques augmente en moyenne de 8 mL/an, progression secondaire à une aggrava-



**FIG. 1 :** Exemple d'un franc prolapsus de la valve mitrale postérieure par rupture de cordage, à l'origine d'une insuffisance mitrale sévère avec éversion du bord libre du feuillet valvulaire dans l'oreillette gauche. **Ao** : aorte ; **OG** : oreillette gauche ; **VG** : ventricule gauche ; **VD** : ventricule droit.

tion des lésions anatomiques, comme le suggère l'augmentation de la surface de l'orifice régurgitant (SOR). À cette évolutivité des lésions et de la sévérité de l'IM correspond une évolutivité clinique inexorable. Les événements compliquant l'évolution sont principalement : l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle, la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche (souvent masquée derrière une fraction d'éjection normale), l'insuffisance cardiaque, la greffe bactérienne, la mort subite, la fibrillation atriale (FA) et, à un moindre degré, la survenue d'un accident embolique artériel. Les patients ayant un prolapsus valvulaire mitral par rupture de cordage ont une surmortalité par rapport à la population générale. Huit ans après le diagnostic, en l'absence de chirurgie, 50 % d'entre eux ont développé une insuffisance cardiaque et 90 % ont été opérés (*fig. 2*) en raison de symptômes sévères ou sont décédés [1]. L'importance du risque de mort subite dans cette

# Bipreterax 10/2,5

PÉRINDOPRIL Arginine 10 mg + INDAPAMIDE 2,5 mg

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



Perfusion

Pour gagner dans  
**L'HYPERTENSION**

Pression artérielle



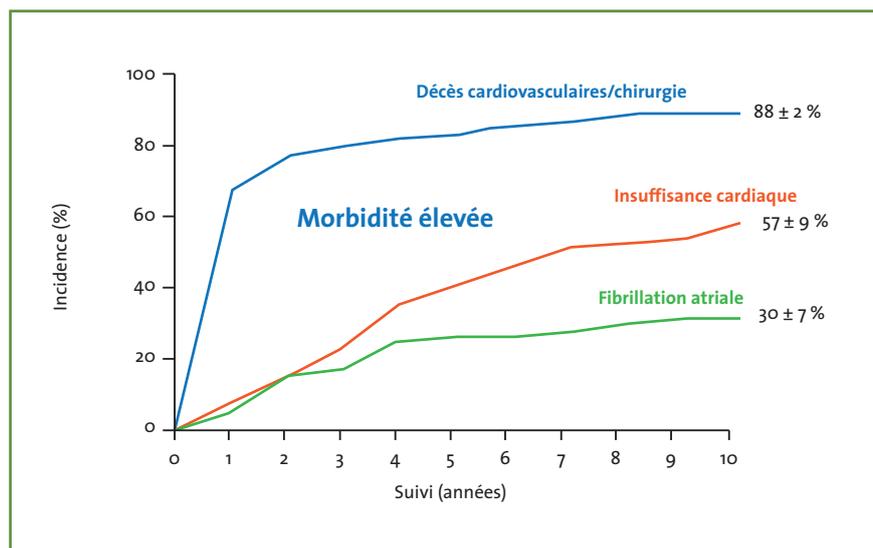
Pour une information complète sur Bipreterax 10/2,5 mg consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur :

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



## REVUES GÉNÉRALES

### Valvulopathies



**FIG. 2 :** Pronostic de l'insuffisance mitrale organique sévère par PVM. Taux cumulés à 8 ans de fibrillation atriale (FA), insuffisance cardiaque (IC) et du critère combiné "décès de cause cardiovasculaire – recours à la chirurgie" (décès cardiovasculaire/chirurgie) [1].

Indice	Valeur seuil pronostique
Diamètre systolique du VG	$\geq 45$ mm ou $\geq 40$ mm ( $22 \text{ mm/m}^2$ ) en présence d'un <i>flail</i> (extrémité d'une valve mitrale s'éversant dans l'OG)
Strain longitudinal global du VG	$< -18$ %
Réserve contractile du VG (à l'effort)	Augmentation FEVG $< 4$ % ou SLG $< -2$ %
Volume OG	$\geq 60 \text{ mL/m}^2$
Hypertension pulmonaire au repos	PAPs $\geq 50$ mmHg
Hypertension pulmonaire à l'effort	PAPs $\geq 60$ mmHg
Fonction VD	Strain longitudinal global au repos (seuil ?) TAPSE à l'effort : $< 19$ mm (à confirmer)
Peptide natriurétique de type B (PNB)	$> 105 \text{ pg/mL}$

**TABLEAU I :** Insuffisance mitrale sévère par prolapsus : valeurs seuils proposées des principaux indices pronostiques. **SOR :** surface de l'orifice régurgitant ; **VR :** volume régurgité ; **FEVG :** fraction d'éjection du ventricule gauche ; **SLG :** strain longitudinal global ; **PAPS :** pression artérielle systolique pulmonaire systolique ; **TAPSE :** excursion systolique de l'anneau tricuspide ; **OG :** oreillette gauche ; **VD :** ventricule droit.

pathologie est discutée mais a été estimée jusqu'à 1,8 %, en particulier chez les patients symptomatiques ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche abaissée. Des facteurs pronostiques ont été identifiés ces dernières années, ils permettent actuellement d'identifier les patients à plus haut risque d'événements en l'absence de chirurgie. Les plus classiques sont les suivants : l'âge, la symptomatologie fonctionnelle, la

fibrillation atriale, la fraction d'éjection du ventricule gauche, le diamètre télé-systolique du ventricule gauche (DTS VG), le volume de l'oreillette gauche, la pression artérielle pulmonaire au repos ou à l'effort, ou encore la fonction du ventricule droit et les peptides natriurétiques de type B (BNP). Les valeurs seuils des différents paramètres utilisés pour discuter une chirurgie mitrale figurent dans le **tableau I**.

### L'âge

L'âge au moment du diagnostic d'IM par PVM est logiquement un élément important du pronostic [2]. À niveau de fuite équivalent, le pronostic est aujourd'hui d'autant plus sévère que les patients sont âgés, avec une valeur seuil de 65 ans à partir de laquelle apparaît une surmortalité significative en présence d'une IM importante par rapport à la population générale. Les patients plus jeunes ( $< 65$  ans) sont exposés à un risque de développement d'une fibrillation atriale et d'une insuffisance cardiaque très supérieur à celui de la population générale, mais sans surmortalité significative à long terme.

### La sévérité de la fuite

La quantification de l'IM est effectuée par écho-Doppler, *via* une approche multiparamétrique (**tableau II**). Le rôle pronostique majeur du degré de la fuite a été montré dans une étude pronostique menée chez 456 patients, initialement a- ou pauci-symptomatiques au moment du diagnostic, porteurs de fuites mitrales organiques essentiellement par prolapsus [3]. La SOR et le VR étaient des déterminants puissants et indépendants du pronostic en l'absence de chirurgie. Cinq ans après le diagnostic, 43 % des patients dont la SOR était  $\geq 40 \text{ mm}^2$  (IM de grade 4) étaient décédés, ce qui représentait une surmortalité importante par rapport au taux attendu dans la population générale (**fig. 3**). Par ailleurs, une augmentation de la SOR et du VR à l'effort a été observée, par l'équipe de Liège, chez 1/3 des patients asymptomatiques avec IM par PVM. Cette aggravation des paramètres quantitatifs était en moyenne de plus de  $10 \text{ mm}^2$  pour la SOR et de  $15 \text{ mL}$  pour le VR. L'augmentation de la sévérité de la fuite à l'effort était corrélée à celle des pressions artérielles pulmonaires (PAP) et à la dégradation fonctionnelle dans le suivi [4].

Paramètres	IM minimale	IM moyenne		IM sévère
<b>Qualitatifs</b>				
Morphologie de la valve	–	–		Prolapsus avec défaut de coaptation visible en 2D
Signal Doppler continu	Incomplet/tronqué	Dense		Dense, triangulaire
<b>Semi-quantitatifs</b>				
<i>Vena contracta</i>	< 3 mm	Intermédiaire		≥ 7 mm
Flux mitral	Onde A prédominante	Variable		Onde E prédominante (> 1,5 m/s)*
Inversion holo- ou mésotéléstolique du FVP	Absente	Absente		Présente
Rapport VTI mitrale/ VTI aortique	< 1	Intermédiaire		> 1,4
<b>Quantitatifs</b>				
		Modérée à moyenne	Moyenne à importante	
SOR (mm <sup>2</sup> )	< 20	20-29	30-39	≥ 40
Volume régurgité (mL)	< 30	30-44	45-49	≥ 60
* En l'absence d'autre cause d'élévation de la pression OG ou de sténose mitrale.				

TABLEAU II : Critères échocardiographiques et Doppler permettant de quantifier une IM par prolapsus.

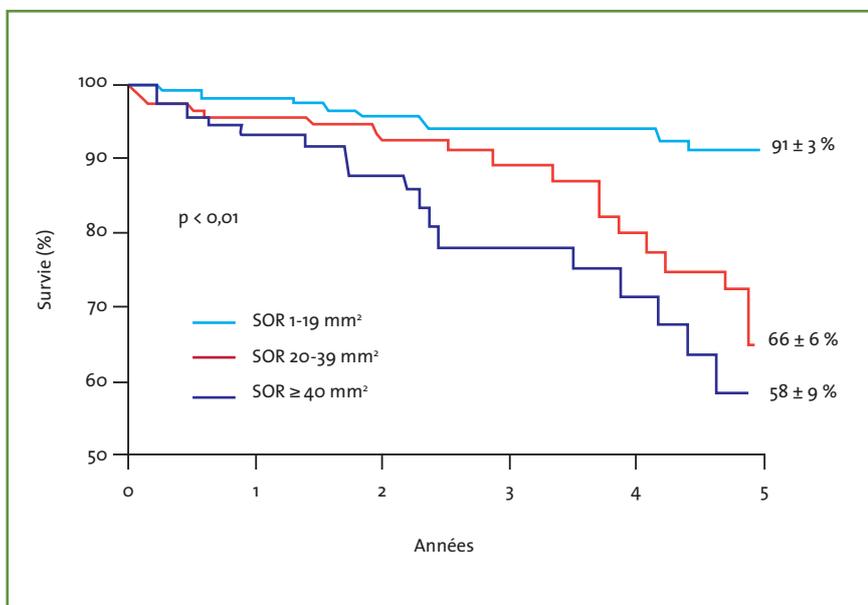


FIG. 3 : Pronostic de l'insuffisance mitrale organique dégénérative en fonction de la surface de l'orifice régurgitant (SOR) [3].

