

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LA FEMME: UN PROBLÈME UNIQUE EN SON GENRE

Maladie cardiovasculaire et insuffisance cardiaque chez la femme: un monde de différence **p.2**

Avoir le cœur brisé: le syndrome de Takotsubo **p.4**

La cardiomyopathie péripartum **p.12**

Médication en insuffisance cardiaque chez la femme enceinte ou qui allaite **p.16**

La cardio-oncologie: au-delà du traitement de chimiothérapie en cancer du sein **p.24**

Spectre de la maladie cardiovasculaire et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP):
différence entre les genres? Mythes ou réalité? **p.30**

Ménopause, déséquilibre hormonal et dysfonction diastolique **p.36**



MALADIE CARDIOVASCULAIRE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LA FEMME : UN MONDE DE DIFFÉRENCE

La maladie cardiovasculaire représente la première cause de mortalité prématurée chez la femme aux États-Unis et au Canada^{1,2}. Au cours des dernières années, beaucoup d'emphase a été mise sur la sensibilisation, le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires mais beaucoup reste à faire, surtout auprès des femmes. Les dernières statistiques canadiennes le démontrent clairement²:



**Toutes les
20 minutes
une femme meurt
de maladie cardiaque**

Les signes précoces de l'infarctus peuvent être manqués chez

78 % des femmes

Les femmes sont 5X plus
susceptibles de mourir d'une maladie
cardiovasculaire que du cancer du sein

2/3 des études cliniques

en maladie cardiovasculaire
se concentrent exclusivement
sur les hommes

Comparativement aux hommes, les femmes
sont plus à risque de mourir ou d'expérimenter
un deuxième infarctus dans les

6 mois d'un événement cardiaque

La maladie cardiaque, qui tend à décliner chez les hommes, est en effet en progression chez les femmes et ce, tout comme l'insuffisance cardiaque qui en résulte le plus souvent. Actuellement aux États-Unis, environ 6.5 millions d'adultes sont affectés par l'insuffisance cardiaque parmi lesquels on retrouve 3.6 millions de femmes¹. On recense environ 505 000 nouveaux cas d'insuffisance cardiaque chez les femmes à chaque année et la prévalence globale d'IC continue à augmenter autant chez les hommes et les femmes.

Des différences reliées au sexe existent réellement, que ce soit au niveau des facteurs de risque, du type d'insuffisance cardiaque, du traitement ou du pronostic. Un numéro spécial complet publié dans le *Heart Failure Clinics* s'est justement penché sur le sujet de l'insuffisance cardiaque chez les femmes et sur leurs caractéristiques particulières. Le ChroniCoeur est donc bel et bien un journal de son temps !

J'aimerais remercier sincèrement toutes les auteures de ce numéro spécial du ChroniCoeur, entièrement écrit par des femmes et dédié à la santé des femmes ! Nous invitons fortement nos collègues masculins à le lire avec intérêt, car l'avancement des connaissances dans ce domaine passe par la sensibilisation de tous les médecins et autres travailleurs de la santé, des chercheurs, du public et des organismes gouvernementaux.

Bonne lecture !

Marie-Claude Parent
M.D., M. Sc., FRCPC
Institut de Cardiologie de Montréal

Références

- 1 Benjamin, E.J., Virani, S.S., Callaway, C.W. et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137: e67-e492.
- 2 <https://www.heartandstroke.ca/what-we-do/media-centre/news-releases/2018-heart-report-news-release>.
- 3 Heart Failure in Women. *Heart Failure Clinics*. January 2019. Volume 15, Issue 1.



MESSAGE DU PRÉSIDENT

Notre rédactrice D^{re} Marie-Claude Parent et son équipe nous offrent, encore une fois, une parution exceptionnelle du ChroniCœur, consacrée cette fois à la santé des femmes. Rappelons que les particularités liées au diagnostic, à la prise en charge et au suivi des cardiopathies et de l'insuffisance cardiaque chez la femme demeurent toujours un enjeu réel. Les auteures, toutes des femmes, ont rédigé ce numéro, avec l'objectif de mettre cette problématique à l'avant-plan puisque le nombre de femmes souffrant d'insuffisance cardiaque ne cesse de croître.

Mai, mois de la sensibilisation à l'insuffisance cardiaque

Le printemps arrive enfin, et la SQIC réitère son action de sensibilisation à l'insuffisance cardiaque. Comme chaque année au mois de mai, nous lancerons une campagne d'information, et cette fois-ci, elle prendra une dimension nationale. La SQIC et ses membres ont été des chefs de file pour initier des activités de sensibilisation à l'insuffisance cardiaque, et nous sommes fiers d'avoir inspiré d'autres organisations à le faire. Cette année, la Société canadienne d'insuffisance cardiaque a sollicité la SQIC et d'autres organisations, notamment la Fondation des Maladies du Cœur et de l'AVC, le Conseil canadien des infirmières en nursing cardiovasculaire et la Fondation *HeartLife*, à s'unir pour contribuer à une campagne de sensibilisation nationale qui se tiendra la semaine du 6 au 12 mai 2019.

L'insuffisance cardiaque gagne du terrain. Selon notre réalité locale, nos ressources, nous devons plus que jamais nous engager à initier des activités afin de faire connaître l'insuffisance cardiaque, que ce soit auprès des patients, de leurs proches ou du grand public. Vous recevrez sous peu dans vos cliniques des documents d'information pour vous aider dans vos activités de sensibilisation.

Vision C+

Les efforts soutenus de notre équipe clinique, administrative et informatique a permis à notre réseau Vision C+ de se développer encore davantage. De nouvelles cliniques d'insuffisance cardiaque utilisent maintenant Vision C+ au Québec et aussi au Nouveau-Brunswick. Cette expansion démontre encore la qualité exceptionnelle de notre réseau qui fait la force de notre organisation.

À marquer dans votre agenda !

Dans une perspective de formation continue, de partage de connaissances et de réseautage, le comité scientifique de la SQIC est à planifier notre 16^e symposium qui se tiendra cette année à Québec du 3 au 5 octobre 2019.

La SQIC collabore aussi avec d'autres sociétés savantes et vous invite à participer aux événements scientifiques suivants :

- *Heart Failure Update*, à Montréal les 10 et 11 mai 2019
- Journées francophones de l'insuffisance cardiaque à Rennes, en France les 19 et 20 septembre 2019

Sur ces bonnes nouvelles, je vous souhaite bonne lecture de votre ChroniCœur.

François Tournoux

M.D., Président de la Société québécoise d'insuffisance cardiaque - Centre hospitalier de l'Université de Montréal



16^e Symposium SQIC

3 au 5 octobre 2019, Ville de Québec

→ Inscription au www.sqic.org



AVOIR LE CŒUR BRISÉ: LE SYNDROME DE TAKOTSUBO

Marie-Claude Parent
M.D., M. Sc., FRCPC
Institut de Cardiologie
de Montréal

Le syndrome de Takotsubo (STT) appelé aussi « cardiomyopathie de stress », « syndrome du cœur brisé » ou *broken heart syndrome* en anglais, est une forme unique de dysfonction ventriculaire gauche aiguë survenant généralement suite à un événement stressant, d'ordre émotionnel ou physique.

Cette entité se retrouve de façon très prédominante chez les femmes, particulièrement après la ménopause. Le terme Takotsubo en japonais signifie « trappe à pieuvre » en lien avec la forme que prend le ventricule gauche (VG) en télésystole.

Le STT a été décrit pour la première fois en 1990 au Japon par Sato et al. lors de la publication d'une série de 5 cas¹. Le tout premier cas de cette série était celui d'une femme de 64 ans, s'étant présentée avec une douleur thoracique et des modifications typiques à l'ECG suggérant un infarctus aigu du myocarde.

Toutefois, les coronaires étaient normales et l'on notait cette apparence inhabituelle du VG avec ballonnisation apicale à la ventriculographie. Après deux semaines, les anomalies de la contractilité étaient disparues. Par la suite, le STT a été décrit de plus en plus au Japon et l'on croyait initialement que ce syndrome affectait seulement les gens de descendance asiatique.

Finalement, les premiers cas chez des caucasiens ont été publiés en France et aux États-Unis vers la fin des années 1990^{2,3}. Le STT est devenu ensuite une entité reconnue mondialement avec, en 2005, la publication

d'un article dans le New England Journal of Medicine par Wittstein et al⁴. Toutefois, le STT demeure encore de nos jours un syndrome mystérieux, souvent mal diagnostiqué et dont l'impact est souvent sous-estimé⁵.

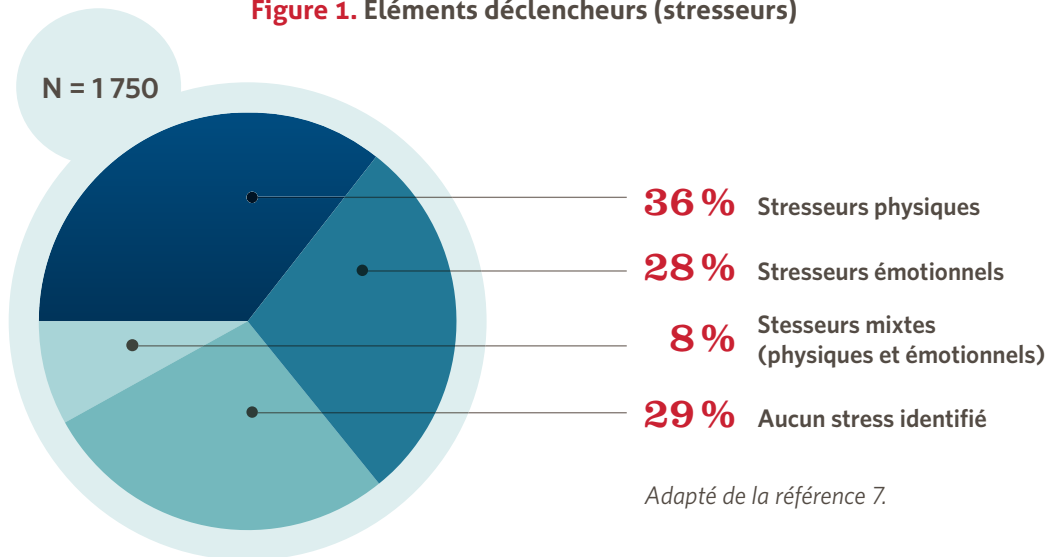
Épidémiologie et présentation clinique

La présentation clinique du STT est généralement similaire à celle d'un infarctus aigu du myocarde, associant douleur thoracique et dyspnée. Un STT sera ultimement diagnostiqué chez 1 à 3% des patients (et jusqu'à 6% des femmes) se présentant à l'urgence avec un tableau évocateur d'infarctus aigu du myocarde. Certains patients peuvent aussi se présenter initialement avec des symptômes en lien avec des complications du STT comme de l'insuffisance cardiaque, un AVC embolique, un choc cardiogénique, des arythmies et même un arrêt cardiaque.

Environ 90% des patients avec STT sont des femmes avec un âge moyen de 67 à 70 ans. Le STT est décrit plus rarement chez l'homme et peut aussi survenir chez l'enfant. Le taux de récurrence est estimé à 1.8%/patient-année⁶.

On retrouvera chez une majorité de patients, un événement déclencheur précédant l'apparition du STT. Une multitude de stressseurs physiques et émotionnels ont été décrits dans la littérature. Toutefois, chez près de 30% des patients, aucun facteur déclenchant particulier ne sera retrouvé à l'histoire⁷. Le STT a est relié non seulement à des événements négatifs (*broken heart syndrome*), mais également, quoique plus rarement, à des émotions de joie intense (*happy heart syndrome*)⁸. Dans le registre InterTAK comprenant 1 750 patients avec STT, il y avait 485 patients avec un STT relié à un événement émotif (28%) et parmi ce groupe, 20 patients (4.1%) avaient développé un STT suite à une émotion positive⁸.

Figure 1. Éléments déclencheurs (stressseurs)



Adapté de la référence 7.



ECG d'une patiente de 70 ans admise avec douleur thoracique aiguë ayant débutée suite à une dispute avec un membre de sa famille

Tableau 1. Exemples d'éléments déclencheurs

Exemples de stressseurs émotionnels

- Colère intense, chicane
- Accident (ski, auto, avion) ou chute
- Apprendre une mauvaise nouvelle
- Mortalité ou maladie grave d'un proche, d'un ami ou d'un animal de compagnie
- Présentation orale
- Cambriolage, incendie ou inondation dans la maison
- Stress intense, attaque de panique
- Catastrophe naturelle (ex : tremblement de terre)
- Déménagement dans une nouvelle résidence
- Problèmes financiers ou légaux
- Perte d'emploi
- Agression physique
- *Happy Heart Syndrome* : fête surprise, devenir grand-mère, célébrer un mariage, gagner un prix à la loto...

Exemples de stressseurs physiques

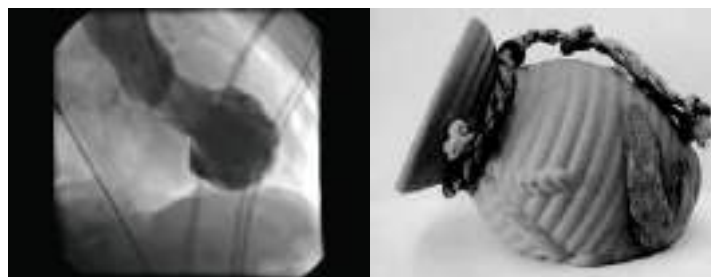
- Chirurgie non cardiaque ou procédure (cholécystectomie, bronchoscopie, hystérectomie...)
- Maladie sévère (crise d'asthme, exacerbation MPOC, trauma, infection, hémorragie sous-arachnoïdienne, AVC, cancer, thyrotoxicose, colite pseudomembraneuse...)
- Douleur sévère (embolie pulmonaire, colique néphrétique, fracture)
- Réaction médicamenteuse
- Anesthésie générale
- Tentative de suicide
- Sevrage aux opiacés, drogues, alcool...
- Échographie à la dobutamine
- Réaction allergique sévère

Critères diagnostiques et variantes du STT

Étant donné sa similitude avec l'infarctus aigu, la coronarographie combinée avec une ventriculographie demeure le « gold standard » pour exclure ou confirmer un diagnostic de STT.



Coronarographie de la patiente avec l'ECG ci-haut ne démontrant pas de maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) significative



Ventriculographie d'aspect typique dans le STT rappelant le « piège à pieuvre »

Il existe cependant plusieurs variantes du STT visibles à la ventriculographie et à l'échographie cardiaque. La forme classique ou typique, avec atteinte apicale se retrouve chez 82 % des patients⁷, l'atteinte midventriculaire isolée chez 14 %, l'atteinte basale chez 2 % et l'atteinte focale, souvent en latéral, chez 2 % des patients⁷. Contrairement à l'atteinte dite classique, les patients avec atteinte atypique sont souvent un peu plus jeunes et présentent plus souvent une comorbidité neurologique. Toutefois, malgré un âge plus jeune, une FEVG plus haute et une valeur de BNP plus basse dans les formes atypiques, le taux de complications sérieuses (arythmies létales, choc cardiogénique ou mortalité) est similaire à la forme classique⁹. L'atteinte du ventricule droit est aussi fréquente et retrouvée chez environ le tiers des cas⁶. Une atteinte isolée de l'apex du VD a aussi été rapportée¹⁰. D'autres formes ont aussi été décrites: la forme globale, une entité moins reconnue en raison des autres diagnostics différentiels possibles (ex : cardiomyopathie rythmique ou toxique) et plus récemment, une 5^e variante de STT, avec akinésie de l'apex et de la base et hyperdynamisme de la portion moyenne¹¹.

Tableau 2. Variantes retrouvées dans le syndrome de Takotsubo (STT)

- 
- Atteinte apicale**
- Forme classique ou typique du SST (82 % des cas).
 - Hypokinésie / akinésie des segments moyens et de l'apex du VG avec ballonnisation apicale en systole.
 - Souvent hyperdynamisme des segments de la base pouvant même causer une obstruction dynamique de la voie de chasse VG.
 - FEVG plus basse que les formes atypique.
- Atteinte midventriculaire**
- La plus fréquente des formes dites « atypiques » (14 %).
 - Hypokinésie / akinésie des segments moyens du VG sans atteinte apicale.
 - Retrouvée plus fréquemment chez les *happy heart syndrome*.
- Atteinte basale**
- Plus rare (2 %).
 - Hypokinésie / akinésie de la base du VG seulement.
 - Forme appelée aussi « Takotsubo inversé ».
- Atteinte localisée**
- Entité la plus rare et la plus bénigne des formes de SST.
 - Touche le plus fréquemment le segment antérolatéral du VG.
 - Plus difficile à différencier d'un SCA ou d'une myocardite (utilité de l'IRM cardiaque).

Les critères diagnostiques révisés de Mayo Clinic, publiés en 2008, sont les plus connus¹² mais ne font pas l'unanimité. Plusieurs autres groupes ont aussi publié des critères diagnostiques légèrement différents, et actuellement, il n'y a pas de consensus dans la littérature.

Tableau 3. Critères diagnostiques révisés de Mayo Clinic⁸

- 1** Hypokinésie, akinésie ou dyskinésie transitoire des segments moyens VG, avec ou sans atteinte apicale. L'anomalie de la contractilité présente doit s'étendre au-delà d'un simple territoire coronarien. Un stress émotionnel ou physique est souvent présent.
- 2** Absence maladie coronarienne obstructive ou absence angiographique de plaque rupturée.
- 3** Anomalies électrocardiographiques nouvelles (élévation ST et/ou inversion onde T) ou élévation modeste troponines.
- 4** Absence de phéochromocytome ou myocardite.

De nouveaux critères diagnostiques basés sur l'état actuel des connaissances de ce syndrome, ont été publiés en juin 2018 dans un consensus d'experts internationaux : *InterTAK Diagnostic Criteria*⁶.

Tableau 4.
International Takotsubo Diagnostic Criteria
(InterTAK Diagnostic Criteria)⁶

- 1** Dysfonction VG transitoire^a (hypokinésie, akinésie ou dyskinésie) avec présence d'une ballonnisation apicale ou d'une anomalie régionale de la contractilité (ARC) midventriculaire, basale ou focale. Le ventricule droit peut être atteint. L'ARC s'étend habituellement au-delà d'un simple territoire coronarien ; rarement, certains cas peuvent être limités à un territoire coronarien défini (STT focal).
- 2** Un élément déclencheur comme un stress émotionnel, physique ou une combinaison des deux peut précéder le STT mais ceci n'est pas obligatoire.
- 3** Une atteinte neurologique (hémorragie sous-arachnoïdienne, AVC, ICT ou convulsions) et le phéochromocytome peuvent servir d'éléments déclencheurs dans le STT.
- 4** Présence d'anomalies nouvelles à l'ECG (Élévation du segment ST, dépression du segment ST, inversion des ondes T, allongement du QTc) ; toutefois, dans certains cas, il n'y a pas de changements à l'ECG.
- 5** Élévation des biomarqueurs cardiaques (troponines et CK) de façon modérée dans la plupart des cas ; Élévation significative du BNP (*brain natriuretic peptide*) est fréquente.
- 6** Une maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) significative sous-jacente est possible avec le STT
- 7** Pas d'évidence de myocardite infectieuse^b
- 8** Les femmes ménopausées sont le plus souvent touchées

a. Les anomalies de la contractilité peuvent demeurer présentes pour une longue période de temps ou parfois, la documentation d'une récupération est impossible (ex : si décès).

b. Une IRM cardiaque est recommandée pour exclure la myocardite et confirmer le STT.

Ces nouveaux critères comportent des changements importants. Par exemple, il est souligné que le phéochromocytome, une tumeur neuroendocrine pouvant mener à une tempête catécholaminergique, ne peut être différencié du STT et peut être en fait responsable de l'apparition de ce dernier. Il ne représente donc plus un critère d'exclusion.

La présence d'une MCAS concomitante est fréquente et se retrouve chez 10 à 29% des patients avec STT et ne constituerait pas un critère d'exclusion. Dans ce cas, les anomalies de la contractilité doivent toutefois s'étendre au-delà du territoire coronarien attendu. De plus, le STT peut aussi coexister avec un syndrome coronarien aigu (SCA) et il a été rapporté que le SCA lui-même peut déclencher un STT¹³.

Finalement, il y a aussi des cas rapportés dans lesquels l'anomalie de la contractilité respecte la distribution d'une coronaire, particulièrement dans le type « STT focal ». Il devient alors difficile de faire la différence entre un SCA, un STT et une myocardite. L'IRM cardiaque peut alors aider à démontrer la présence d'un œdème seul, sans rehaussement tardif au gadolinium, dans le STT¹⁴.

Un outil diagnostique pour aider les cliniciens à évaluer la probabilité d'un STT et pour le distinguer d'un SCA a aussi été développé récemment : le *InterTAK Diagnostic Score*¹⁵.

Pathophysiologie du STT et facteurs prédisposants

La pathophysiologie exacte du STT demeure encore incertaine mais une stimulation exagérée du système sympathique semble jouer un rôle central. Un stressor émotionnel ou physique va donc déclencher une libération excessive de catécholamines. Dans l'étude de Wittstein et al., on retrouvait des taux de catécholamines (épinéphrine, norépinéphrine et dopamine) 10 - 20 fois plus élevés que la normale, mais également 2 à 3 fois plus élevés comparativement à une cohorte similaire de patients avec infarctus du myocarde Killip III⁴.

L'hypothèse catécholaminergique est supportée aussi par plusieurs séries de cas décrivant l'apparition d'une dysfonction VG transitoire suite à l'administration d'agonistes sympathiques¹⁶. Cette poussée de catécholamines entraînerait une toxicité directe sur le myocarde, une réponse spastique des vaisseaux et de la microcirculation coronarienne, une élévation de la post-charge et de l'ischémie cardiaque avec stunning subséquent du VG. L'atteinte apicale prédominante serait reliée au fait que la densité des récepteurs bêta-adrénergiques est plus importante à ce niveau^{17,18}.

Les estrogènes semblent jouer également un rôle dans la pathophysiologie du STT. En effet, les estrogènes exercent un effet sympatholytique et influencent l'expression des récepteurs bêta-adrénergiques dans le myocarde et les vaisseaux. Cet effet disparaît après la ménopause et ceci pourrait expliquer la prédominance du STT chez les femmes post-ménopausée¹².

Il y a toutefois plusieurs autres facteurs impliqués dans l'apparition du STT car les événements stressants et les émotions intenses sont inévitables en général. Par exemple, l'existence d'une prédisposition génétique a été soulevée avec la description du STT chez des membres d'une même famille⁶. De plus, la présence de désordres neuropsychiatriques (anciens, aigus ou chroniques) comme la dépression et les troubles anxieux est beaucoup plus importante chez les patients affectés d'un STT ce qui suggère une susceptibilité accrue dans cette population⁷. L'interaction cardio-cérébrale constitue potentiellement un élément clé dans l'apparition du STT. En effet, des différences anatomiques substantielles ont été observées au niveau du système limbique des patients avec STT comparativement aux sujets sains, plus particulièrement au niveau de l'insula, de l'amygdale, du gyrus cingulaire et de l'hippocampe, des structures impliquées notamment dans le contrôle des émotions et du stress, de l'agressivité, de la peur et du système nerveux autonome¹⁹.