## Symptomatologie fonctionnelle

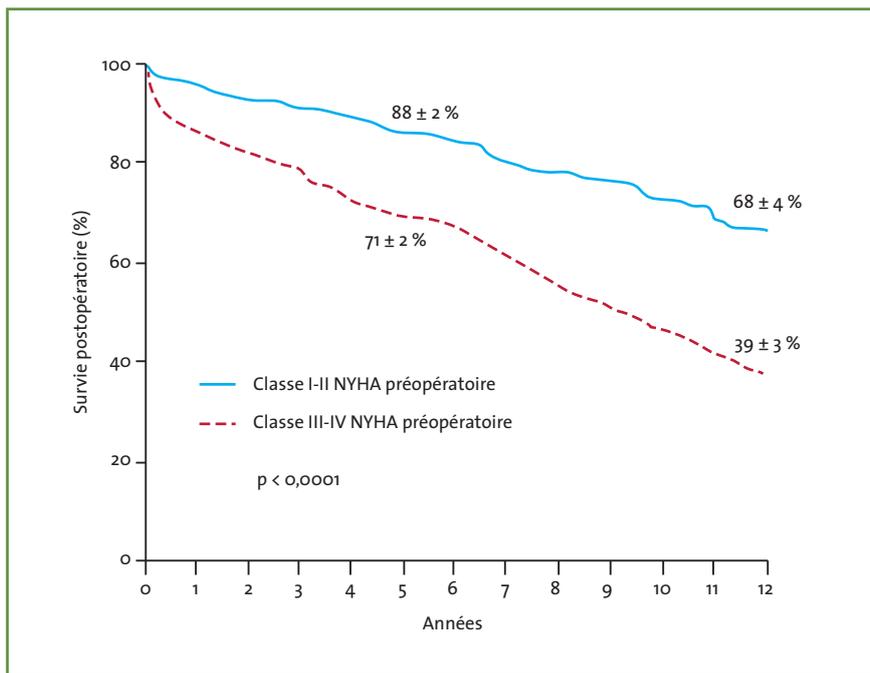
L'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle à type de dyspnée d'effort est un tournant évolutif majeur, source d'insuffisance cardiaque et de surmortalité. En l'absence de contre-indication, elle doit conduire à retenir une indication chirurgicale rapide. La fréquence d'apparition des symptômes chez les patients initialement asymptomatiques porteurs d'une IM sévère par prolapsus est d'environ 10 % par an, souvent à l'occasion d'un passage en FA. Ces patients symptomatiques sont alors exposés à une franche surmortalité par rapport à la population générale. Ainsi, le taux de mortalité annuelle des patients en classe III-IV non opérés est estimé à plus de 30 % par an [5], que les symptômes aient ou non été améliorés par le traitement médical (fig. 4). L'épreuve d'effort, avec ou sans mesure de la VO<sub>2</sub>, et l'échocardiographie d'effort sont proposées pour mieux apprécier la tolérance fonctionnelle et détecter les "faux asymptomatiques", qui sont relativement fréquents. L'échographie d'effort a, par ailleurs, l'avantage de pouvoir analyser, quand cela est techniquement possible, d'éventuelles variations de sévérité de l'IM et le profil de la PAP lors de l'activité physique.

## Fibrillation atriale

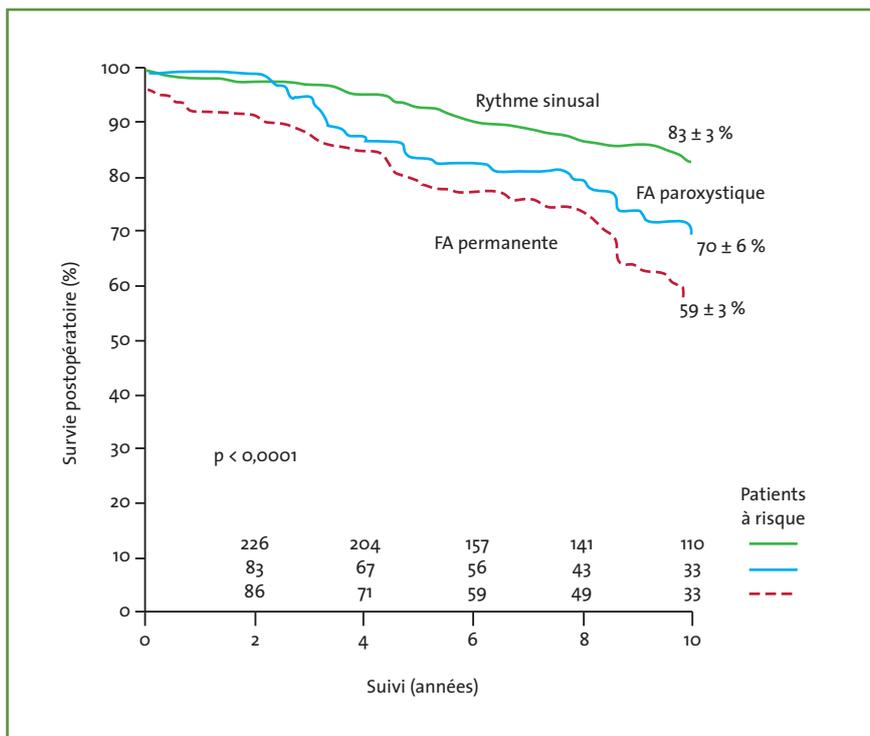
En ce qui concerne les patients en rythme sinusal lors du diagnostic d'IM organique sévère par PVM, 10 ans après le diagnostic, 50 % d'entre eux auront développé un premier accès de FA. La survenue d'une FA permanente ou paroxystique chez ces patients est un puissant facteur de risque d'insuffisance cardiaque et de mortalité, qui doit conduire à discuter une correction chirurgicale de l'IM [1]. De plus, nous avons récemment montré que les patients opérés, quand ils étaient atteints d'une FA permanente ou paroxystique en préopératoire, avaient une surmortalité postopératoire à long terme par rapport

# REVUES GÉNÉRALES

## Valvulopathies



**FIG. 4 :** Pronostic de l'insuffisance mitrale organique en fonction de la symptomatologie fonctionnelle préopératoire [5].



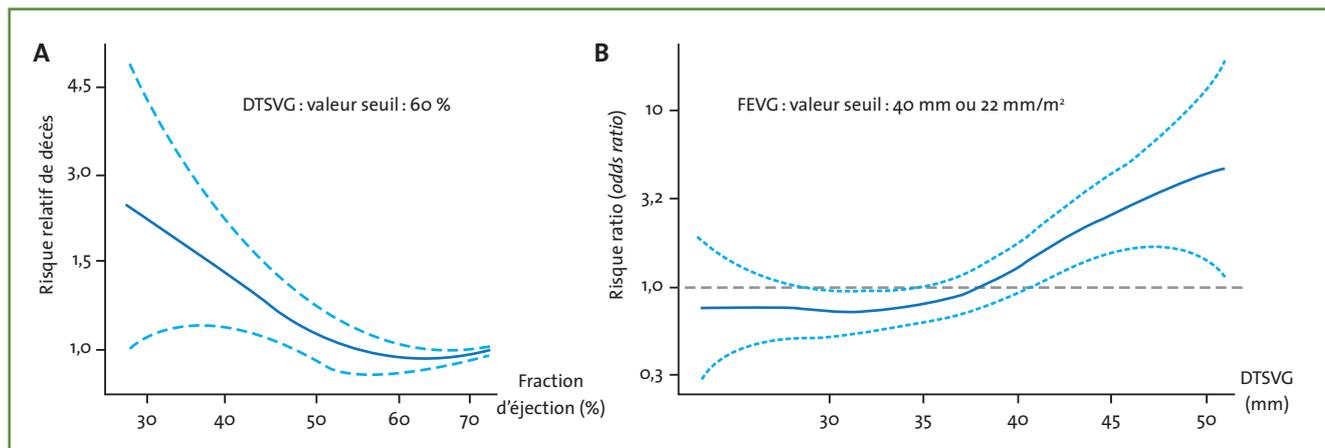
**FIG. 5 :** Survie après réparation valvulaire dans l'IM par prolapsus chez les patients en rythme sinusal, en fibrillation permanente, ou présentant de la FA paroxystique [6].

aux patients en rythme sinusal (survie à 10 ans  $64 \pm 4 \%$  vs  $83 \pm 3 \%$  ;  $p = 0,01$ ). Les patients avec FA paroxystique préopératoire avaient une survie postopératoire supérieure à celle des patients en FA permanente ( $66 \pm 6 \%$  vs  $53 \pm 6 \%$  ;  $p = 0,022$ ), mais inférieure à celle des patients en rythme sinusal (**fig. 5**) [6].

### Retentissement sur le ventricule gauche

L'étude du retentissement sur le ventricule gauche (VG) guide souvent la décision : traitement médical ou chirurgical. Il faut, en effet, opérer suffisamment tôt les patients atteints d'une IM sévère par prolapsus, avant l'installation d'une dysfonction VG qui pourra persister en postopératoire et peut être masquée derrière une fraction d'éjection (FE) encore normale. Une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et/ou une augmentation du diamètre télésystolique VG sont des signes de dysfonction VG et marquent un tournant évolutif majeur de l'IM par prolapsus [7, 8]. La mortalité annuelle des patients atteints d'un PVM avec IM sévère se majore dès que la FE devient  $< 60 \%$  (**fig. 6A**) ; elle devient considérable quand la FE est  $< 45 \%$  (dysfonction VG sévère) [7]. Une augmentation du diamètre télésystolique (DTS) est aussi un signe important de dysfonction VG, associé à une augmentation de la mortalité spontanée à partir de 40 mm (**fig. 6B**). Une augmentation du DTS  $\geq 40$  mm (ou  $> 22 \text{ mm/m}^2$ ) [8] est ainsi une indication de classe IIa dans les recommandations européennes et de classe I dans les recommandations américaines.

Nous avons récemment pu montrer qu'un index simple d'éjection ventriculaire gauche – le rapport diamètre télésystolique VG indexé/VTI aortique à l'anneau enregistrée en Doppler pulsé – permettait d'identifier, en préopératoire, un groupe de patients à haut risque en termes de mortalité ou d'événements



**FIG. 6A :** Risque relatif de mortalité chez les patients porteurs d'insuffisance mitrale par prolapsus valvulaire mitral, sous traitement médical, en fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) [7]; **B :** Risque relatif de mortalité des patients porteurs d'insuffisance mitrale par prolapsus valvulaire mitral, en fonction du diamètre télésystolique ventriculaire gauche (DTSVG) [8].

cardiovasculaires après chirurgie mitrale réparatrice pour prolapsus. Ainsi, un indice d'éjection ventriculaire gauche > 1,13 est apparu étroitement associé à une réduction de la survie après réparation mitrale et à une majoration de la mortalité cardiaque, indépendamment des symptômes, des comorbidités et des paramètres classiques de fonction ventriculaire gauche [9].