Finalement, Il existe aussi potentiellement un rôle de la chronobiologie, avec une variation dans l'apparition du STT selon le cycle circadien, le jour de la semaine (plus de STT décrit les lundis!) et les saisons^{6,20}.

Complications et pronostic

Bien que le STT soit une condition réversible, une instabilité hémodynamique ou électrique lors de la phase aiguë peut entraîner des complications sérieuses (besoin d'amines, choc cardiogénique, ventilation invasive et non invasive, réanimation et décès) chez près de 20% des patients⁷. Le taux de mortalité à un mois se situe entre 5% et 7%, similaire à celui d'un infarctus myocarde²¹. Les patients devraient donc être observés à l'hôpital sous moniteur comme la plupart des patients avec infarctus pour une durée variable selon l'évolution et la présence de facteurs de mauvais pronostic^{22,23}.

Les paramètres associés à une moins bonne évolution dans la phase initiale sont : un événement déclenchant en lien avec un stress physique, une élévation des troponines >10 fois au-delà la limite supérieure et une FEVG <45%. De plus, les hommes avec STT ont un risque de 2 à 3 fois plus élevé d'événements cardiaques et cérébrovasculaires majeurs (MACCE)¹⁵. La présence d'un intervalle QTc prolongé à l'ECG est aussi associée à un risque accru de complications majeures (intubation, vasopresseurs, arythmies ventriculaires et décès).

Tableau 5.
Complications aiguës associées au STT

FRÉQUENTES

- IC aiguë	12 % à 45 %
- Obstruction voie de chasse VG	10 % à 25 %
- Insuffisance mitrale	14 % à 25 %
- Choc cardiogénique	6 % à 20 %

MODÉRÉES

- FA	5 % à 15 %
- Thrombus VG	2 % à 8 %
- Arrêt cardiorespiratoire	4 % à 6 %
- Bloc AV	5 %

RARES

- Tachyarythmies	2 % à 5 %
- Bradyarythmies	2 % à 5 %
- Torsades de pointes	2 % à 5 %
- Mort	1 % à 5 % ad 7 %
- TV / FV	3 %
- Rupture ou CIV	< 1 %

La très grande majorité des patients vont récupérer et normaliser leur fonction VG sur une période variant de quelques jours à quelques semaines (le plus souvent, entre 4 à 8 semaines). Une récurrence du STT peut aussi survenir chez environ 5 % des cas¹⁵.

Le devenir à long terme de ces patients demeure toutefois préoccupant avec un risque de mortalité aussi élevé comparativement à une cohorte similaire de patients avec SCA²⁴. Le pronostic à long terme du STT variera beaucoup selon l'événement stresser initial. S'il s'agit d'un stress émotionnel, le devenir sera meilleur avec un taux de mortalité à 5 ans de 9 %, comparativement à 30 % pour un stress physique et 15 % s'il n'y a pas de cause mise en évidence²⁴.

Traitement

Il n'y a pas de recommandations claires pour la prise en charge du STT. Si le patient est stable, un traitement standard d'insuffisance cardiaque avec un bêta-bloqueur, un IECA ou ARA et un diurétique au besoin, est de mise. Il faut aussi s'assurer que le tableau clinique ne suggère pas un phéochromocytome.

Pour les patients avec hypotension et choc cardiogénique, l'utilisation de catécholamines (épinéphrine, norépinéphrine, dobutamine, isoprotérénol) est à éviter en raison de la physiopathologie du STT et d'un risque accru de mortalité à 20 %. Si un inotrope est nécessaire, le levosimendan, un sensibilisateur calcique, serait une alternative potentiellement sécuritaire¹⁵. L'utilisation de la milrinone n'est pas recommandée par le consensus international d'experts mais son mécanisme d'action (inhibition de la phosphodiesterase type 3 favorisant un influx de calcium intracellulaire) semble plus acceptable²².

En présence d'hypotension, il faut toujours rechercher la présence d'une obstruction dynamique de la chambre de chasse du VG (CCVG) pouvant s'accompagner d'une régurgitation mitrale en lien avec un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale. L'administration prudente de volume combinée avec un bêta-bloqueur à courte action peut alors aider à réduire le gradient dynamique (comme avec la cardiomyopathie hypertrophique). La phényléphrine peut être ajoutée, au besoin, si l'hypotension persiste, car il s'agit d'un agent alpha-1 sélectif au niveau des vaisseaux donc, théoriquement, une molécule plus adéquate mais elle ne demeure pas sans risque (possibilité de vasospasme au niveau des vaisseaux coronariens). Les bêta-bloqueurs doivent être utilisés avec prudence et sont parfois contre-indiqués si la FEVG est très basse, en présence d'hypoperfusion, de bradycardie ou d'IC sévère. L'ivabradine, un inhibiteur du courant If, pourrait s'avérer utile dans certains cas¹⁵.

En cas de signes de bas débit évolutifs et choc cardiogénique, un support mécanique à court-terme doit être envisagé (ECMO, Impella[®], TandemHeart[®]) s'il n'y a pas de contre-indication, en *bridge to recovery*¹⁶. Finalement, une anticoagulation pour prévenir la formation de thrombus est aussi à considérer pour les patients avec atteinte apicale étendue et/ou en présence d'une dysfonction systolique sévère^{15,25}.

Quant au traitement à long terme, il est intéressant de noter que seule l'utilisation des IECA ou ARA est associée avec une meilleure survie à 1 an⁷. Aucun impact sur la mortalité n'a été mis en évidence avec les bêta-bloqueurs et ces derniers ne diminuent pas non plus le risque de récurrence du STT, suggérant ainsi le rôle potentiel d'autres récepteurs, comme les alpha-récepteurs (prévalent dans la microcirculation coronarienne)¹⁵.

Conclusion

Au cours des dernières années, les connaissances et la compréhension du STT se sont beaucoup développées, particulièrement grâce à l'effort colossal de collaboration entre différents pays. Il est maintenant démontré que le STT est une condition très hétérogène, avec une morbidité et une mortalité similaire au SCA. Il reste cependant beaucoup de questions entourant ce syndrome mystérieux : Pourquoi les femmes sont-elles plus touchées ? Quel traitement pourrait améliorer le devenir des patients et prévenir la récurrence ? Quel est le rôle exact de l'interaction cœur-cerveau, des hormones et du système endocrinien, et de la génétique ? Il reste encore beaucoup de travail à faire ! ❤️

Références

1. Sato H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm In: Kodama K, Haze K., Hori M., eds. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co; 1990. p56-64; (Article in Japanese)
2. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. Heart 1997;78:509-511. [PMC free article] [PubMed]
3. Sharkey SW, Shear W, Hodges M, Herzog CA. Reversible myocardial contraction abnormalities in patients with an acute noncardiac illness. Chest 1998;114:98-105. [PubMed]
4. Wittstein IS, Thieman DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med. 2005 Feb 10; 352(6):539-48.
5. Templin C, Napp LC, Ghadri JR. Takotsubo Syndrome: Underdiagnosed, Underestimated, but Understood? J Am Coll Cardiol. 2016 Apr 26; 67(16):1937-40.
6. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur Heart J. 2018 Jun 7;39(22):2032-2046.
7. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015 Sep 3;373(10):929-38.
8. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. InterTAK Co-investigators. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. Eur Heart J. 2016 Oct 1;37(37):2823-2829.
9. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. JAMA Cardiol. 2016 Jun 1;1(3):335-40.
10. Stahl BE, Ruschitzka F, Enseleit F. Isolated right ventricular ballooning syndrome: a new variant of transient cardiomyopathy. Eur Heart J 2011;32:1821.
11. Bridgman PG, Chan CW. The fifth takotsubo variant. Echocardiography. 2017 Jan;34(1):122-123.
12. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Review Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2008 Mar; 155(3):408-17.
13. Y-Hassan S. Takotsubo syndrome triggered by acute coronary syndrome in a cohort of 20 patients: an often missed diagnosis. Int J Cardiol Res 2015;02:28-33.
14. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, Kobayashi Y. Prevalence and clinical features of focal takotsubo cardiomyopathy. Circ J 2016;80:1824-1829.
15. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. Eur Heart J. 2018 Jun 7;39(22):2047-2062.
16. Kato K, Lyon A, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. Heart 2017; 103:1461-1469.
17. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy - a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:22-9.
18. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. et al. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. Nat. Rev. Cardiol. 2015;12:387-397.
19. Hiestand T, Hänggi J, Klein C et al. Takotsubo Syndrome Associated With Structural Brain Alterations of the Limbic System. J Am Coll Cardiol 2018;71:809-811.
20. Manfredini R, Citro R, Previtali M et al. Takotsubo Italian Network investigators. Monday preference in onset of takotsubo cardiomyopathy. Am J Emerg Med. 2010 Jul;28(6):715-9.
21. Sharkey SW, Maron BJ. Survival After Takotsubo, Revisited. J Am Coll Cardiol. 2018 Aug 21;72(8):883-884.
22. Rodríguez M, Rzechorzek W, Herzog E, Lüscher TF. Misconceptions and Facts about Takotsubo Syndrome. Am J Med. 2018 Aug 2 [Epub ahead of print].
23. Lyon AR, Bossone E, Schneider B et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016; 18:8-27.
24. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2018 Aug 21;72(8):874-882.
25. Abanador-Kamper N, Kamper L, Wolfertz J et al. Temporarily increased stroke rate after Takotsubo syndrome: need for an anticoagulation? BMC Cardiovasc Disord. 2018 Jun 15;18(1):117

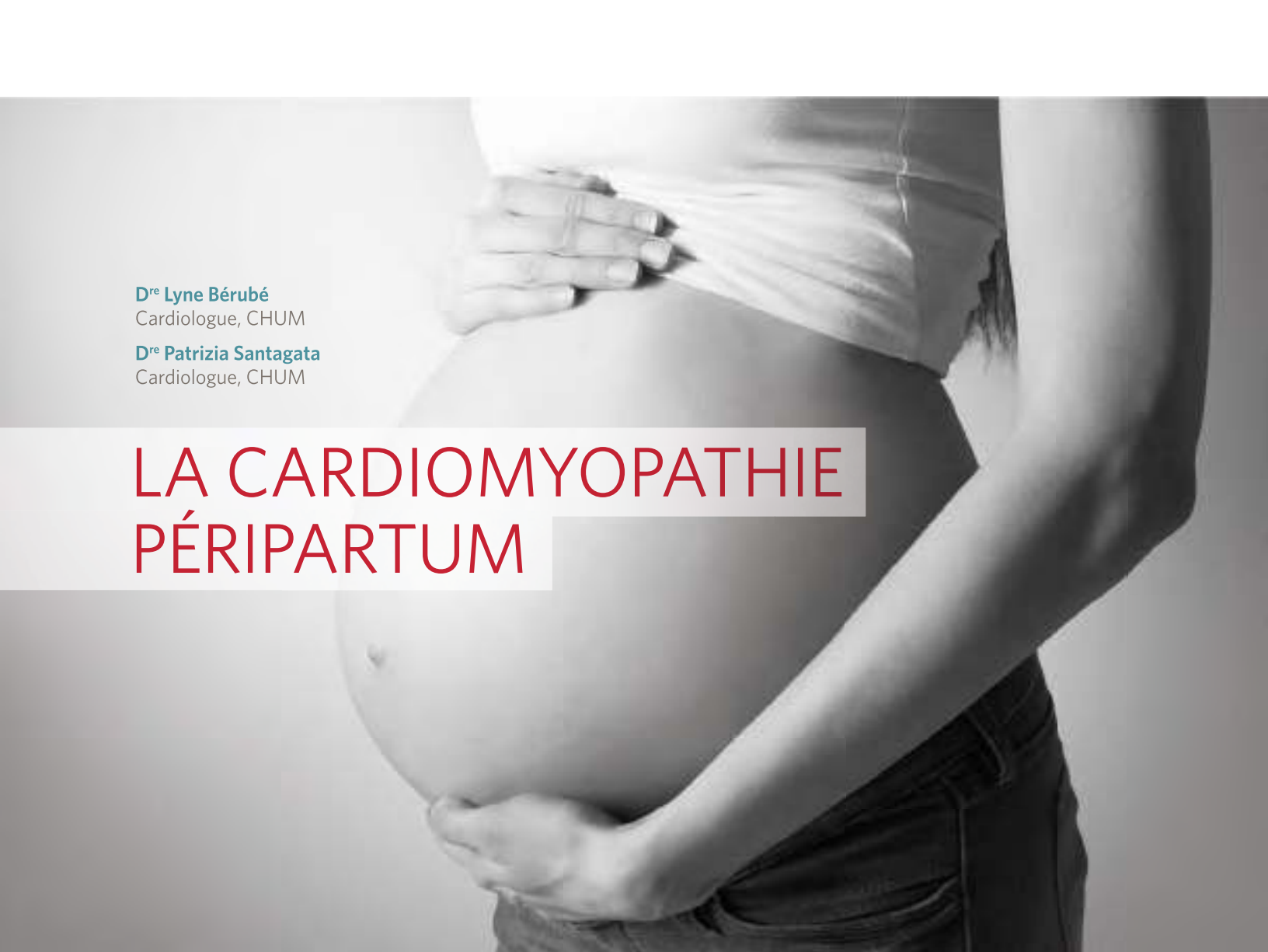


Changer la pratique de la médecine

Chez Novartis, nous exploitons la puissance de l'innovation scientifique pour résoudre certains des problèmes de santé les plus complexes de la société. Nos chercheurs travaillent à repousser les limites de la science, à élargir notre compréhension des maladies et à développer de nouveaux produits dans les domaines où les besoins médicaux sont insatisfaits. Nous sommes passionnés par la découverte de nouvelles façons d'améliorer et de prolonger la vie des patients.

 NOVARTIS

NOVARTIS



D^{re} Lyne Bérubé
Cardiologue, CHUM

D^{re} Patrizia Santagata
Cardiologue, CHUM

LA CARDIOMYOPATHIE PÉRIPARTUM

La cardiomyopathie péripartum (CMPP) est une cause rare d'insuffisance cardiaque qui touche les femmes en fin de grossesse ou en post-partum¹. Cet article discutera des étiologies, des manifestations cliniques, du diagnostic ainsi que du pronostic de la CMPP. Le traitement pharmacologique sera abordé de façon plus détaillée dans un article séparé.

Comment définir la CMPP ?

De nombreuses définitions ont été utilisées au cours des années. La définition la plus couramment utilisée est celle définie par le *Working Group on Peripartum Cardiology* de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) en 2010. Cette définition plus élargie visait à éviter le sous-diagnostic de la CMPP et a été incluse dans les *Guidelines on management of cardiovascular disease in pregnancy* de l'ESC en 2011².

Le 2010 ESC Working Group définit la CMPP comme étant une cardiomyopathie idiopathique comportant les caractéristiques suivantes :

- Apparition d'insuffisance cardiaque en fin de grossesse ou durant les 5 premiers mois post-partum.
- Absence d'autres causes identifiables d'insuffisance cardiaque.
- Dysfonction systolique du ventricule gauche avec une FEVG inférieure à 45 % avec ou sans dilatation ventriculaire gauche.

→ Un registre prospectif international de 411 femmes provenant de 43 pays a démontré que la CMPP affecte toutes les femmes sur tous les continents mais que l'incidence varie selon l'origine ethnique.

Les définitions précédentes excluaient les CMPP qui se présentaient avant le dernier mois de la grossesse. Une étude comparative entre les CMPP se présentant plus tôt en grossesse et celles se présentant durant le dernier mois n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes au niveau de l'âge, de l'origine ethnique, des comorbidités, de la FEVG, de la vitesse et du temps de récupération ainsi que de l'issue maternelle³.

Un registre prospectif international de 411 femmes provenant de 43 pays a démontré que la CMPP affecte toutes les femmes sur tous les continents, mais que l'incidence varie selon l'origine ethnique allant de 1:100 naissance vivante au Zaïre et au Nigéria, à 1:2400 au Canada et 1:20 000 au Japon⁴. Cette grande variabilité d'incidence s'explique en partie par la surestimation du nombre de cas lorsque le diagnostic est posé en utilisant uniquement des critères cliniques.

Quelles sont les hypothèses étiologiques ?

La cause de la CMPP demeure inconnue et serait multifactorielle.

Une hypothèse serait une anomalie au niveau de l'angiogénèse⁵. Les souris qui n'ont pas de PGC-1alpha, le régulateur de facteurs stimulant l'angiogénèse tel le VEGF, développent une CMPP sévère.

Un défaut de régulation de la prolactine est aussi évoqué dans la pathogénèse de la CMPP. La réduction d'une enzyme (STAT3) entraîne une augmentation du clivage par la cathepsine D en une forme anti-angiogénique et pro-apoptotique de la prolactine (Fragment 16 kDa)⁶.

Certaines cytokines inflammatoires sont présentes avec des niveaux plus élevés chez les patientes avec CMPP soit le facteur de nécrose TNF-alpha et l'interleukine-6 comparative-ment aux contrôles⁷. Un lien avec la myocardite est possible, mais incertain⁸.

Il a été suggéré qu'une réponse maternelle anormale aux antigènes fœtaux puisse mener à une CMPP mais les données sont insuffisantes pour établir ce lien de cause à effet.

Une prédisposition génétique familiale a été observée et des études ont rapporté une moins bonne récupération chez les patientes avec histoire de cardiomyopathie familiale⁹.

Quels sont les facteurs de risque pour la CMPP ?

Même si l'étiologie est incertaine, les facteurs de risques suivants sont associés à la CMPP :

- Âge maternel de plus de 30 ans
- Descendance africaine
- Grossesse avec plusieurs fœtus
- Histoire de pré-éclampsie, éclampsie ou HTA post-partum
- Abus de cocaïne
- Thérapie tocolytique à long terme (plus de 4 semaines) avec des bêta-agonistes

Certaines études sur la CMPP excluent les patientes avec pré-éclampsie afin d'éviter une mauvaise classification des patientes mais l'incidence élevée de pré-éclampsie chez les patientes avec CMPP laisse suggérer une pathophysiologie commune¹⁰.

Aux États-Unis, les patientes afro-américaines ont une prévalence plus élevée et une atteinte plus sévère que les patientes caucasiennes¹¹.

Quelles sont les manifestations cliniques ?

La CMPP est rarement vue avant 36 semaines de grossesse et se manifeste la plupart du temps durant le premier mois post-partum.

Les patientes enceintes et qui ont une cardiomyopathie sous-jacente (ischémique, valvulaire ou dysfonction VG) peuvent avoir des manifestations plus précoces en raison des variations hémodynamiques de la grossesse.

La présentation clinique est variable d'une patiente à l'autre et est similaire à celles se manifestant lors d'une cardiomyopathie avec dysfonction ventriculaire gauche.

→ Le diagnostic est parfois retardé car certains symptômes peuvent être observés lors d'une grossesse normale.

Les patientes se plaignent surtout de dyspnée et aussi de toux, orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne, œdème périphérique et hémoptysie. Le diagnostic est parfois retardé car certains symptômes peuvent être observés lors d'une grossesse normale.

Des signes et symptômes d'embolie périphérique ou pulmonaire peuvent être présents et des taux variables de thromboembolie ont été décrits¹². Les patientes avec CMPP et FEVG inférieure à 35 % sont à risque de développer un thrombus ventriculaire gauche.

Comment se fait le diagnostic ?

Tel que décrit précédemment, le diagnostic est basé sur 3 critères cliniques; l'apparition d'insuffisance cardiaque vers la fin de la grossesse ou durant les 5 premiers mois post-partum, l'absence d'autres causes identifiables d'insuffisance cardiaque et la dysfonction ventriculaire gauche avec FEVG inférieure à 45 %.

Quelques points sont importants à souligner afin d'établir un diagnostic approprié :

- Toutes les patientes devraient avoir un ECG et une échographie cardiaque transthoracique.
- Les trouvaillies à l'ECG sont non spécifiques mais peuvent être utiles pour éliminer d'autres pathologies telles l'infarctus et l'embolie pulmonaire.
- Le dosage du BNP, la radiographie pulmonaire, la résonance magnétique cardiaque, le cathétérisme cardiaque ainsi que la biopsie myocardique peuvent être utiles chez certaines patientes.
- Les patientes avec CMPP ont un dosage de BNP et NT-proBNP plus élevé que les patientes enceintes sans cardiopathie.
- Les cultures virales ou bactériennes ne sont pas indiquées car les résultats sont non-spécifiques.
- L'échographie démontre une atteinte globale de la contractilité régionale avec une FEVG habituellement inférieure à 45 %².

Quels sont les principes de traitement ?

Le traitement médical est similaire à celui pour les autres types d'insuffisance cardiaque et doit se poursuivre au long cours. Le traitement médicamenteux de la CMPP sera discuté lors d'un article séparé.

Les indications de mise en place d'un défibrillateur n'ont pas été clairement établies¹. Comme entre 20 et 60 % des femmes ont une récupération complète de la FEVG entre 6 mois post-partum et 5 ans, la décision de procéder à l'implantation devrait se faire après au moins 3 mois et possiblement 6 mois des premières manifestations.

Il n'y a pas de consensus sur l'indication d'anticoaguler ces patientes à moins qu'il n'y ait d'autres facteurs de risque thromboembolique. Une exception est faite pour les patientes recevant de la bromocriptine chez qui le risque thromboembolique est augmenté¹³.

La thérapie immunosuppressive et l'administration de globulines ne sont pas recommandées.

La décision du mode d'accouchement ainsi que le temps idéal devraient se faire de concert avec l'équipe multidisciplinaire qui prend en charge ces patientes (cardiologie, obstétrique, anesthésie et néonatalogie).

Pour l'allaitement, il existe une discordance sur les recommandations. La *European Society of Cardiology Working Group* de 2010 ne recommande pas l'allaitement en raison des effets potentiels des sous-fragments de prolactine. D'autres experts sont d'avis que l'allaitement ne devrait pas être découragé tant que la médication pour l'insuffisance cardiaque le permette.

Quel est le pronostic ?

Le taux de mortalité pour la CMPP est d'environ 10 % sur 2 ans¹⁴. Des taux de transplantation cardiaque de moins de 1 à 2 % par année ont été rapportés.

Les facteurs de risque de mauvais pronostic sont les suivants :

- Mauvaise classe fonctionnelle NYHA
- FEVG inférieure à 25 %
- Race noire
- Pauvreté
- Multiparité
- Âge de plus de 30 ans

La CMPP est associée à un risque significatif de comorbidités dont l'atteinte cérébrale.

La normalisation partielle ou complète de la FEVG est fréquente chez les patientes et semble plus fréquente qu'avec les autres types de cardiomyopathie. La majorité de la récupération de la FEVG se produit dans les 6 premiers mois du diagnostic.

Des facteurs de risque suggérant une dysfonction ventriculaire gauche persistante ont été décrits comme :

- FEVG inférieure à 30 %
- Fractional shortening de moins de 20 % et dimension télé-diastolique du VG de plus de 6 cm
- Troponines T élevées
- Race noire
- Diagnostic durant la grossesse

Les patientes devraient recevoir un counseling au sujet du désir de grossesse futur. Il est suggéré que les patientes avec une dysfonction VG persistante (FEVG inférieure à 50 %) ou une FEVG inférieure à 25 % au moment du diagnostic évitent une nouvelle grossesse en raison du risque de progression de l'insuffisance cardiaque ou de décès¹.

En conclusion...