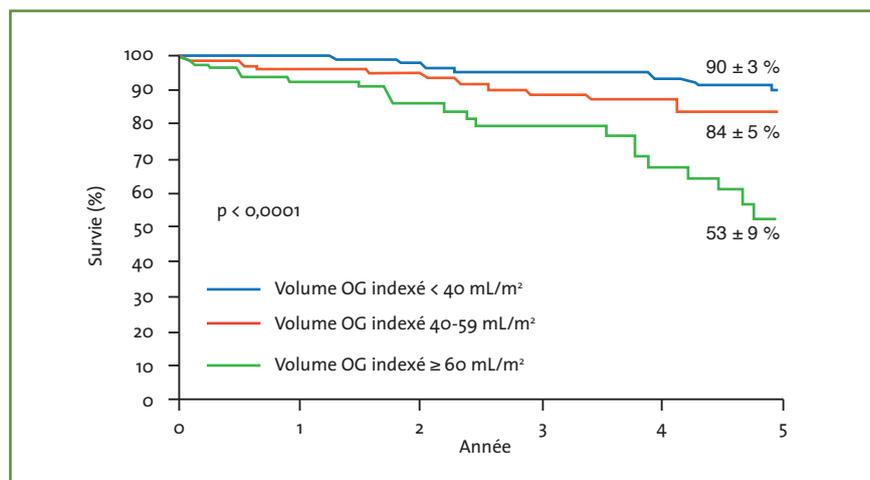
L'évaluation de la déformation myocardique par le *strain* longitudinal global (GLS) ventriculaire gauche, par *speckle tracking*, apparaît très intéressante pour dépister plus précocement la dysfonction ventriculaire gauche quand la fraction d'éjection VG demeure encore dans la norme ou quand le diamètre télésystolique VG est < 40 mm. Ainsi, la fraction d'éjection VG évaluée 6 mois après la chirurgie est significativement corrélée au GLS VG préopératoire, estimé au repos ou à l'effort [10]. Des travaux récents ont par ailleurs montré qu'un GLS VG préopératoire < -18 ou -19 % était un facteur prédictif indépendant des dysfonctions ventriculaires gauches postopératoires (**fig. 6**), défini par une fraction d'éjection postopératoire < 50 % [11].

L'échographie d'effort permet, par ailleurs, d'évaluer la réserve contractile

VG, qui peut être estimée par la mesure de la différence de fraction d'éjection VG ou de GLS entre le pic d'effort et le repos. L'équipe de Liège a montré que l'absence de réserve contractile, définie par une augmentation de moins de 4 % de la fraction d'éjection VG ou du GLS de moins de 2 %, conduit à individualiser un groupe de patients à plus haut risque de dysfonction ventriculaire gauche post-opératoire [12]. Les patients sans réserve contractile évalués par le GLS avaient, quant à eux, une survie sans événement cardiaque à 3 ans plus basse.

## L'oreillette gauche

Le diamètre atrial gauche (> 50 mm) au moment du diagnostic est aussi un paramètre indépendamment et étroitement associé à la survenue du trouble du rythme, et expose à un risque de FA. Une dilatation atriale gauche située au-delà de la valeur seuil de 55 mm [13] ou 60 mL/m<sup>2</sup> [14] est associée à une augmentation significative de l'incidence des événements cardiovasculaires au cours du suivi des IM sévères par prolapsus non opérées (**fig. 7**).



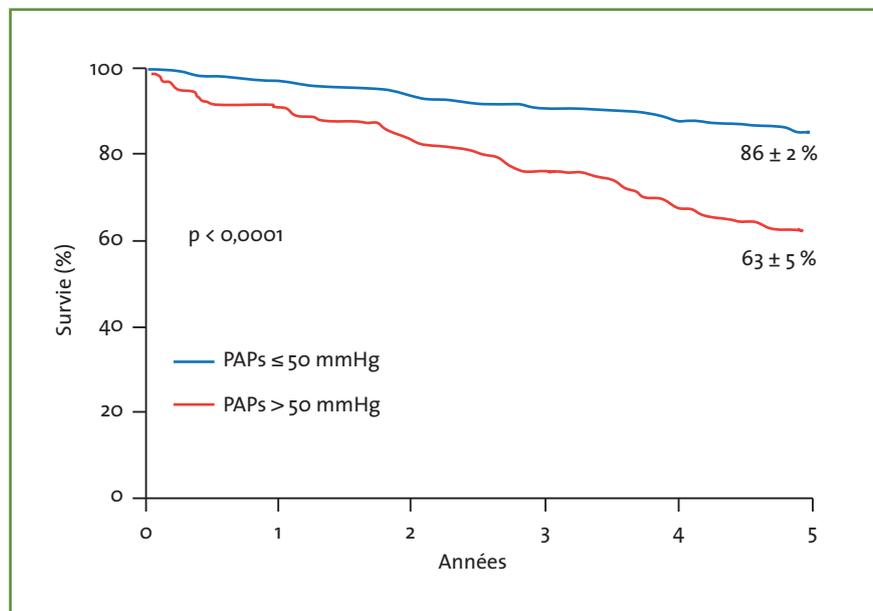
**FIG. 7 :** Impact du volume de l'oreillette gauche (indexé à la surface corporelle) en l'absence de chirurgie dans une série de patients atteints d'une insuffisance mitrale par prolapsus sur rupture de cordage [14].

## REVUES GÉNÉRALES

### Valvulopathies

#### POINTS FORTS

- ➔ L'IM sévère par prolapsus expose les patients à une surmortalité par rapport à l'espérance de vie de la population générale.
- ➔ Des facteurs pronostiques cliniques, échographiques et biologiques ont été mis en évidence ces dernières années, permettant une meilleure stratification du risque, en particulier chez les patients asymptomatiques.
- ➔ L'apparition d'une dyspnée d'effort, d'une fibrillation atriale, d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (< 60 %), d'une augmentation du diamètre télésystolique (> 40 mm), d'une élévation des pressions pulmonaires (PAPs > 50 mmHg), sont des facteurs pronostiques classiques, intégrés dans les recommandations européennes, qui doivent conduire à envisager la chirurgie.
- ➔ Des travaux plus récents ont mis en avant la valeur pronostique, en termes de risque d'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle, d'une dysfonction ventriculaire gauche ou d'événements cardiovasculaires, d'une dilatation de l'oreillette gauche (> 60 mL/m<sup>2</sup>), d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) d'effort (PAPs > 60 mmHg), d'un *strain* global longitudinal < -18 % au repos, d'une absence de réserve contractile à l'échocardiographie d'effort, ou encore d'une atteinte de la fonction ventriculaire droite (comme la diminution de la fraction d'éjection isotopique) ou d'une élévation du peptide natriurétique de type B.
- ➔ Certaines équipes défendent une stratégie chirurgicale précoce pour l'IM sévère par PVM, avant l'apparition des facteurs de mauvais pronostic, à condition qu'une chirurgie réparatrice soit possible et que le risque opératoire soit faible.



**FIG. 8 :** Impact de la pression artérielle pulmonaire systolique dans l'insuffisance mitrale par prolapsus sur rupture de cordage en l'absence de chirurgie [15].

#### Les pressions pulmonaires

L'impact de l'hypertension pulmonaire a été confirmé par le registre MIDA, qui rapporte une surmortalité sous traitement conservateur [15] chez les patients dont la pression pulmonaire systolique évaluée par échocardiographie Doppler à partir du flux d'insuffisance tricuspide était > 50 mmHg au repos (**fig. 8**). Une hypertension artérielle pulmonaire est plus fréquemment trouvée à l'effort qu'au repos dans ce contexte d'IM par PVM. L'hypertension artérielle pulmonaire d'effort est un facteur prédictif indépendant de la survenue de symptômes dans le PVM, avec une valeur seuil de 60 mmHg pour la PAP systolique d'effort.

#### Fonction ventriculaire droite

Les données dans ce domaine sont limitées. Pourtant, la présence d'une altération de la fonction ventriculaire droite n'est pas rare chez les patients ayant une IM organique sévère qui sont adressés au chirurgien, avec une fréquence atteignant 30 % [16]. Une fraction d'éjection VD mesurée par méthode isotopique inférieure à 35 % est ainsi un facteur prédictif de surmortalité opératoire à 10 ans. L'intérêt de la mesure du déplacement systolique de l'anneau tricuspide en mode M (TAPSE) à l'effort, ainsi qu'une altération de la fonction longitudinale ventriculaire droite évaluée par GLS au repos, pourraient être des facteurs pronostiques supplémentaires chez les patients asymptomatiques avec IM significative [17].

#### Peptides natriurétiques de type B

L'intérêt du peptide natriurétique de type B (BNP) est souligné par plusieurs études. Le BNP dans l'IM est corrélé aux indices de fonction ventriculaire gauche, au volume auriculaire gauche et aux

pressions pulmonaires. Une valeur de BNP > 105 pg/mL conduirait à identifier un groupe de patients asymptomatiques à plus haut risque d'événements cardiovasculaires ou de dysfonction VG [18]. En pratique, le BNP peut faciliter la détection des "faux symptomatiques" et surtout être utile durant le suivi des patients porteurs d'une IM sévère par prolapsus, quand on a opté pour une stratégie de surveillance attentive clinique et échocardiographique.

## Indications chirurgicales

La chirurgie valvulaire est actuellement le traitement de l'IM primaire par prolapsus. En l'absence d'essai randomisé ayant comparé le suivi médical aux différentes stratégies chirurgicales, les indications de la chirurgie sont basées sur l'histoire naturelle et l'étude des déterminants pronostiques préopératoires et postopératoires. La chirurgie ne s'adresse qu'aux IM atteignant les critères échographiques de sévérité et doit être réalisée dans un centre chirurgical de référence spécialisé dans la plastie mitrale. En effet, la très grande majorité (> 90 %) de ces IM peut être traitée actuellement par une chirurgie conservatrice.