La CMPP est une cause rare d'insuffisance cardiaque chez la femme enceinte qui peut apparaître en fin de grossesse ou durant les 5 premiers mois post-partum. Son étiologie est incertaine mais des facteurs de risque ont été identifiés tels que l'âge maternel de plus de 30 ans, la descendance africaine, les grossesses gémellaires, une histoire de pré-éclampsie, éclampsie ou HTA, l'abus de cocaïne et la thérapie tocolytique.

Le diagnostic, les manifestations cliniques ainsi que le traitement s'apparentent à ceux de toute autre cause d'insuffisance cardiaque chronique ayant même des taux de récupération complète plus élevés que celle-ci, cependant un faible pourcentage de patientes aura un mauvais pronostic avec persistance d'une fonction ventriculaire gauche diminuée, besoin de transplantation cardiaque ou décès.

Un counseling prénatal pour de futures grossesses est conseillé où le danger de récurrence ou progression de l'insuffisance cardiaque doivent être pris en considération. ❤️

Références

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 :767.
2. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 :3147.
3. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy : clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111 :2050.
4. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) : EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017; 19 :1131.
4. Patten IS, Rana S, Shahuk S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012; 485 :333.
5. Halkein J, Tabruyn SP, Ricken-Hoch M et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013 : 123 :2143.
6. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, et al. Peripartum cardiomyopathy : analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 :701.
7. Rizeq MN, Rickenbacher PR, Fowler MB, Billingham ME. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74 :474.
8. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121 :2169.
9. Bello N, Rendon IS, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy : a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 :1715.
10. Irizarry OC, Levine LD, Lewey J, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Between African American and Non-African American Women. *JAMA Cardiol* 2017; 2 :1256.
11. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy : inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; 27 :441.
12. Fett JD. Caution in the use of bromocriptine in peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 :2083.
13. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy : clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111 :2050.

Alessandra Sortini
Pharm. D., M. Sc., BCPS
Pharmacienne, CHUM

La cardiomyopathie péripartum (CMPP) est définie comme l'insuffisance cardiaque se développant chez la femme enceinte en fin de grossesse et jusqu'à cinq mois en post-partum¹. Il s'agit en effet d'une pathologie rare, mais ayant un impact important sur la santé maternelle et foetale.

MÉDICATION EN INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE OU QUI ALLAITE

Cet article discutera principalement du traitement chronique de la CMPP. Ce dernier comporte plusieurs défis de taille. En effet, de nombreux changements physiologiques ont lieu lors de la grossesse. De plus, du point de vue médicamenteux, il est important d'être à l'affût du potentiel tératogène ou délétère des médicaments utilisés, ainsi que de leur compatibilité avec l'allaitement. Finalement, l'acceptation de la prise de la médication par la mère peut également être problématique.



Les changements physiologiques chez la femme enceinte

Plusieurs changements physiologiques se produisent lors d'une grossesse. Ces derniers peuvent affecter la pharmacocinétique des médicaments, dont plusieurs utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il est toutefois difficile de quantifier véritablement l'effet de ses changements sur la médication, puisque plusieurs de ces modifications peuvent altérer la pharmacocinétique dans des directions opposées (ex: diminution de la liaison plasmatique, mais augmentation de l'élimination). Lorsque possible, le suivi à l'aide du dosage des concentrations peut être fait afin d'évaluer l'effet thérapeutique et/ou toxique². Un bref résumé des principaux changements est ici présenté. Le tableau 1 (page 18) est une synthèse des modifications pharmacocinétiques discutées ci-bas.

1 L'absorption

L'absorption des médicaments peut être modifiée en raison principalement d'une diminution de la motilité du tractus gastro-intestinal. Ceci mènerait à un retard dans l'absorption de la médication, en même temps qu'à une augmentation du temps d'exposition des médicaments à la muqueuse gastro-intestinale. Il peut donc y avoir une modification des concentrations sanguines maximales. Un pic d'action retardé peut aussi être noté. Ce changement physiologique serait en lien avec la hausse des taux de progestérone se produisant tout au long de la grossesse^{2,3}.

2 Le débit cardiaque

Le débit cardiaque de la femme enceinte augmente jusqu'à près de 50 % en fin de grossesse³ causant une augmentation de la perfusion de plusieurs organes, incluant le tractus gastro-intestinal, le foie et les reins. Ceci peut influencer autant l'absorption que le métabolisme et l'élimination des médicaments^{2,3}.

3 Le volume de distribution

Le volume circulant ainsi que la masse adipeuse de la femme enceinte augmentent durant la grossesse. Ceci accroît le volume de distribution des médicaments autant hydrosolubles que liposolubles. Il peut en résulter une diminution des concentrations plasmatiques. Il est à noter que certains médicaments peuvent s'accumuler dans les graisses, principalement lorsqu'ils sont utilisés sur une plus longue période de temps^{2,3}.

4 Les protéines plasmatiques

Plusieurs médicaments sont liés aux protéines plasmatiques, dont l'albumine. Cette dernière diminue, et ce, dès le deuxième trimestre. Il est donc possible de noter une augmentation de la fraction libre, et donc active, de diverses molécules. Certaines substances produites durant la grossesse peuvent aussi mener à un déplacement des médicaments liés aux protéines plasmatiques^{2,3}.

5 Le métabolisme hépatique

Certains cytochromes responsables du métabolisme de plusieurs médicaments voient leur activité augmentée ou diminuée durant la grossesse.

■ CYP 3A4

Le cytochrome 3A4 est une voie métabolique fortement utilisée par les médicaments. Une augmentation de son activité a été notée chez les femmes enceintes^{2,3}.

■ CYP 2D6

Il est bien connu que le cytochrome 2D6 ne se comporte pas de la même façon chez tous; il existe un polymorphisme génétique pour cet enzyme. En grossesse, l'activité du CYP 2D6 est augmentée chez la plupart des femmes, sauf chez celles qui sont des métaboliseurs lents, où l'activité de l'enzyme se voit diminuée. Cette modification est principalement vue au troisième trimestre^{2,3}.

■ CYP 1A2

Tout au long de la grossesse, on remarque une diminution de l'activité du CYP 1A2, et ce, jusqu'à près de 60 %^{2,3}.

■ CYP 2C19

Tout comme pour le CYP 2D6, il est connu qu'un polymorphisme génétique affecte le CYP 2C19. En grossesse, l'activité enzymatique de cette enzyme se trouve toutefois diminuée, et ce, chez toutes les femmes enceintes. Ceci semble se produire principalement aux deuxième et troisième trimestres².



6 L'élimination rénale

Une augmentation de la clairance à la créatinine est notée jusqu'à la 34^e semaine de grossesse. Ceci peut mener à une plus grande élimination de plusieurs médicaments. Il est important de noter qu'après la 34^e semaine, une diminution graduelle du taux de filtration glomérulaire est observée et que dès la dernière semaine de grossesse, la clairance de la créatinine est la même qu'après l'accouchement^{2,3}.

7 Transport au niveau du placenta

Certains médicaments diffusent passivement à travers le placenta. Ce sont habituellement des molécules dont le poids moléculaire est petit, qui ne sont pas liées aux protéines et qui sont liposolubles. Il existe toutefois des protéines d'efflux au niveau placentaire permettant de limiter la quantité de substances en contact avec le fœtus. Les deux transporteurs d'efflux les plus connus sont la glycoprotéine P (PgP) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)^{2,3}.

TABLEAU 1. CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Paramètres pharmacocinétiques	Modifications chez la femme enceinte	Exemples de Rx d'IC pouvant être affectés
Absorption	Ralentissement tractus gastro-intestinal	Tous Rx PO
Débit cardiaque	↑ ad 50 % en fin de grossesse	Tous Rx
Volume de distribution	↑ volume circulant et ↑ masse adipeuse	Rx hydrosolubles et liposolubles
Métabolisme		
A) CYP 3A4	↑ activité	Bisoprolol
B) CYP 2D6	↑ activité sauf chez métabolisateurs lents (↓ activité)	Metoprolol, Carvedilol
C) CYP1A2	↓ activité (ad 60 %)	-
D) CYP2C19	↓ activité	Carvedilol
Liaison protéines plasmatiques	↓ albumine dès le 2 ^e trimestre, production de substances pouvant déplacer les Rx sur les protéines	Digoxine
Fonction rénale	↑ CI créatinine ad 34 semaines puis ↓ ad valeur du post-partum en fin de grossesse	Digoxine
Placenta	Diffusion passive des Rx. Protéines d'efflux limitant l'exposition fœtale	-

Adapté du livre *Grossesse et Allaitement*²

Les principes de traitement

Le traitement chronique de la CMPP repose sur les mêmes principes que chez tout autre patiente non enceinte atteinte d'insuffisance cardiaque. En effet, la réduction de la pré-charge et de la post-charge est toujours visée¹. Le schéma pour le choix des molécules utilisées respectent donc les lignes directrices des grandes sociétés de cardiologie pour l'insuffisance cardiaque. Il faut par contre s'assurer que les molécules choisies soient sécuritaires en grossesse ou durant l'allaitement. L'évaluation globale des risques vs bénéfices du traitement doit aussi être prise en compte. Le risque de ne pas traiter adéquatement la maladie doit aussi être évalué.

Selon le trimestre, le profil d'innocuité des médicaments peut varier. Si une patiente connue pour souffrir d'insuffisance cardiaque et recevant un traitement en ce sens désire avoir une grossesse, il est important de préparer un plan de traitement en conséquence.

Lors de l'allaitement, le choix des molécules peut différer de celui pendant la grossesse. Il est donc important de connaître le souhait de la patiente en regard à son désir d'allaitement maternel.

La durée de traitement de la CMPP n'a pas été clairement élucidée. Une résolution de la condition cardiaque est observée chez un bon nombre de patientes. Il est avancé que le maintien des thérapies pour au moins 12 mois serait à privilégier⁴. Un protocole de diminution graduelle du traitement est proposé par la Société Européenne de Cardiologie chez les patientes ayant vu leur fonction cardiaque récupérée complètement⁴ [Tableau 2]. Si la fonction cardiaque ne s'améliore pas, la poursuite à long terme du traitement est recommandée.



→ **Il faut s'assurer que les molécules choisies soient sécuritaires en grossesse ou durant l'allaitement**

TABLEAU 2. PRINCIPES DE TRAITEMENT

TEMPS - suite à la récupération de la fonction cardiaque post-accouchement

Classe	0 - 6 mois	6 - 12 mois	> 12 mois	> 18 mois
BB	Poursuivre	Poursuivre	Poursuivre	Cesser
IECA/ARA	Poursuivre	Poursuivre	Cesser	
ARM	Poursuivre	Cesser		
Diurétiques	Poursuivre en fonction des symptômes			

Adapté de *Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives*⁴.

BB = bêta-bloqueur

IECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ARA = antagoniste des récepteurs à l'angiotensine

ARM = antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes

Les mesures non pharmacologiques en grossesse

Le respect d'une limite liquidienne et sodée est un des points importants chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Chez la femme enceinte, il est également possible d'utiliser cette stratégie non pharmacologique^{1,5}.

Les médicaments d'insuffisance cardiaque en grossesse et en allaitement

1 Bêta-bloqueurs

L'utilisation des bêta-bloqueurs est possible à tous les trimestres. Au premier trimestre, une possibilité d'augmentation de malformations congénitales a été soulevée. Ceci n'a pas été confirmé par d'autres études^{2,6,7}. Les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques sont toutefois associés à un risque de retard de croissance intra-utérin. Cet effet serait vu lorsqu'utilisé au deuxième et troisième trimestre². Le mécanisme proposé serait relié à la diminution du débit cardiaque. En effet, cette diminution mènerait à une diminution de la circulation utéro-placentaire⁷. Il est aussi recommandé de favoriser les bêta-bloqueurs sélectifs pour les récepteurs β_1 ^{8,9}. Après la naissance, il est important de surveiller les nouveaux-nés pendant 24 à 48 heures pour des effets résiduels de blocage des récepteurs adrénergiques, soit la bradycardie, l'hypoglycémie et l'hypotension^{2,7}.