Le **tableau III** résume les indications chirurgicales retenues pour l'IM sévère par prolapsus par les recommandations européennes de 2012. Celles-ci distinguent les patients symptomatiques des patients asymptomatiques. Chez les patients *asymptomatiques* atteints d'une IM importante, la chirurgie est recommandée en présence :

- d'une dysfonction systolique VG (définie par une FE  $\leq$  60 % et/ou un DTS  $\geq$  45 mm), y compris s'il existe une forte probabilité de remplacement valvulaire mitral (classe IC);
- d'une FA permanente ou paroxystique, ou d'une PAP systolique de repos > 50 mmHg chez les patients dont la fonction VG est jugée préservée (DTS VG

Classe I	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Réparation mitrale préférée au remplacement valvulaire.</li> <li>● Chirurgie recommandée en cas d'IM sévère symptomatique associée à une FE &gt; 30 % et un DTS &lt; 55 mm.</li> <li>● Chirurgie recommandée en cas d'IM sévère asymptomatique et de dysfonction VG (FE <math>\leq</math> 60 % et/ou DTS &lt; 45 mm).</li> </ul>
Classe IIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Chirurgie à considérer en cas d'IM sévère asymptomatique avec fonction systolique VG préservée et premier accès de FA ou hypertension pulmonaire (PAPs &gt; 50 mmHg au repos).</li> <li>● Chirurgie à considérer en cas d'IM sévère asymptomatique avec fonction systolique VG préservée, haute probabilité de succès d'une plastie, risque chirurgical bas, rupture de cordage et DTS <math>\geq</math> 40 mm.</li> <li>● Chirurgie à considérer en cas d'IM sévère avec dysfonction systolique VG sévère (FE &lt; 30 % et/ou DTS &gt; 55 mm) réfractaire au traitement médical, avec haute probabilité de succès d'une plastie et faible comorbidité.</li> </ul>
Classe IIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Chirurgie envisageable en cas d'IM sévère avec dysfonction systolique VG sévère (FE &lt; 30 % et/ou DTS &gt; 55 mm) réfractaire au traitement médical, avec faible probabilité de succès d'une plastie et faible comorbidité.</li> <li>● Chirurgie envisageable en cas d'IM sévère asymptomatique, avec fonction systolique VG préservée, haute probabilité de succès d'une plastie et faible comorbidité, associée à : <ul style="list-style-type: none"> <li>– une dilatation atriale (volume atrial gauche <math>\geq</math> 60 mL/m<sup>2</sup>);</li> <li>– ou une hypertension pulmonaire d'effort (PAPs <math>\geq</math> 60 mmHg à l'effort).</li> </ul> </li> </ul>
FE : fraction d'éjection ; VG : ventricule gauche ; DTS : diamètre télésystolique ; FA : fibrillation auriculaire ; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique.	

**TABEAU III :** Indications chirurgicales de l'insuffisance mitrale (IM) organique selon les recommandations européennes de 2012.

< 45 mm, FEVG > 60 %) (classe IIaC);  
– d'une fraction d'éjection VG > 60 % et d'un DTS VG  $\geq$  40 mm (ou 22 mm/m<sup>2</sup>), à condition qu'il existe une haute probabilité de réparation durable et un risque opératoire faible, et qu'il s'agisse d'une IM par prolapsus valvulaire avec éversion d'un ou des 2 feuillets dans l'oreillette gauche (classe IIaC).

La chirurgie peut être discutée (classe IIbC) chez les patients *asymptomatiques* en rythme sinusal avec FEVG préservée quand le volume de l'oreillette gauche est > 60 mm/m<sup>2</sup> ou quand la PAP systolique d'effort est > 60 mmHg, à condition qu'il existe une haute probabilité de réparation durable et un risque chirurgical faible. Pour les patients en rythme sinusal, avec fonction VG préservée, atteints d'IM sévère par prolapsus qui ne répondent pas ces critères, il n'y a pas de recommandation. Si l'on compare ces recommandations européennes (2012) aux recommandations américaines (2014), la différence majeure

entre les deux documents concerne les IM organiques sévères (grade IV), asymptomatiques, en rythme sinusal, avec FEVG > 60 %, DTS < 40 mm et haute probabilité de succès d'une plastie. Il s'agit d'une indication de classe IIa quand le risque opératoire est faible et la plastie quasi certaine dans les recommandations américaines. Celles-ci discutent, en effet, la chirurgie plus précocement, alors que selon les recommandations européennes, comme nous l'avons vu ci-dessus, cette indication est de classe IIb et n'est considérée qu'en cas d'association avec une dilatation atriale > 60 mL/m<sup>2</sup> ou avec une hypertension pulmonaire d'effort. Ces deux options sont donc à discuter "au cas par cas", en tenant compte de l'avis du patient, de l'expérience de l'équipe chirurgicale et du risque opératoire (lequel dépend essentiellement des comorbidités et de l'âge).

Pour les patients *symptomatiques* ayant une IM primaire sévère sans contre-indication opératoire, la Société Européenne



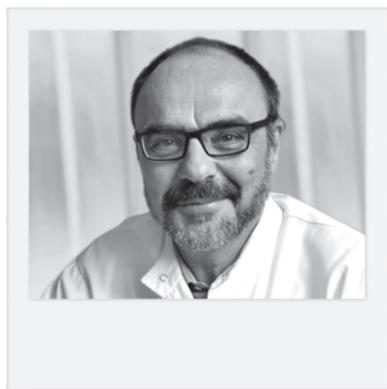
## REVUES GÉNÉRALES

### Hypertension artérielle

# Prise en charge des hypertendus de plus de 80 ans

**RÉSUMÉ :** Si l'intérêt du traitement antihypertenseur chez les sujets vieillissants entre 65 et 80 ans ne fait plus aucun doute, la question reste ouverte en ce qui concerne les personnes très âgées ayant plusieurs comorbidités et une fragilité accrue. En effet, après 80 ans, la seule étude contrôlée *versus* placebo réalisée jusqu'à présent a montré des effets positifs, mais elle n'incluait pas de personnes très fragiles.

Les études observationnelles montrent qu'en présence d'une grande fragilité, les sujets hypertendus traités ayant des chiffres tensionnels trop bas (< 130 mmHg) auraient une morbi-mortalité accrue. Par conséquent, il est important d'adapter nos stratégies diagnostiques, et surtout thérapeutiques, après évaluation de la fragilité. Il est également essentiel d'être toujours vigilant afin d'éviter des chutes tensionnelles trop importantes chez les sujets très âgés et très fragiles. Des études thérapeutiques contrôlées doivent être réalisées chez ces patients afin de tester l'intérêt des stratégies de réduction du traitement anti-hypertenseur.



→ **A. BÉNÉTOS**  
Service de Gériatrie,  
CHU de Nancy et Inserm U1116,  
Université de Lorraine,  
NANCY.

### Relation entre pression artérielle et complications cardiovasculaires chez la personne vieillissante

La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) augmente fortement avec l'âge, jusqu'à dépasser 80 % après 80 ans. En effet, on assiste avec l'âge à une augmentation progressive de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression pulsée (PP = PAS-PAD), attribuable en grande partie à une élévation de la rigidité artérielle [1]. Les recommandations de 2013 émanant de la Société Internationale de l'HTA sur la prise en charge de l'HTA [2] ont affirmé que la PAS et la PP étaient de bons marqueurs du risque cardiovasculaire chez la personne âgée. Dans ces études et analyses, la pression pulsée était prédictrice de décès, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'infarctus du myocarde et de dégradation de la fonction rénale. Chez les patients hypertendus de 60 ans et plus, ayant une HTA systolique isolée, la PP était signi-

ficativement associée au décès. Cela a été confirmé dans une autre méta-analyse parue en 2002, au cours de laquelle 7 essais thérapeutiques ont été analysés chez la personne âgée : des valeurs de PP < 65 mmHg ont été proposées pour définir une PP normale [3]. À noter aussi qu'une rigidité artérielle accrue était associée au développement de troubles cognitifs de façon significative [4].

### Mesure de la pression artérielle chez la personne âgée : mesure casuelle vs automesure vs MAPA 24 h

Le profil tensionnel des sujets âgés est marqué par une grande variabilité tensionnelle, due à plusieurs altérations des mécanismes de régulation de la PA au cours du vieillissement. Ces altérations sont en partie liées à la rigidité artérielle, mais aussi à de multiples anomalies de la régulation orthostatique. La variabilité de la PAS complique le diagnostic et le suivi de l'HTA systolique [5]. La fré-

## REVUES GÉNÉRALES

### Hypertension artérielle

quence de “l’hypertension de la blouse blanche” est ainsi particulièrement élevée chez les sujets âgés. Les dernières recommandations de la Société Française d’Hypertension Artérielle (SFHTA) recommandent de mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical, afin de s’assurer de la permanence de l’HTA et de rechercher une HTA “blouse blanche”, avant de débiter un traitement antihypertenseur médicamenteux [6]. L’HTA est considérée comme confirmée quand la pression artérielle en automesure est supérieure à 135/85 mmHg ou quand la MAPA 24 h (mesure ambulatoire de la pression artérielle) est supérieure à 130/80 mmHg. Une HTA confirmée par l’automesure est un élément additionnel pour une intervention thérapeutique.

#### Bénéfices du traitement antihypertenseur

Au cours des années quatre-vingt-dix, plusieurs études ont montré un bénéfice majeur du traitement de l’HTA (systolique pure ou systolo-diastolique) des sujets âgés de plus de 65 ans pour prévenir le risque d’AVC, d’infarctus et d’insuffisance cardiaque [7]. Il y a 5 ans, les résultats de l’étude HYVET [8] ont montré l’intérêt de traiter l’hypertension chez les sujets âgés ambulatoires > 80 ans. Cet essai thérapeutique a été réalisé au sein d’une population âgée très sélectionnée, composée de sujets robustes non institutionnalisés, avec peu de comorbidités et sans pathologie cardiovasculaire majeure. La pression artérielle systolique (PAS) était > 160 mmHg à l’inclusion et l’objectif thérapeutique de la PAS était < 150 mmHg. Les sujets ayant reçu un traitement anti-HTA actif (le diurétique indapamide, seul ou en association avec l’IEC périndopril), comparés à ceux traités par un placebo, avaient des taux de morbi-mortalité cardiovasculaire nettement réduits. Néanmoins, il faut bien réaliser que, pour les sujets relativement jeunes (65-75 ans), les preuves du

bénéfice du traitement sont issues d’un très grand nombre d’essais cliniques, tandis que chez ceux de plus de 80 ans, les bénéfices ne sont basés que sur une seule étude, avec les caractéristiques que nous venons de décrire. La question reste donc ouverte en ce qui concerne les personnes très âgées ayant plusieurs comorbidités et une fragilité accrue.

#### Pression artérielle et risque cardiovasculaire chez les personnes fragiles après 80 ans

Si la relation entre le niveau tensionnel et les complications cardiaques, vasculaires et cérébrales ne font plus aucun doute pour les personnes du troisième âge, les données concernant les sujets âgés de plus de 80 ans sont beaucoup moins claires, notamment pour ceux ayant un âge très avancé et/ou plusieurs comorbidités, une polymédication et une fragilité accrue [9]. Dans ces populations, la relation PA/risque est beaucoup moins forte. Il arrive même parfois qu’elle soit inversée. Ainsi, le niveau de la PA peut être profondément influencé par des comorbidités fréquentes chez la personne âgée, en particulier par des troubles nutritionnels, des pathologies cardiaques ou du système nerveux central. Ces comorbidités ont, en général, tendance à faire baisser les chiffres tensionnels, et peuvent ainsi fausser la relation entre l’état tensionnel et les complications cardiovasculaires et cérébro-vasculaires. Des études ont rapporté une modification profonde de la relation PA/risque de morbi-mortalité en fonction du niveau de fragilité des sujets [10]: ainsi, chez les sujets âgés robustes ayant une vitesse de marche rapide, cette relation était positive *i.e.* une PA élevée était associée à une surmortalité. En revanche, chez les sujets ayant une fragilité accrue détectée par une vitesse de marche lente (< 0,8 m/s), cette association était inversée: la PA basse était associée à une surmortalité.

On distingue ainsi, chez les personnes très âgées, 3 types de modifications:

- une exagération de la variabilité tensionnelle, notamment de la PAS, due au vieillissement artériel, aux comorbidités et à la polymédication;
- une baisse du niveau moyen de la PA due à de multiples comorbidités et à une fragilité accrue;
- une surestimation de la PA périphérique est possible chez le patient âgé présentant une artériosclérose importante (pseudo-hypertension), connue surtout chez le diabétique.

Ces considérations nous indiquent que, chez la personne très âgée, polyathologique et fragile, des questions fondamentales sont posées:

- La mesure de la pression artérielle peut-elle nous offrir une bonne évaluation du risque cardiovasculaire [11]?
- Pouvons-nous, dans ces populations, mieux appréhender le risque de complications cardiovasculaires et de perte d’autonomie à l’aide d’autres paramètres artériels que la PA?
- Chez les sujets très fragiles, la diminution de la pression artérielle par les médicaments anti-HTA est-elle bien supportée au niveau tissulaire ou bien est-elle accompagnée d’une réduction de la perfusion tissulaire? Cette interrogation est pertinente, car on peut émettre l’hypothèse que les mécanismes d’auto-régulation sont défaillants chez ces sujets, ce qui peut avoir pour conséquence un déficit de perfusion en cas de baisse de la PA.

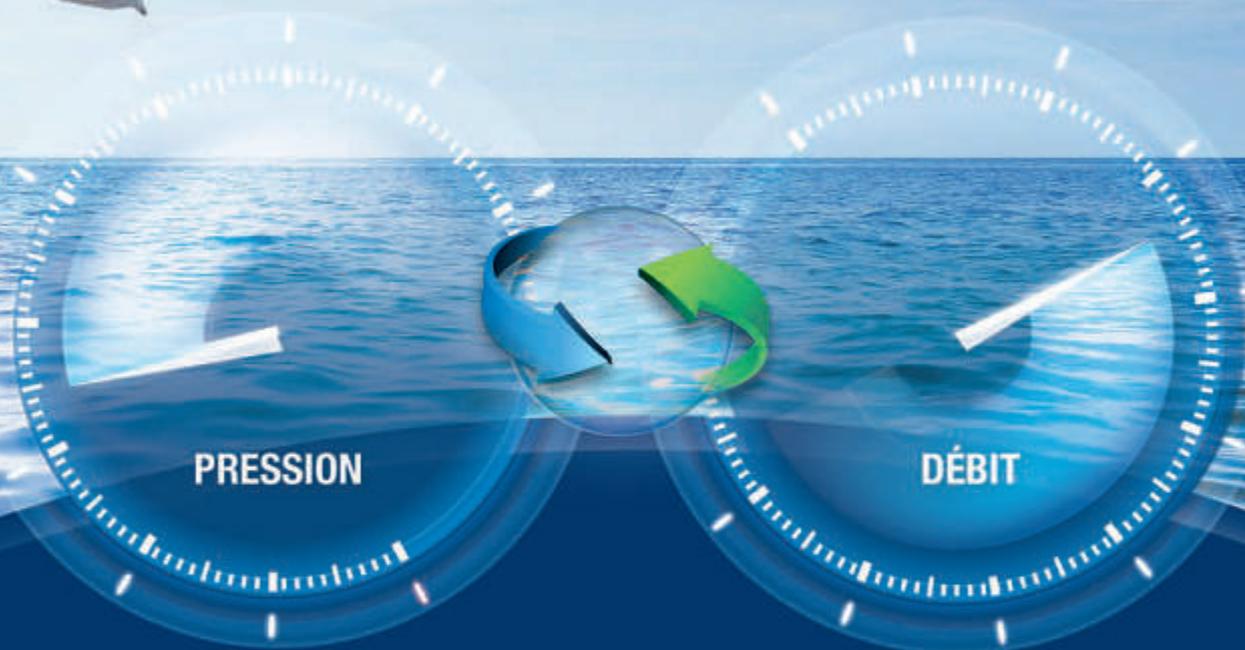
L’étude PARTAGE [12] a été réalisée sur 1 130 sujets âgés de plus de 80 ans, vivant tous dans des établissements d’hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), *i.e.* de la même tranche d’âge que l’étude HYVET mais beaucoup plus fragiles. Un suivi sur 2 ans de l’évolution des fonctions cognitives et de l’autonomie, ainsi que l’enregistrement des décès et des événements graves, ont ainsi été

# COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

Par mesure  
d'efficacité



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

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



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



# REVUES GÉNÉRALES

## Hypertension artérielle

effectués. Parmi les sujets inclus dans l'étude, 76 % des femmes et 60 % des hommes avaient une HTA connue ; parmi eux, 91 % prenaient un traitement antihypertenseur. Cette population, qui consomme en moyenne plus de 7 médicaments par jour (dont 2,2 antihypertenseurs), avait des chiffres tensionnels (137/72 mmHg) nettement inférieurs à ceux observés chez les sujets âgés ambulatoires. Le suivi longitudinal de 2 ans de cette cohorte a décelé que les sujets ayant une PA basse (< 130 mmHg) présentaient une surmortalité d'environ 30 %, même après ajustement à plusieurs facteurs de confusion potentiels.

Dans une analyse plus récente, nous avons trouvé que la surmortalité chez les personnes ayant une PAS < 130 mmHg était observée uniquement chez celles recevant au moins 2 médicaments antihypertenseurs [13]. En effet, ce groupe, qui représentait 20 % de la population totale étudiée, avait un taux de mortalité sur 2 ans de 32 % contre 19,7 % pour l'ensemble des autres patients, soit une augmentation du risque de mortalité de plus de 80 %. Cette surmortalité persistait même après ajustement à plusieurs facteurs de confusion et de comorbidité. Des résultats similaires ont été observés

par une équipe italienne [14] : celle-ci a, en effet, constaté une baisse du MMSE (*Mini Mental State Examination*) au cours du suivi longitudinal chez les sujets ayant une PAS < 130 mmHg et traités par des anti-HTA, mais pas chez les sujets spontanément normotendus.

### La prise en charge de l'hypertendu de plus de 80 ans : petit guide pratique

>>> **L'interrogatoire d'un patient hypertendu doit toujours s'effectuer en pensant à la détection de la fragilité** [15]. Celle-ci peut être effectuée relativement rapidement par tout médecin, notamment par le généraliste. Pour cela, il existe de nombreuses échelles et scores essentiellement basés sur les capacités physiques des personnes âgées [16, 17].

Le moyen le plus simple de tester la vitesse de la marche sur 4 à 6 mètres [16] : lorsque celle-ci est inférieure à 0,8 m/s, la présence de fragilité est très probable. Une vitesse supérieure à 1 m/s est en faveur d'un état robuste. Entre 0,8-1,0 m/s, il est plus difficile de conclure. L'échelle de Fried, plus complète et donc un peu plus longue à réaliser, est également très utilisée [17].

Les hypertendus détectés fragiles doivent par la suite avoir une évaluation gériatrique standardisée (EGS) par du personnel médical et paramédical formé à ce type d'évaluation. Elle comporte une évaluation complète de la sphère cognitive, de l'état nutritionnel, de la marche, de l'état thymique et de l'environnement social du patient, ainsi qu'une recherche de syndromes gériatriques (troubles de la continence, démence...). L'EGS permet d'identifier avec précision les déficits et les capacités de la personne fragile, et de définir ainsi le rapport bénéfice/risque des démarches diagnostiques et thérapeutiques ; elle doit aboutir à un plan personnalisé de soin et d'action (**tableau I**).

>>> **Initier un traitement antihypertenseur si la PAS est > 160 mmHg et fixer l'objectif thérapeutique de PAS < 150 mmHg chez les patients dits "robustes"**. L'approche thérapeutique sera alors sensiblement semblable à celle des sujets âgés de 65 à 75 ans. Le praticien pourra débiter le traitement par une monothérapie et fixer comme objectif de ne pas dépasser 3 traitements antihypertenseurs. Il devra toujours vérifier l'absence d'hypotension orthostatique.

>>> **Chez les patients repérés comme "fragiles", on doit hiérarchiser les**

Résultat de l'évaluation de la fragilité	Robustes	Fragiles
Contexte médico-social	Sujet avec peu de comorbidités ayant une fonctionnalité satisfaisante et une autonomie très correcte.	Sujet polypathologique, avec plusieurs médicaments, dénutrition, parfois institutionnalisé, et un risque de iatrogénie. Perte partielle ou totale de l'autonomie.
Attitude diagnostique et thérapeutique	Similaire à celle de sujets plus jeunes, mais avec des objectifs moins agressifs.	Beaucoup plus prudente et individualisée et après une évaluation gériatrique standardisée (EGS) par du personnel spécialisé.
Objectif thérapeutique	Traiter tous les patients si PAS > 160 mmHg. Vérifier PA en position couchée et debout.	Identifier les besoins du patient afin de prioriser les procédures thérapeutiques. Traiter éventuellement si PAS > 160 mmHg. Risque accru d'hypotension orthostatique.
Cible tensionnelle	PAS < 150 mmHg, voire plus basse si les dernières données de l'étude SPRINT se confirment [18].	PAS 140-150 mmHg. Si PAS < 130 mmHg, envisager la réduction du traitement anti-HTA et corriger tous les facteurs qui font chuter la PA.

**TABEAU I :** Prise en charge des hypertendus de plus de 80 ans après le repérage de la fragilité.

**besoins et évaluer le rapport bénéfice/risque en effectuant une EGS (tableau I).** Si on décide de traiter, l'objectif tensionnel sera alors d'atteindre une PAS comprise entre 130 et 150 mmHg. Le traitement initial privilégié sera une monothérapie à faible dose, qui sera augmentée de manière progressive. Si la PAS mesurée est par la suite < 130 mmHg, ou si une hypotension orthostatique est constatée, le traitement antihypertenseur devra alors être reconsidéré (et ce, tout spécialement quand il associe plusieurs traitements). Bien entendu, les autres facteurs susceptibles de diminuer la pression artérielle devront être identifiés et corrigés. La plurimédication, y compris de thérapies antihypertensives, est

source de iatrogénie. L'association de plusieurs traitements sera à considérer en fonction de la réalisation de la balance bénéfique/risque du traitement (tableau II).