Parmi les bêta-bloqueurs pouvant être utilisés en insuffisance cardiaque, le métoprolol serait le choix à envisager, étant celui avec le plus de données disponibles¹⁰. Le bisoprolol et le carvedilol pourraient être utilisés dans cet ordre comme alternative au métoprolol s'il n'est pas possible d'utiliser ce dernier¹⁰. Il est toutefois important d'aviser la patiente des risques associés et des données limitées avec ces molécules.

Le métoprolol est le médicament à favoriser durant l'allaitement parmi les trois choix de bêta-bloqueurs, puisque l'expérience est plus grande avec celui-ci et qu'aucun effet néfaste n'a été rapporté chez les bébés^{2,10}. Il est important de surveiller la fréquence cardiaque et la tension artérielle chez un nouveau-né allaité dont la mère utilise un bêta-bloqueur^{10,11}.

2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Selon les lignes directrices de l'insuffisance cardiaque, les IECA font partie de la pierre angulaire du traitement⁹. Chez la femme enceinte, il n'est toutefois pas possible de les utiliser. En effet, les IECA ont clairement été associés à des malformations et des effets délétères lorsque pris au 2^e et 3^e trimestres. Chez le fœtus, ceux-ci incluent de l'insuffisance rénale jusqu'à l'anurie, des hypoplasies des os du crâne, de l'oligo-hydramnios ou anamnios, des retards de croissances intra-utérins ainsi que des décès fœtaux^{2,10,11}. Ceci serait directement dû à la diminution de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone. Selon une revue systématique, des complications chez le fœtus de mères utilisant des IECA durant leur grossesse seraient survenues dans près de 48 % des cas⁷. Le risque de malformation lors d'une exposition au premier trimestre ne semble toutefois pas être augmenté^{10,12}. Les IECA sont donc considérés comme étant tératogènes et sont par conséquent contre-indiqués durant la grossesse. Cependant, il peut être raisonnable, dans certains cas, si la patiente utilise déjà cette classe de médicament, de maintenir le traitement jusqu'à la confirmation de la grossesse².

Certains IECA ont été utilisés sans problème lors de l'allaitement et sont donc considérés comme étant compatibles. Il s'agit de l'énalapril, du quinapril, du captopril et du bénazépril. Ces molécules sont donc à privilégier. Il n'est cependant pas recommandé de les utiliser chez des patientes ayant un bébé prématuré ou souffrant d'insuffisance rénale^{2,10}.

3 Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)

Bien que moins de données soient disponibles sur l'utilisation des ARA que des IECA en grossesse, les données disponibles relatent les mêmes effets sur le fœtus². Selon une revue systématique, des complications chez le fœtus de mères utilisant des ARA durant leur grossesse seraient survenues dans près de 87 % des cas⁷. Comme dans le cas des IECA, les ARA sont aussi considérés tératogènes et donc contre-indiqués en grossesse. Cependant, il peut être raisonnable, dans certains cas, de maintenir le traitement jusqu'à la confirmation de la grossesse, si cette patiente utilise déjà la médication au préalable^{2,10}.

Il n'y a aucune donnée disponible sur les ARA lors de l'allaitement^{2,11}.

→ **Le furosémide est la molécule avec le plus de données chez l'humain parmi les trois diurétiques de l'anse. Aucune anomalie spécifique n'est rapportée avec celui-ci.**

4 Antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM)

L'utilisation de la spironolactone n'est pas recommandée chez la femme enceinte. En effet, lorsque donnée chez des rates enceintes, la spironolactone peut mener à une féminisation des fœtus masculins. Ceci ne semble pas se refléter chez l'humain; très peu de données sont cependant disponibles^{2,10,11}. L'effet sur les organes génitaux masculins serait relié à l'effet antagoniste des récepteurs androgéniques par la spironolactone. Le 1er trimestre serait la période critique^{2,13}. Il y a peu de données sur l'utilisation de l'éplérénone¹¹.

L'expérience clinique de l'utilisation de la spironolactone durant l'allaitement démontre que cette molécule peut être utilisée sans problème. Aucun effet de la prise de ce médicament n'a été observé chez les bébés. Une surveillance des électrolytes et de la diurèse pourrait toutefois être envisagée chez le nouveau-né^{2,10}. Aucune donnée n'est cependant disponible avec l'éplérénone¹¹.

5 Diurétiques

Les diurétiques sont utilisés pour le maintien de l'euvolémie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Il en est de même chez la femme enceinte. La diminution du volume circulant menant théoriquement à une diminution de la perfusion utéro-placentaire demeure une appréhension face à l'utilisation des diurétiques en grossesse^{2,8}. Cependant, selon les données actuelles, aucun effet néfaste sur la croissance fœtale ne semble avoir été rapporté¹⁴. L'utilisation de la dose minimale efficace devrait être favorisée.

Diurétiques thiazidiques et ses semblables

Selon les données retrouvées dans la littérature, les diurétiques thiazidiques ne sont pas tératogènes. Il est à noter qu'aucune donnée n'a été retrouvée spécifiquement pour le métolazone. Une des craintes associée avec l'utilisation des thiazidiques en grossesse est relié avec le développement d'hyperglycémie chez la mère^{2,10,11}. Une surveillance est donc de mise. De plus, chez les nouveaux-nés exposés près du terme de la grossesse aux diurétiques thiazidiques, des thrombocytopénies, des hypoglycémies ainsi que des déséquilibres électrolytiques ont été notés. Un contrôle de ces paramètres devraient être fait à la naissance².

Le seul diurétique thiazidique avec des données sur l'utilisation en allaitement est l'hydrochlorothiazide. Il peut être utilisé chez les femmes qui allaitent^{10,11}. Cependant, il peut être associé en théorie à une diminution de la production de lait².

Diurétiques de l'anse

Le furosémide est la molécule avec le plus de données chez l'humain parmi les trois diurétiques de l'anse. Très peu de données sont disponibles avec le bumétanide et l'acide éthacrinique. Aucune anomalie spécifique n'est rapportée avec le furosémide. Il peut être utilisé pour le soulagement de l'œdème chez les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque. Une augmentation de la diurèse et des troubles électrolytiques ont été remarqués chez les nouveaux-nés des mères utilisant le furosémide. Une surveillance est donc suggérée^{2,7,10}.

Le furosémide est le seul diurétique de l'anse avec des données en allaitement. Les nouveaux-nés ne présenteraient pas d'effet préjudiciable lorsque leur mère utilisait le furosémide. Cette molécule peut donc être utilisée de façon sécuritaire lors de l'allaitement².

→ Chez les femmes souffrant de CMPP, les résultats d'études sont prometteurs sur l'utilisation de la bromocriptine, un agoniste dopaminergique.

6 Nitrates

Bien que peu de données sont disponibles sur l'utilisation des nitrates durant la grossesse, celles disponibles se font toutefois rassurantes^{15,16}. La combinaison hydralazine et nitrate est considérée comme étant l'alternative à utiliser en CMPP en remplacement des IECA/ARA^{8,16}. Par contre, aucune donnée sur l'utilisation des nitrates en allaitement n'est disponible¹¹.

7 Hydralazine

Les données recueillies sur l'hydralazine sont rassurantes quant au risque de malformation fœtale^{2,11}. De rares cas de thrombocytopenie chez le nouveau-né ont été recensés avec l'utilisation de l'hydralazine en fin de grossesse. Une surveillance pourrait être requise. Tel que mentionné précédemment, la combinaison hydralazine et nitrate est considérée comme étant l'alternative à utiliser en CMPP en remplacement des IECA/ARA^{8,16}. L'hydralazine est considéré comme étant compatible avec l'allaitement¹¹.

8 Inhibiteur de la néprilysine/antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARNI)

La combinaison de sacubitril/valsartan est utilisée en deuxième ligne de traitement, en remplacement des IECA ou ARA. Aucune donnée spécifiquement sur ce médicament n'a pu être retrouvée dans la littérature en lien avec la grossesse ou l'allaitement. Cependant, comme l'ARNI contient un ARA, les mêmes recommandations que pour cette classe s'appliquent¹¹.

8 Ivabradine

Les données animales recensées semblent indiquer qu'un risque de malformation est présent chez le fœtus lorsque l'ivabradine est utilisée chez leur mère. Il n'y a que très peu de données disponibles chez la femme enceinte¹¹. Celles-ci semblent rassurantes pour l'instant^{11,17}. Si les bénéfices reliés au traitement sont jugés supérieurs aux risques, l'ivabradine pourrait être utilisée en surveillant la patiente et son fœtus de près¹¹. La Société Européenne de Cardiologie rapporte quant à elle la possibilité d'utiliser l'ivabradine lors de la grossesse¹⁸. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'ivabradine en allaitement¹¹.

9 Digoxine

Chez la femme enceinte, la digoxine est considérée comme étant sécuritaire à tous les trimestres; aucun effet tératogène n'ayant été rapporté avec son utilisation^{7,11,19}. De plus, la digoxine est utilisée pour le traitement des arythmies supraventriculaires fœtales^{11,19}. La digoxine est considérée comme étant compatible avec l'allaitement¹¹.

En résumé

Durant la grossesse, les traitements suivants peuvent être envisagés: bêta-bloqueurs (principalement le métoprolol), la combinaison hydralazine/nitrate, la digoxine, l'ivabradine, les diurétiques de l'anse (furosémide) et thiazidiques. Les traitements suivants ne devraient pas être utilisés: IECA, ARA et ARM.

Durant l'allaitement, les traitements suivants peuvent être envisagés: les bêta-bloqueurs (principalement le métoprolol), les IECA (captopril, enalapril, quinapril, benazépril), les ARM (spironolactone), la digoxine, l'hydralazine, les diurétiques de l'anse (furosémide) et les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide).

La bromocriptine : une nouvelle option thérapeutique

Depuis quelques années, plusieurs études portant sur l'utilisation de la bromocriptine, un agoniste dopaminergique, chez les femmes souffrant de CMPP ont vu le jour. Les résultats sont prometteurs.

Les données démontrent que les femmes souffrant de CMPP semblent avoir un certain fragment de la prolactine en plus grande quantité, soit le 16 kDa prolactine. Ultimement, la surexpression de cette hormone a été soulevée comme pouvant être une étiologie potentielle de la CMPP^{20,21}.

L'utilisation de la bromocriptine durant la grossesse semble sécuritaire pour le fœtus^{11,21}. Par contre, l'utilisation de la bromocriptine mène à un arrêt de la production de lait maternel et limite habituellement l'allaitement^{11,21}.

Les études disponibles semblent montrer une amélioration de la fonction ventriculaire et de meilleurs résultats cliniques avec l'utilisation de la bromocriptine, en plus du traitement usuel chez les femmes en post-partum. Les premières études démontrant des résultats positifs étaient faites principalement chez des femmes africaines et utilisaient des doses de bromocriptine de 2.5 mg po BID x 2 semaines puis 2.5 mg po DIE x 6 semaines²¹. Une étude randomisée a comparé deux schémas d'utilisation de la bromocriptine, soit 2.5 mg po DIE x 1 semaine ou 2.5 mg po BID x 2 semaines suivi de 2.5 mg po DIE x 6 semaines. La comparaison au placebo n'a pas été faite, ayant été jugée non éthique. Cette étude démontre elle aussi des bénéfices au niveau de la récupération de la fonction ventriculaire, tant avec l'utilisation de courte durée que de plus longue durée. De plus, en comparant un sous-groupe de patientes (celles avec une FEVG < 30%) avec des patientes issues d'un registre de femmes ayant souffert de CMPP, certains outcomes cliniques étaient diminués, tels que la greffe cardiaque et l'utilisation de dispositif d'assistance ventriculaire²⁰. Ces dernières données, bien qu'encourageantes, devraient être interprétées avec prudence.