**>>> Initier le traitement par une monothérapie.** Les recommandations européennes et françaises disent que toutes les classes antihypertensives peuvent être utilisées, avec une préférence pour les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques qui ont l'avantage de nécessiter moins de surveillance biologique et électrocardiographique par rapport aux autres classes médicamenteuses. Néanmoins, il n'y a pas de médicament parfait, notamment pour les personnes âgées hypertendues, et tous

les médicaments peuvent présenter des inconvénients multiples. Il convient de ne pas oublier les risques d'isolement social liés indirectement à la prise de certains médicaments : accentuation de l'incontinence urinaire suite à la prise de diurétiques et problème de chaussage à cause d'œdèmes des membres inférieurs suite à la prise d'inhibiteurs calciques.

**>>> La prise de la pression artérielle en position assise, puis debout, à 1 et 3 min d'orthostatisme** doit être effectuée de façon systématique, indépendamment de l'existence de signes cliniques évocateurs d'hypotension orthostatique.

**>>> Les associations d'antihypertenseurs avec d'autres classes médicamenteuses utilisées largement chez le sujet âgé,** notamment les psychotropes, sont responsables d'effets secondaires fréquents (tableau III).

- Commencer par une monothérapie (diurétique thiazidique ou antagoniste des canaux calciques de préférence).
- Si résultat insuffisant, associer un 2<sup>e</sup> médicament (Diur-ACC, ACC-IEC ou ARA II, Diur-IEC ou ARA II).
- Pas d'association entre médicaments du système RAA.
- Ne pas dépasser 3 médicaments.
- Thiazidiques : ne pas dépasser 25 mg/j ; penser à l'incontinence urinaire.
- Furosémide au lieu de diurétique : si clairance < 60 mL/min.
- ACC : essentiellement des dihydropyridines.
- IEC-ARA II : 1<sup>er</sup> choix si insuffisance cardiaque (IEC) ou diabète (ARA II ou IEC).
- Bêta-bloqueurs : 2<sup>e</sup> intension sauf si insuffisance cardiaque et/ou maladie coronaire.
- Éviter les anti-HTA centraux (confusogènes).

**TABLEAU II :** Spécificités thérapeutiques chez l'individu > 80 ans.

- IEC (ou ARA II) + anti-Aldo : insuffisance rénale, hyper K+.
- Anti-HTA + psychotropes : confusion, chutes, Tb Ioniques.
- IEC + AINS : insuffisance rénale.
- Bêtabloqueurs + antidiabétiques : signes d'hypoglycémie difficilement détectables.
- Bêtabloqueurs + anti-cholinestérasiques : bradycardies.

**TABLEAU III :** Les associations médicamenteuses fréquemment responsables d'effets indésirables.

## Conclusions et perspectives cliniques

Actuellement, il n'existe pas assez de preuves permettant de proposer des recommandations solides pour la prise en charge des personnes fragiles de plus de 80 ans, ayant plusieurs comorbidités et une perte d'autonomie. Le consensus actuel – basé sur des données enregistrées chez des sujets âgés plus robustes et sur des données d'études observationnelles – consiste à proposer un traitement uniquement si la PAS est > 160 mmHg, avec un objectif thérapeutique de PAS < 150 mmHg. Chez les sujets les plus fragiles ayant plusieurs traitements antihypertenseurs, une PAS < 130 mmHg est associée à une importante surmortalité. L'hypothèse actuelle est que de nombreux patients fragiles sont surtraités pour leur hypertension, compte tenu de leur état général. Il serait donc raisonnable d'essayer, dans ce cas de figure, de diminuer le traitement anti-HTA et de contrôler tous les autres facteurs responsables d'une baisse tensionnelle.

## REVUES GÉNÉRALES

### Hypertension artérielle

Afin de vérifier cette hypothèse et de consolider les recommandations, il est nécessaire de réaliser des études contrôlées pour tester les effets d'une réduction surveillée et progressive du traitement chez des hypertendus traités, fragiles et polymédiqués, ayant des chiffres tensionnels trop bas. Cela permettra de proposer de nouveaux seuils tensionnels, et donc une modification des objectifs thérapeutiques chez les personnes âgées très fragiles.

#### Bibliographie

1. LAKATTA EG, LEVY D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*, 2003;107:139-146.
2. MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K *et al*. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013;34:2159-2219.
3. BENETOS A, RUDNICH A, SAFAR M *et al*. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*, 1998;32:560-564.
4. WATFA G, BENETOS A, KEARNEY-SCHWARTZ A *et al*. Do arterial hemodynamic parameters predict cognitive decline over a period of 2 years in individuals older than 80 years living in Nursing Homes? The PARTAGE Study. *J Am Med Dir Assoc*, 2015;16:598-602.
5. STAESSEN JA, THIJS L, O'BRIEN ET *et al*. Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens*, 2002;15:835-843.
6. BLACHER J, HALIMI JM, HANON O *et al*. French Society of Hypertension. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014; 28:1-9.
7. STAESSEN JA, FAGARD R, THIJS L *et al*. Randomised double-blind comparison

#### POINTS FORTS

- ↳ Adapter la thérapeutique en fonction du degré de fragilité.
- ↳ Commencer toujours par une monothérapie.
- ↳ Si le résultat est insuffisant, associer un 2<sup>e</sup> médicament.
- ↳ Ne pas dépasser 3 médicaments.
- ↳ Toujours mesurer la PA en position couchée et debout (1 et 3 min).
- ↳ Éviter les associations avec d'autres médicaments qui peuvent davantage baisser la PA (notamment les psychotropes).
- ↳ Corriger les conditions et comorbidités qui baissent la PA : dénutrition, déshydratation.

- of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997;350:757-764.
8. BECKETT NS, PETERS R, FLETCHER AE *et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008;358:1887-1898.
  9. MOLANDER L, LÖVHEIM H, NORMAN T *et al*. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*, 2008;56:1853-1859.
  10. ODDEN MC, PERALTA CA, HAAN MN *et al*. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*, 2012;172:1162-1168
  11. BENETOS A, SALVI P, LACOLLEY P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the 'hypertension era'? *J Hypertens*, 2011;29:646-652.
  12. BENETOS A, GAUTIER S, LABAT C *et al*. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE study. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1503-1511.
  13. BENETOS A, LABAT C, ROSSIGNOL P *et al*. Treatment with multiple blood pressure

- medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents. *JAMA Intern Med*, 2015;175:989-995.
14. MOSSELLO E, PIERACCIOLI M, NESTI N *et al*. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*, 2015;175:578-585. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8164.
  15. BENETOS A, ROSSIGNOL P, CHERUBINI A *et al*. Polypharmacy in the aging patient management of hypertension in octogenarians. *JAMA*, 2015;314:170-180.
  16. STUDENSKI S, PERERA S, PATEL K *et al*. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA*, 2011;305:50-58.
  17. FRIED LP, TANGEN CM, WALSTON J *et al*. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001;56:M146-156.
  18. SPRINT Research Group, WRIGHT JT, WILLIAMSON JD *et al*. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*, 2015 373:2103-2116.

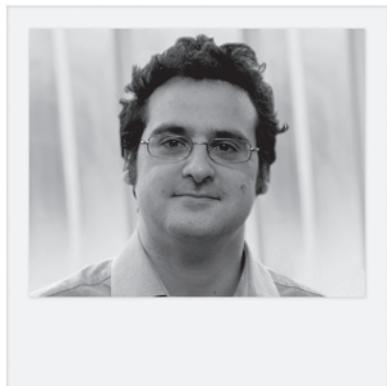
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# L'ablation de la fibrillation atriale : quel est le taux réel de succès ?

**RÉSUMÉ :** L'ablation de la fibrillation atriale (FA) est une technique de plus en plus répandue pour traiter cette pathologie. Le taux de succès dépend de nombreux facteurs : type de la FA (paroxystique ou persistante), traitement antiarythmique associé, durée de suivi du patient et traitement d'autres pathologies favorisant la récurrence de FA (hypertension artérielle, diabète, syndrome d'apnée du sommeil, obésité).

Le taux de succès de l'ablation de FA paroxystique est de 70-80 % après une ou deux procédures au bout de 1 an sans antiarythmiques. Le taux de succès de l'ablation de FA persistante est de l'ordre de 60-70 % à 1 an, avec ou sans antiarythmiques, après une ou deux procédures. Il est aussi possible d'observer des récurrences au-delà de 1 an de suivi quel que soit le type de FA.

Même si de grands progrès ont été réalisés depuis le début de cette technique, il reste à améliorer de nombreux paramètres (localisation des foyers arythmogènes, amélioration des outils techniques...) pour pouvoir un jour guérir cette pathologie grâce à l'ablation.



→ N. LELLOUCHE  
Service de cardiologie, CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

**L**a fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Cette pathologie augmente le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire de manière significative [1]. Une de ses complications les plus redoutables est la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Il s'agit là d'un réel problème de santé publique et on estime que 20 % des AVC sont dus à la FA [2]. L'ablation de la fibrillation atriale (FA) est une technique de rythmologie interventionnelle ayant pour but d'éradiquer (par radiofréquence le plus souvent ou par cryothérapie) les foyers d'arythmie responsables de la FA. Cette ablation se répand de plus en plus du fait de ses larges indications. Elle ne permet pas, dans la plupart des cas, de "guérir" cette pathologie, mais elle améliore considérablement les symptômes des patients. Les facteurs de réussite de cette intervention vont dépendre de nombreux paramètres qu'il convient de connaître dès lors qu'elle est proposée aux patients.

## Indications et techniques de l'ablation de FA

### 1. Indications

Les indications de l'ablation de la FA se sont élargies ces dernières années. Selon les recommandations européennes, le traitement antiarythmique pharmacologique reste le traitement de première intention, mais si le patient présente une récurrence d'arythmie sous traitement, il est possible de lui proposer cette intervention, qu'il s'agisse d'une FA paroxystique ou persistante, même de longue durée (> 1 an). Il faut noter que, selon ces recommandations, il est possible de proposer en première intention une ablation de FA chez les patients sans cardiopathie et souffrant de FA paroxystique (*fig. 1*) [3]. Enfin, il est tout à fait possible de procéder à une ou plusieurs ablations chez un même patient en fonction des éventuelles récurrences d'arythmie.

# REVUES GÉNÉRALES

## Rythmologie

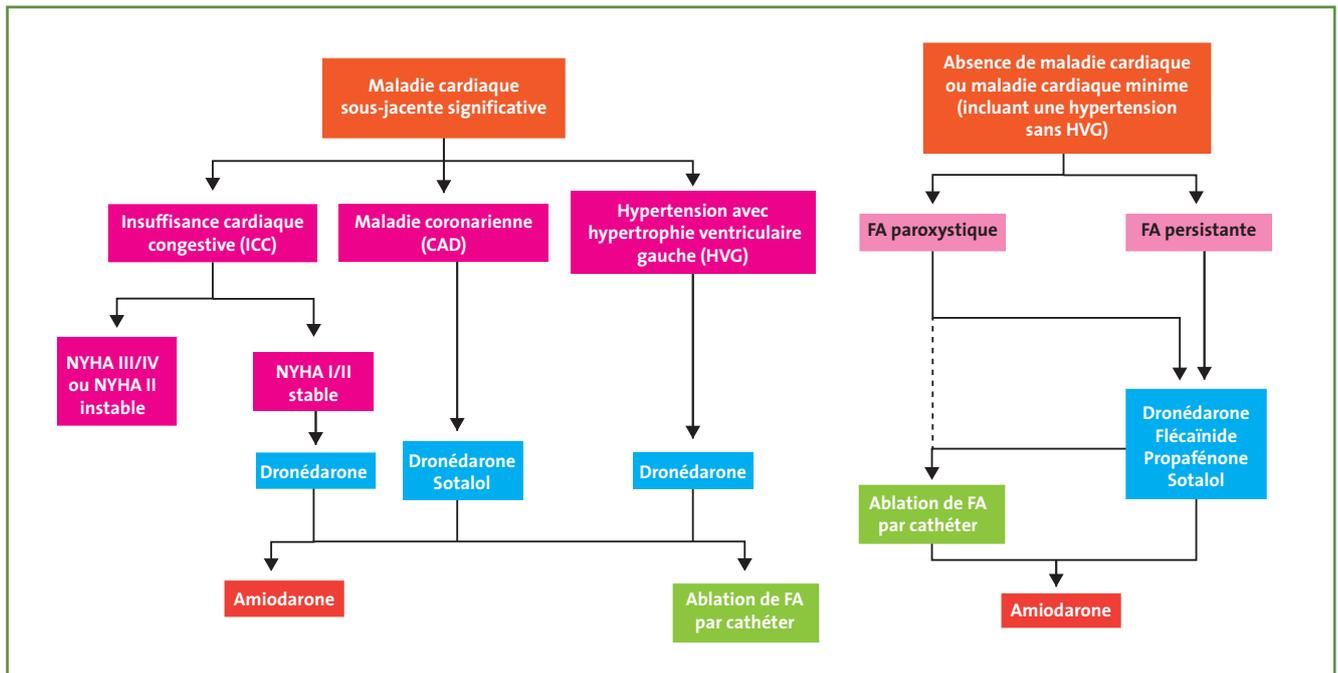


FIG. 1: Recommandations européennes de 2012 concernant l'indication d'ablation de la fibrillation atriale.

### 2. Techniques d'ablation

L'ablation de FA est une technique invasive, avec des risques de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient (AVC, tamponnade, fistule atrio-œsophagienne). Même si ces complications sont rares, elles doivent être expliquées au patient avant toute intervention.

Schématiquement, il convient de différencier les techniques d'ablation pour la

FA paroxystique et persistante. Dans le cadre de la FA paroxystique, l'intervention est relativement simple et consiste en une isolation électrique des veines pulmonaires (VP). En effet, au cours de cette pathologie, la majorité des foyers d'arythmie naissent au niveau de cette zone. Au cours de la FA persistante, la maladie est, en général, plus diffuse au niveau des oreillettes et l'isolation des VP n'est pas suffisante pour traiter ces patients [4]. Dans ce cas, il est, en plus,

nécessaire de tirer sur des complexes électriques rapides qui pourraient correspondre à des foyers d'arythmie, voire de réaliser des lignes dans les oreillettes pour diminuer la quantité de zones fibrillantes dans les oreillettes (fig. 2). Évidemment, dans ce dernier cas, l'intervention est plus longue, plus à risque et des lésions fibrotiques – parfois extensives – des oreillettes sont effectuées, créant le substrat pour la survenue de futures arythmies (FA ou, le plus souvent,

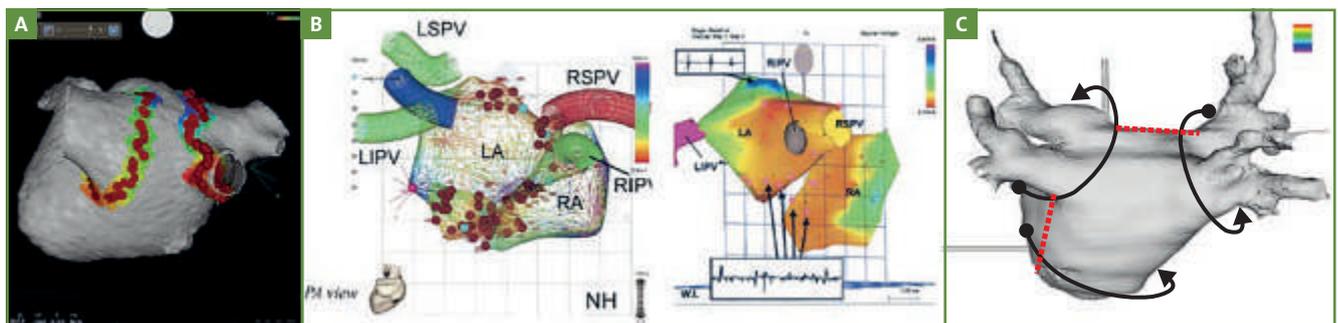


FIG. 2: Différentes techniques d'ablation de FA. A: isolation des veines pulmonaires (pour la FA paroxystique); B: ablation des complexes fragmentés (pour la FA persistante); C: ablation avec réalisation de lignes dans l'oreillette gauche. Ligne du toit reliant les 2 veines pulmonaires supérieures et ligne mitrale reliant l'anneau mitral à la veine pulmonaire supérieure (ou inférieure) gauche.

flutter organisé). Le type d'intervention a donc aussi un impact sur la survenue de récurrences ultérieures d'arythmie.

### Définition du succès

La définition du succès de l'ablation de FA varie suivant les publications dans la littérature, pouvant expliquer des taux de succès parfois très variables. Quatre facteurs vont ainsi directement influencer ce taux de succès : le type d'arythmie post-procédure (FA ou autre), la durée de suivi du patient, le type de FA ablatée (ancienneté de la FA) et la poursuite du traitement antiarythmique après la procédure.

#### 1. Définition de la récurrence post-ablation

Sur la publication princeps de Haïssaguerre *et al.* [5], le taux de succès de l'isolation électrique des VP était de 62 % après un suivi moyen de 8 mois et une absence de récurrence de FA. Plusieurs autres publications ont ensuite rapporté des taux de succès de cette ablation suivant le taux de récurrence de FA [6, 7]. Il a cependant été démontré ultérieurement qu'un nombre important de patients (30 % des patients ablatés en moyenne) [8] récidivait sur le mode de flutter ou tachycardie atriale organisée. Ainsi, il est maintenant nécessaire de considérer l'absence de toute arythmie comme le critère permettant de juger du succès de cette procédure.

#### 2. Influence du suivi sur le succès

Le temps de suivi du patient après une ablation de FA va influencer de manière très importante le taux de succès de cette procédure. En effet, les premières publications ont rapporté un taux de succès après environ 1 an de suivi post-ablation [5-7]. Cependant, avec le développement de la technique et l'allongement du suivi des patients, de nombreuses publications ont étudié le taux de succès à long

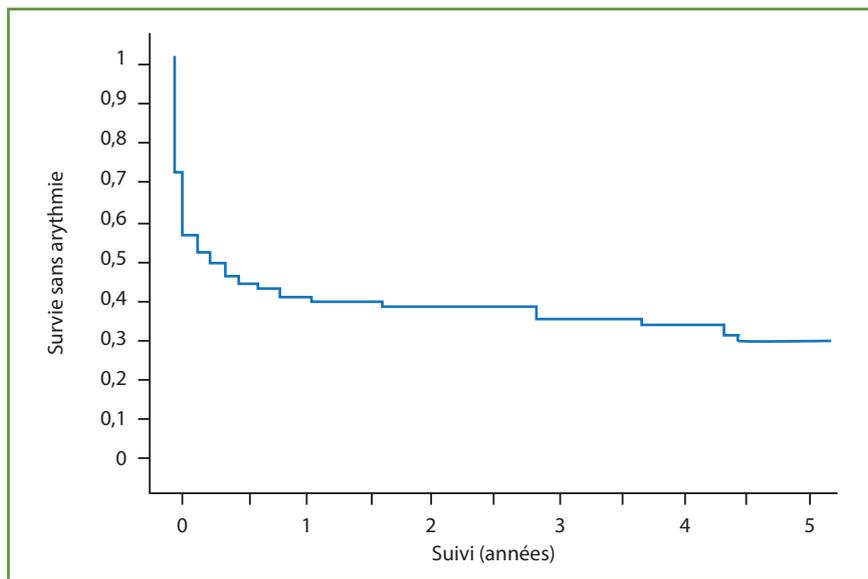


FIG. 3 : Taux de récurrence d'arythmie après une séance d'ablation de FA, quel que soit le type de FA avec un long suivi (5 ans).

terme (à 5 ans environ) de l'ablation de FA. Comme cela est montré dans la **figure 3**, le taux de récurrence après une seule ablation est de l'ordre de 70 %, ce qui est très élevé. Il est néanmoins intéressant de noter que la majorité des récurrences (70 %) surviennent dans l'année qui suit l'ablation (**fig. 3**) [9]. Par ailleurs, il existe une période de 3 mois après l'ablation (période de *blanking*) durant laquelle la survenue d'une récurrence n'est pas forcément associée à un échec de la procédure. Enfin, les taux de succès peuvent être exprimés après un temps de suivi donné, en sachant que le patient peut avoir une deuxième procédure ou plus, ce qui peut augmenter le taux de succès rapporté.

#### 3. Type de FA ablatée

Comme cela a été discuté précédemment, les techniques d'ablation sont différentes s'il s'agit d'une ablation de FA paroxystique, au cours de laquelle l'isolation des VP semble suffisante, ou d'une ablation de FA persistante, au cours de laquelle il semble nécessaire de compléter l'intervention par des tirs dans les oreillettes (ablation de complexes

fragmentés et/ou réalisation de lignes) (**fig. 2**). Sur le plan physiopathologique, il semble que la FA, dans la majorité des cas, naisse autour des veines pulmonaires, puis que la maladie progresse vers le tissu atrial pour créer une véritable myopathie atriale. Plus la pathologie se développe dans les oreillettes et moins l'ablation semble efficace, ce qui explique des taux de succès plus faibles au cours de l'ablation de FA persistante.