Les lignes directrices canadiennes ne recommandent pas pour l'instant l'utilisation de la bromocriptine⁹. La Société Européenne de Cardiologie, quant à elle, soulève la possibilité de considérer l'utilisation la bromocriptine¹⁸. Une étude canadienne (Bro-HF) est présentement en cours et serait ainsi la première étude nord-américaine sur le sujet.

Conclusion

La cardiomyopathie péripartum est une pathologie rare, complexe et ayant un impact important sur la santé maternelle et fœtale. Son traitement doit suivre les lignes directrices actuelles sur l'insuffisance cardiaque, tout en tenant compte des données disponibles sur les médicaments durant la grossesse et l'allaitement. ❤️

Références

- Moioli M, Manada MV, Bentivoglio G, Ferrero S. Peripartum cardiomyopathy. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281: 183-8.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement. 2e ed. Montreal: éditions du CHU Ste-Justine; 2013.
- Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-Related Pharmacokinetic Changes. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Jul;100(1): 53-62.
- Hilfiker-Kleiner D, Hagikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;36: 1090-7.
- Ruys TPE, Cornette J, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and delivery in cardiac disease. *Journal of Cardiology.* 2013;61: 107-12.
- Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, Addor MC, Barisic I, Cavero-Carbonell C, et al. Beta-Blocker Use in Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Case-Malformed Control Study. *Drug Saf.* 2018;41: 415-27.
- Pieper PG. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12: 718-29.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:3147-97.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular society Guidelines for the management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33: 1342-1433.
- CRAT-Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [En ligne]. Paris (France): Hôpital Armand Trousseau; [Consulté le 7 juin 2018]. Disponible: <http://lecrat.fr/sommaireFR.php>
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation.* 8e ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Hospital for Sick Children. Motherisk [En ligne]. Toronto: Hospital for Sick Children; c1999-2018. Taking angiotensin-converting enzyme inhibitors during pregnancy - Is it safe?. Janvier 2012. [consulté le 18 juin 2018]; [environ 1 écran]. Disponible: http://www.motherisk.org/women/updatesDetail.jsp?content_id=969
- Riester A, Reincke M. Mineralocorticoid receptor antagonists and management of primary aldosteronism in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172: R23-R30
- Hospital for Sick Children. Motherisk [En ligne]. Toronto: Hospital for Sick Children; c1999-2018. Use of diuretics during pregnancy. Janvier 2009. [consulté le 18 juin 2018]; [environ 1 écran]. Disponible: http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=893
- Brown CS, Bertolet BD. Peripartum cardiomyopathy: A comprehensive review. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178(2): 409-14.
- James PR. Cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001; 15(6): 903-11.
- Sağ s, Cođkun H, Baran I, Güllülü S, Aydınlar A. Inappropriate sinus tachycardia-induced cardiomyopathy during pregnancy and successful treatment with ivabradine. *Anatol J Cardiol.* 2016; 16: 212-5.
- Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 1096-1105.
- Laliberte B, Reed BN, Ather A, Devabhakthuni S, Watson K, Lardieri AB, et al. Safe and Effective Use of Pharmacologic and Device Therapy for Peripartum Cardiomyopathy. *Pharmacotherapy.* 2016; 36(9): 955-70.
- Hilfiker-Kleiner D, Hagikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38:2671-79.
- Desplantie O, Tremblay-Gravel M, Avram R, Marquis-Gravel G, Ducharme A, Jolicoeur M. The Medical Treatment of New-Onset Peripartum Cardiomyopathy: A systematic Review of prospective Studies. *Can J Cardiol.* 2015;31: 13421-26.

LA CARDIO-ONCOLOGIE: AU-DELÀ DU TRAITEMENT DE CHIMIOTHÉRAPIE EN CANCER DU SEIN

Nadia Boulé-Laghzali
M.D., résidente VI en cardiologie
Institut de Cardiologie de Montréal
Université de Montréal

En 2018, les maladies cardiovasculaires ainsi que les cancers sont les affections qui tuent encore le plus. De fait, les avancées dans le développement des thérapies anti-cancer font que les individus survivent davantage à leur cancer. Paradoxalement, ces thérapies sont associées à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire significative à long terme. La cardiotoxicité de certaines thérapies peut donc affecter le pronostic au long cours du survivant du cancer¹.



Le cancer du sein demeure la néoplasie la plus prévalente chez la femme. Il constitue la deuxième cause de mortalité par cancer chez celle-ci. En cancer du sein, la cardiotoxicité est attribuée aux thérapies à base d'anthracyclines, d'anticorps monoclonaux, de radiothérapie ou de thérapies combinées et cette dernière peut survenir de façon insidieuse ou tardivement. Il est impératif de pouvoir reconnaître les facteurs de risque impliqués, d'établir le diagnostic et de favoriser la prévention de la cardio-toxicité afin d'améliorer le pronostic de nombreuses patientes.

Cardiotoxicité : définition et controverses !

La plupart des sociétés reconnaissent l'atteinte cardiaque secondaire aux thérapies anti-cancer ou *Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction* (CTRCD) comme une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en association ou non avec le développement de symptômes d'insuffisance cardiaque. Plus précisément, la Société canadienne de cardiologie, en concordance avec les lignes directrices des autres sociétés, suggère une cardiotoxicité lorsque la FEVG diminue de 10 % par rapport au niveau de base pré-traitement et/ou **lorsque la FEVG est inférieure à 53 % de façon répétée dans le temps**².

Néanmoins, il existe une certaine controverse quant à cette définition. Notamment puisqu'elle ne prend pas en considération les autres atteintes causées par les thérapies anti-cancer, soit l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle, l'hypertension pulmonaire, les maladies thromboemboliques, les désordres du péricarde et les arythmies. D'autre part, parce que cette définition écarte la dysfonction diastolique qui peut survenir plus précocement, ou encore une atteinte dite subclinique qui serait détectée par des modalités alternatives à la mesure de la FEVG normalement au centre des définitions^{1,3}.

Cardiotoxicité : agent causal et insulte myocardique

1 Mécanismes de toxicité

Il existe plusieurs modèles de classification de la cardiotoxicité. Celui le plus fréquemment utilisé est basé sur la pathophysiologie de l'insulte myocytaire. La toxicité de type 1 entraîne des dommages irréversibles dont le principal agent causal est la doxorubicine, une anthracycline dont le rôle est reconnu dans le traitement du cancer du sein. La toxicité de type 2, entraîne le plus fréquemment des dommages myocardiques considérés réversibles lors de la cessation de l'agent. L'agent principal est le trastuzumab⁴.

2 Anthracyclines

Les dommages irréversibles de cette thérapie surviennent par les mécanismes de production de radicaux libres, d'apoptose cellulaire et de dysfonction mitochondriale dont l'effet est attribuable à la dose cumulative¹. Dans une revue rétrospective, le diagnostic d'insuffisance cardiaque secondaire à la doxorubicine est de 5 % lorsque la dose cumulative est de 400 mg/m², et 26 % à 550 mg/m². Toutefois, une grande proportion des patients (jusqu'à 30 %) traités à des doses considérées faibles (< 240 mg/m²) avaient une atteinte subclinique et ce, plusieurs années après leur traitement¹. Même à de très faibles doses (100 mg/m²), des études histopathologiques démontrent des changements irréversibles suggérant qu'il n'existe pas de réelle dose sécuritaire lorsqu'il s'agit de la doxorubicine.

Outre la dose cumulative, les autres facteurs de risque de cardiotoxicité aux anthracyclines sont les extrêmes d'âge (< 4 ans et > 65 ans), le sexe féminin, les antécédents cardiovasculaires, l'administration de l'agent par bolus intraveineux, l'administration de doses élevées uniques, l'utilisation de thérapies combinées avec d'autres agents reconnus pouvant causer une cardiotoxicité, une histoire de radiothérapie thoracique, l'élévation des tropoines durant ou après l'administration du traitement et finalement la prédisposition génétique^{1,5}.

3 Présentation clinique

Traditionnellement, la présentation clinique de l'atteinte secondaire aux anthracyclines se divise en atteinte précoce et en atteinte plus chronique ou tardive. Classiquement, les atteintes précoces survenant durant ou rapidement après le début du traitement sont les arythmies (supraventriculaires ou ventriculaires), les blocs atrioventriculaires et le syndrome myopéricarditique. La défaillance cardiaque est l'atteinte jugée tardive ; pouvant survenir jusqu'à des années suivant le traitement. Toutefois, nous retenons que la FEVG peut diminuer précocement. Dans une étude prospective de 2 625 patients (adultes) traités avec anthracyclines, on dénote que le temps médian pour développer une CTRCD était de 3,5 mois et que 98 % des patients ayant ce diagnostic avaient été diagnostiqués dans la première année⁶.

4 Anticorps monoclonaux anti-HER2: Trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui agit contre le récepteur HER2, surexprimé dans 25 % des néoplasies du sein et associé à un potentiel métastatique important. Cet agent est le plus cardiotoxique lorsqu'utilisé en traitement d'association avec les anthracyclines. Les mécanismes par lesquels la toxicité cardiaque se développe sont l'atteinte de l'homéostasie myocytaire sans destruction cellulaire, la réparation des myocytes ainsi que par l'activation des récepteurs β -adrénergiques cardiaques¹. Une des hypothèses soulevée pour expliquer la chute de la FEVG survenant suite à l'insulte de cet agent serait une forme d'hibernation myocardique et/ou de *stunning*⁷. Lorsqu'utilisé seul, la toxicité survient de 1,7 à 4,1 % selon une revue rétrospective récente et jusqu'à 27 % lorsqu'utilisé en thérapie combinée avec une anthracycline¹. Les autres facteurs de risque sont l'âge (> 50 ans), et la maladie cardiovasculaire préexistante.

La cardiotoxicité secondaire au trastuzumab s'installe aussi rapidement que 4 à 8 semaines après le début du traitement. La dysfonction ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et l'augmentation de l'activité sympathique sont tous des effets attribuables à cette classe de chimiothérapie. La plupart du temps, ces effets seront rapidement réversibles, soit en quelques semaines, suivant l'arrêt du traitement¹.

Diagnostic: du stade subclinique à la défaillance cardiaque

A Biomarqueurs

La troponine cardiaque est un excellent marqueur pour le diagnostic et le pronostic. Dans une étude d'anthracyclines en cancer du sein, l'augmentation tardive des troponines corrélait bien avec la dysfonction ventriculaire gauche. Toutefois, contrairement au syndrome coronarien aigu, la cinétique des troponines est méconnue⁸.

L'utilisation des BNP comme marqueur de cardiotoxicité demeure plus controversée que les troponines entre autre parce qu'il est un marqueur à la fois de dysfonction ventriculaire et de dose cumulative d'anthracyclines, il est donc peu spécifique pour la cardiotoxicité⁸.

La myéloperoxidase (MPO) est une enzyme impliquée dans la peroxydation des lipides. Elle est relâchée en période de stress oxydatif tel que lors de l'insulte aux cardiomyocytes induite par les anthracyclines et même le trastuzumab. Toutefois, à ce jour, sa valeur pronostic n'a pas été étudiée. Une étude a démontré que le risque de cardiotoxicité peut atteindre jusqu'à 46.5 % lorsque l'élévation des troponines conjointement à l'augmentation de la MPO est maximal (troponines > 0.121 ng/ml et MPO > 422.6 pmol/L)⁸.

B Imagerie

Échographie cardiaque

L'échographie cardiaque est certainement la méthode la plus utilisée pour évaluer la CTRCD. Les mesures de FEVG utilisées dans la littérature reposent sur les mesures quantitatives de l'échographie 2D, notamment la méthode biplan modifiée (Simpson). Lorsque disponible, la mesure de la FEVG devrait être effectuée par méthode 3D car elle présente la moins grande variabilité temporelle^{1,9}.