#### 4. Poursuite des traitements antiarythmiques

Il est important de regarder, dans le taux de succès rapporté, s'il s'agit d'un succès avec ou sans antiarythmique. En effet, même si le but de l'ablation de FA est d'arrêter les traitements antiarythmiques, il est souvent nécessaire de poursuivre ces médicaments après l'intervention. Compte tenu de la période de *blanking*, il est conseillé de les poursuivre pendant 3 mois après la procédure, quelle que soit l'ablation effectuée. Concernant la FA paroxystique, il est recommandé de les arrêter après cette période de 3 mois. Concernant la FA persistante, il est possible de les continuer

# REVUES GÉNÉRALES

## Rythmologie

entre 6 et 12 mois après l'intervention pour pérenniser le maintien en rythme sinusal.

### Autres facteurs associés à la récurrence d'arythmie

De nombreux facteurs ont été retrouvés qui peuvent être associés aux récurrences de FA après ablation. Il s'agit de facteurs liés à la FA elle-même ou de facteurs externes pouvant causer la FA.

#### 1. Facteurs concernant la FA en elle-même

- **Le type de la FA :** en effet, les taux de succès sont plus élevés au cours de la FA paroxystique par rapport à la FA persistante. Pour la FA persistante, l'ancienneté de la FA est un facteur important de récurrence et on estime que pour une FA datant de plus de 2 ans (FA persistante de longue durée), les taux de succès sont plus faibles [10].

- **Facteurs au cours de l'ablation :** la reconnexion des VP. En effet, après l'isolation électrique des VP, il est possible de constater une reconnexion électrique survenant à distance de l'intervention (30 % des cas). Cette reconnexion est associée à la survenue de

récurrences cliniques et de nouveaux outils technologiques (voir ci-dessous) ont été développés pour diminuer ces reconnections. Le mécanisme de cette reconnexion est probablement lié à des lésions tissulaires incomplètes au cours de l'intervention. Enfin, il existe, pour les FA paroxystiques, des cas au cours desquels l'origine de la FA n'est pas au niveau des VP (10-20 % des cas) ; il convient alors de les repérer de manière précise et de les traiter. Ces foyers peuvent être localisés à l'*ostium* du sinus coronaire, de la veine cave supérieure ou à d'autres endroits dans les oreillettes.

#### 2. Facteurs externes associés à une récurrence d'arythmie post-ablation

La FA est favorisée par de nombreux facteurs, notamment des facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, le surpoids ou une apnée du sommeil (SAS). Il convient de traiter de manière concomitante ces facteurs de risque, car ils sont associés à une augmentation du risque de récurrence d'arythmie post-ablation de FA. Particulièrement, une étude récente [11] a montré que le fait de traiter de manière agressive l'ensemble de ces facteurs de risque diminuait de manière très significative le taux de récurrence d'arythmie après une ablation de FA.

### Nouvelles techniques d'ablation

Devant la meilleure compréhension des mécanismes de récurrence d'arythmie, notamment la reconnexion des VP après ablation, de nouvelles technologies sont apparues pour essayer de diminuer le taux de récurrence. La première technique consiste à enregistrer le contact tissulaire par le cathéter d'ablation en radiofréquence. En effet, le fait d'avoir un bon contact améliore la qualité de la lésion tissulaire faite au cours de l'ablation, diminue le risque de reconnexion des VP et de récurrence d'arythmie post-ablation, avec un taux de succès de l'ordre de 80 % à 1 an de l'intervention [12]. Une autre technique par la cryoablation des VP permet d'obtenir une isolation rapide et stable des VP, avec des taux de succès d'ablation comparables à ceux obtenus par cathéter contact (fig. 4).

### Le futur pour améliorer le taux de succès

Pour la FA paroxystique, même si l'isolation des veines pulmonaires est efficace, des reconnections tardives sont toujours possibles. Par ailleurs, dans certains cas, la FA peut provenir d'un autre foyer atrial : *ostium* du sinus coronaire, veine

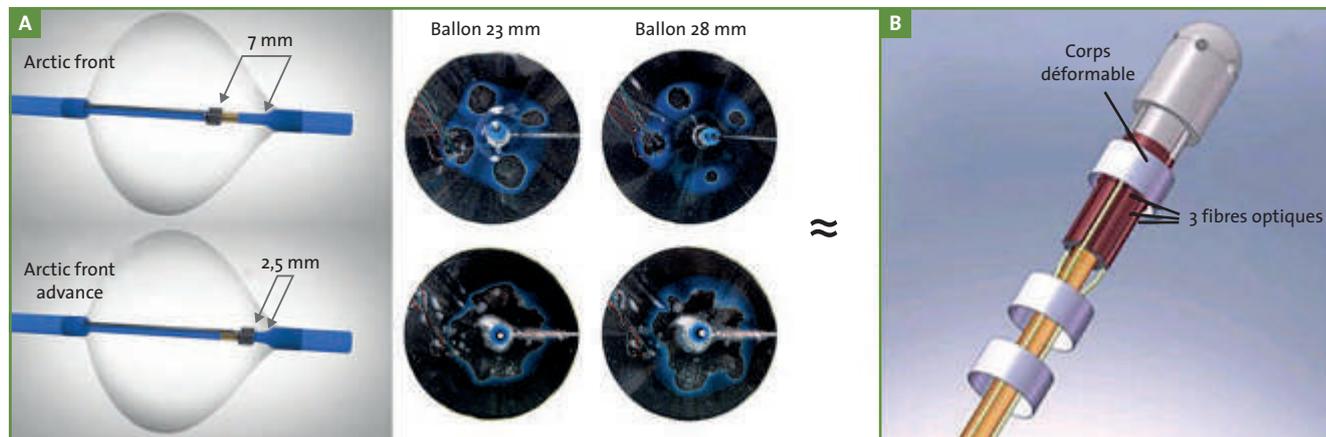


FIG. 4 : Nouveautés technologiques pour l'ablation de FA paroxystique. A : cryoablation des veines pulmonaires avec un ballon. B : cathéter de radiofréquence permettant d'évaluer le contact tissulaire pendant l'ablation.

cave supérieure, foyer intra-atrial... De nouveaux outils de détection des foyers d'arythmie sont en cours de développement [13, 14], permettant de mieux focaliser les lésions d'ablation. Par ailleurs, concernant la FA persistante, il semble que, pour des FA de faible ancienneté, une ablation ciblée sur les veines pulmonaires ou d'autres foyers puisse aboutir à un taux de succès relativement satisfaisant [15]. En revanche, pour les FA persistantes de longue durée, une ablation extensive des oreillettes semble toujours nécessaire, avec un taux de succès de l'ordre de 50 % à 1 an. Il est alors fréquemment nécessaire d'effectuer plusieurs ablations chez des patients qui récidivent plus souvent sous forme de flutter que de FA. Dans ce cas, l'ablation permet davantage d'obtenir une rémission de la pathologie qu'une véritable guérison.

## Conclusion

Le taux de succès de l'ablation de FA dépend de nombreux facteurs. Le taux de succès de la FA paroxystique après une ou deux séances est actuellement de 70-80 % environ à 1 an sans antiarythmiques. Concernant les FA persistantes, le taux de succès est d'environ 60 % à 1 an, avec ou sans antiarythmiques.

Pour améliorer ce taux de succès, il est important de traiter les facteurs favorisant la FA comme les facteurs de risque cardiovasculaires : l'HTA, le diabète, un SAS ou une obésité.

Une meilleure compréhension des mécanismes de la FA pourrait nous permettre d'améliorer ce taux de succès pour pouvoir un jour envisager une possible guérison de cette pathologie par l'ablation.

## Bibliographie

1. GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for

## POINTS FORTS

- ➔ Le taux de succès de l'ablation de FA dépend de nombreux facteurs et notamment du type de la FA : paroxystique ou persistante.
- ➔ En plus de l'ablation, il faut traiter les facteurs associés à une récurrence de FA, en particulier les facteurs de risque cardiovasculaires : HTA, diabète, obésité ou syndrome d'apnée du sommeil.
- ➔ Le taux de succès de l'ablation de FA paroxystique est de 70-80 % à 1 an, après une ou deux procédures sans antiarythmiques.
- ➔ Le taux de succès de l'ablation de FA persistante est de 60-70 % à 1 an, après une ou deux procédures, avec ou sans antiarythmiques.

- rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001;285:2370-2375.
2. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010;12:1360-1420.
3. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012;33:2719-2747.
4. SEBAG FA, CHAACHOUI N, LINTON NW *et al.* Persistent atrial fibrillation presenting in sinus rhythm: pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation plus electrogram-guided ablation. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:501-510.
5. HAÏSSAGUERRE M, JAÏS P, SHAH DC *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998;339:659-666.
6. WAZNI OM, MARROUCHE NF, MARTIN DO *et al.* Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 2005;293:2634-2640.
7. PAPPONE C, SANTINELLI V, MANGUSO F *et al.* Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2004;109:327-334.
8. GERSTENFELD EP, CALLANS DJ, DIXIT S *et al.* Mechanisms of organized left atrial tachycardia occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation*, 2004;110:1351-1357.
9. WEERASOORIYA R, KHAIRY P, LITALIEN J *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*, 2011;57:160-166.
10. MATSUO S, LELLOUCHE N, WRIGHT M *et al.* Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:788-795.
11. PATHAK RK, MIDDELDORP ME, LAU DH *et al.* Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:2222-2231.
12. PROVIDÊNCIA R, MARJON E, COMBES S *et al.* Higher contact-force values associated with better mid-term outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation using the SmartTouch™ catheter. *Europace*, 2015;17:56-63.
13. NARAYAN SM, BAYKANER T, CLOPTON P *et al.* Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:1761-1768.
14. HAÏSSAGUERRE M, HOCINI M, DENIS A *et al.* Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2014;130:530-538.
15. VERMA A, JIANG CY, BETTS TR *et al.* STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2015;372:1812-1822.

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

**NOUVEAU**

**Praxbind<sup>®</sup>**  
idarucizumab

L'agent de  
réversion spécifique  
de Pradaxa<sup>®</sup>

2,5 g/50 mL - Solution injectable / pour perfusion

**Vers plus de maîtrise**



Praxbind<sup>®</sup> est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés<sup>(1)</sup>.



Non remboursé et non agréé aux collectivités à ce jour. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée le 06/11/2015. Réservé à l'usage hospitalier

Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou scannez les codes ci-contre.

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

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

 **Boehringer  
Ingelheim**