Certaines études ont démontré l'apparition très précoce de changements dans la fonction diastolique. Toutefois, la valeur pronostic de ce paramètre demeure incertaine puisque sa capacité à prédire l'apparition de symptômes n'est pas constante⁹.

Global Longitudinal Strain ou GLS

L'utilisation du GLS permet de détecter des changements plus subtils et avec une très bonne reproductibilité. Plus de 15 % de changement de GLS durant le traitement de chimiothérapie est considéré significatif et associé au développement de CTRCD⁸. Le changement précoce de GLS prédit la dysfonction ventriculaire gauche et l'insuffisance cardiaque au suivi à 15 mois.

Résonance magnétique cardiaque (RMC)

Outre le fait que la RMC offre une excellente reproductibilité de la mesure de la FEVG, elle permet aussi d'évaluer l'anatomie et la caractérisation tissulaire. Ainsi, plusieurs études en cours s'intéressent à des marqueurs de détection précoces qui potentiellement auraient une valeur pronostic, tel que la détection d'œdème et de fibrose myocardique. Une autre utilité de la RMC via la caractérisation tissulaire est de distinguer une CTRCD de d'autres entités qui peuvent survenir en contexte oncologique. Par exemple, il est reconnu qu'il existe une association entre le diagnostic d'un cancer et la cardiomyopathie de stress. Bien que son diagnostic repose en partie sur la dysfonction ventriculaire gauche tout comme la CTRCD, son mécanisme pathophysiologique est distinct^{10,11}. Une autre utilisation prometteuse et émergente de la RMC est le strain longitudinal et/ou circonferentiel.

Cardiotoxicité : une fois le diagnostic établi, quoi faire ?


La prise en charge du patient en cardio-oncologie devrait s'effectuer précocement et dans une approche multidisciplinaire (voir le tableau 1 à la page suivante).

Traitements

La dexrazoxane est un chélateur dont l'efficacité à réduire la toxicité cardiaque des anthracyclines a bien été démontrée. Son utilisation est réservée en situation où la dose cumulative d'anthracyclines est élevée¹³.

Dans une étude de 226 patients qui avaient développé une CTRCD suivant un traitement d'anthracyclines et qui recevaient un traitement d'IECA et/ou BB, 11 % ont eu une récupération complète de leur FEVG, 18 % n'ont pas démontré de récupération et les autres ont eu une récupération partielle sur une période de suivi de 5 ans¹³.

Plusieurs petites études randomisées ont étudié le potentiel protecteur des IECA, ARA et BB en prévention primaire. La plupart de ces études ont démontré la prévention de la chute précoce de la FEVG en comparaison au groupe placebo. Toutefois, l'association entre la baisse de la FEVG et le développement de symptômes d'insuffisance cardiaque à long terme n'a pu être établie dans ces études¹³. Finalement, chez les modèles animaux, les statines préviennent la toxicité aux anthracyclines¹³.



→ D'autres entités peuvent survenir en contexte oncologique, par exemple, il est reconnu qu'il existe une association entre le diagnostic d'un cancer et la cardiomyopathie de stress.

TABLEAU 1. PRISE EN CHARGE DU PATIENT EN CARDIO-ONCOLOGIE

<p>Évaluation pré-traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Histoire et examen physique détaillés à la recherche de facteurs de risque de cardiotoxicité. - Facteurs de risque (FR) : <ul style="list-style-type: none"> - ATCD de cardiopathie. - Âge (< 18 ans et > 50-65 ans selon l'agent). - Facteurs de risque de MCAS. - Habitudes de vie: obésité, sédentarité, tabagisme, alcool. - ATCD de prise d'anthracyclines et/ou de radiothérapie thoracique/médiastinale. - Pour tous ou minimalement pour ceux avec FR avant de commencer un traitement anti-cancer : <ul style="list-style-type: none"> - ECG - ETT: mesure de la FEVG avec la meilleure méthode disponible (3D > 2D), mesure du GLS. - Dosage des biomarqueurs: troponines et BNP. - Pour ceux jugés à haut risque de cardiotoxicité : <ul style="list-style-type: none"> - Débuter en même temps que le traitement anti-cancer un traitement cardio-protecteur à base de bêtabloqueurs, d'IECA ou ARA et de statines en prévention primaire.* <p><i>*Recommandé par la Société canadienne de cardiologie (SCC).</i></p>
<p>Évaluation en cours de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ECG, mesure de la FEVG (utiliser la même modalité dans le temps) et GLS sériés. - Fréquence déterminée par le médecin traitant. - Référence vers un cardiologue si trouvaillles diagnostiques de cardiotoxicité ou si zone grise. - Lorsqu'un diagnostic de dysfonction cardiaque est suspecté <ul style="list-style-type: none"> - Cesser l'agent causal. - Éliminer les autres causes de dysfonction ventriculaire. - Répéter l'évaluation diagnostique de façon rapprochée. - Considérer une thérapie anti-cancer alternative. - Lorsqu'un diagnostic de cardiotoxicité est confirmé <ul style="list-style-type: none"> - Débuter un traitement de défaillance cardiaque si FEVG < 40 % en accord avec les recommandations de la SCC. - Pour ceux qui présentent une FEVG entre 40 et 53 %, une thérapie est également recommandée. - Pour ceux qui ne rencontrent pas les critères diagnostics, mais qui présentent des symptômes d'insuffisance cardiaque, la décision revient au médecin traitant. - Reprise de l'agent cardiotoxique <ul style="list-style-type: none"> - Anthracyclines: puisque les dommages sont jugés irréversibles, il n'est pas recommandé de reprendre ce traitement, toutefois il importe d'évaluer le rapport risque/bénéfice tant au niveau cardiovasculaire qu'oncologique. - Trastuzumab: Il n'existe pas de consensus. Certains groupes d'experts suggèrent son arrêt pour 1 cycle et une réévaluation de la fonction cardiaque avant de le réintroduire alors que d'autres suggèrent sa poursuite avec ajout de traitement cardioprotecteur si le risque de cardiotoxicité est bas.
<p>Évaluation post traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ceux à risque élevé ou avec un diagnostic de cardiotoxicité devraient être référés à un centre de cardio-oncologie. - Ceux qui n'ont pas de critères diagnostics au moment de la fin du traitement devraient avoir une évaluation de leur fonction cardiaque au moment de la fin du traitement ainsi qu'une réévaluation ultérieure, au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

Adapté des lignes directrices de la SCC, ASE/EACVI, ESC et ASCO

Le futur

Enfin, il existe une plus grande reconnaissance de la CTRCD dans la communauté médicale et spécifiquement en cardiologie. L'utilisation du GLS de façon routinière dans les centres hospitaliers où un service d'oncologie coexiste a facilité cette compréhension. Toutefois, non seulement l'incidence de la CTRCD demeure significative mais sachant surtout que son impact puisse être irréversible, il devient primordial de dépister les patients à risque précocement avec des outils dont la valeur pronostic est reconnue. À cet effet, plusieurs études randomisées en cours vont certainement contribuer à offrir des réponses dans le domaine de la cardio-oncologie. Les études PREVENT (NCT01988571) et STOP-CA (NCT02943590) s'intéressent au rôle des statines en prévention primaire et l'étude SUCCOUR¹⁶ est la première étude randomisée contrôlée qui s'intéresse à la valeur pronostic du GLS comme marqueur de détection précoce⁹. ❤️

Références

1. Chang, H. M., et al. (2017). "Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1." *J Am Coll Cardiol* **70**(20): 2536-2551.
2. Virani, S. A., et al. (2016). "Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy." *Canadian Journal of Cardiology* **32**(7): 831-841.
3. Chang, H. M., et al. (2017). "Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2." *J Am Coll Cardiol* **70**(20): 2552-2565.
4. Plana, J. C., et al. (2014). "Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." *J Am Soc Echocardiogr* **27**(9): 911-939.
5. Zamorano, J. L., et al. (2016). "[2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines]." *Kardiol Pol* **74**(11): 1193-1233.
6. McGowan, J. V., et al. (2017). "Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity." *Cardiovasc Drugs Ther* **31**(1): 63-75.
7. Henning, R. J. and R. D. Harbison (2017). "Cardio-oncology: cardiovascular complications of cancer therapy." *Future Cardiology* **13**(4): 379-396.
8. Manrique, C. R., et al. (2017). "Diagnostic Strategies for Early Recognition of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction." *Clin Med Insights Cardiol* **11**: 1179546817697983.
9. Liu, J., et al. (2018). "Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy." *JACC Cardiovasc Imaging* **11**(8): 1122-1131.
10. Jeong, D., et al. (2017). "Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Oncology." *Cancer Control* **24**(2): 147-160.
11. Jordan, J. H., et al. (2018). "Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient." *JACC Cardiovasc Imaging* **11**(8): 1150-1172.
12. Armenian, S. H., et al. (2017). "Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." *J Clin Oncol* **35**(8): 893-911.
13. Henriksen, P. A. (2018). "Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention." *Heart* **104**(12): 971-977.
14. Klee, N. S., et al. (2017). "Out of the frying pan and into the fire: damage-associated molecular patterns and cardiovascular toxicity following cancer therapy." *Ther Adv Cardiovasc Dis* **11**(11): 297-317.
15. Zheng, P. P., et al. (2018). "Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights." *Med Res Rev* **38**(1): 325-376.
16. Negishi, T., et al. (2018). "Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial." *JACC Cardiovasc Imaging* **11**(8): 1098-1105.



SPECTRE DE LA MALADIE CARDIOVASCULAIRE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE (ICFEP):

La maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) demeure encore mal étudiée, sous-diagnostiquée et souvent sous-traitée chez la femme^{1,2}.

Depuis 1984, et ce de façon assez frappante, le taux annuel de mortalité cardiovasculaire demeure toujours plus élevé chez la femme comparativement à celui de l'homme¹.

DIFFÉRENCE ENTRE LES GENRES ? MYTHES OU RÉALITÉ ?

Valérie Giguère

IPSSA, Hôpital Général Juif

Marie-Claude Parent

M.D., cardiologue, ICM

Introduction

La présentation clinique de l'angor ou du syndrome coronarien aigu (SCA) chez la femme est aussi souvent différente. On note davantage de symptômes dits « atypiques » tels une fatigue inhabituelle, des nausées ou une douleur à la mâchoire pouvant être accompagnée ou non d'une angine de poitrine³.

Les données du *US National Registry of Myocardial Infarction* indiquent que les femmes se présentent plus fréquemment sans douleur thoracique comparativement aux hommes (42.0% versus 30.7%; $P < 0.001$)⁴. Les femmes sont plus enclines à manifester d'autres symptômes tels une douleur dans le haut du dos, le cou, les bras, une dyspnée, une faiblesse et un sentiment généralisé de panique et de peur. Toutefois, la présentation initiale d'un SCA dépend de plusieurs facteurs, rendant la catégorisation basée seulement selon le sexe, plutôt limitée⁵.

Une publication récente du *Heart and Stroke* rapporte toutefois que les signes et symptômes précurseurs du SCA passent inaperçus chez près de 78% des femmes et ce, même s'ils survenaient à plusieurs reprises sur une période prolongée que moins d'un tiers des femmes avaient reçu les soins habituels dans les délais prescrits⁶. Cette situation semble en partie reliée au fait que les études cliniques en MCAS ont été effectuées majoritairement chez les hommes et que les connaissances actuelles des signes et symptômes, de la pathophysiologie et du pronostic de la MCAS sont donc fortement biaisées. Une autre étude récente a démontré que seulement 22% des médecins généralistes et 42% des cardiologues se sentent extrêmement bien préparés pour évaluer le risque cardiovasculaire chez la femme⁷.

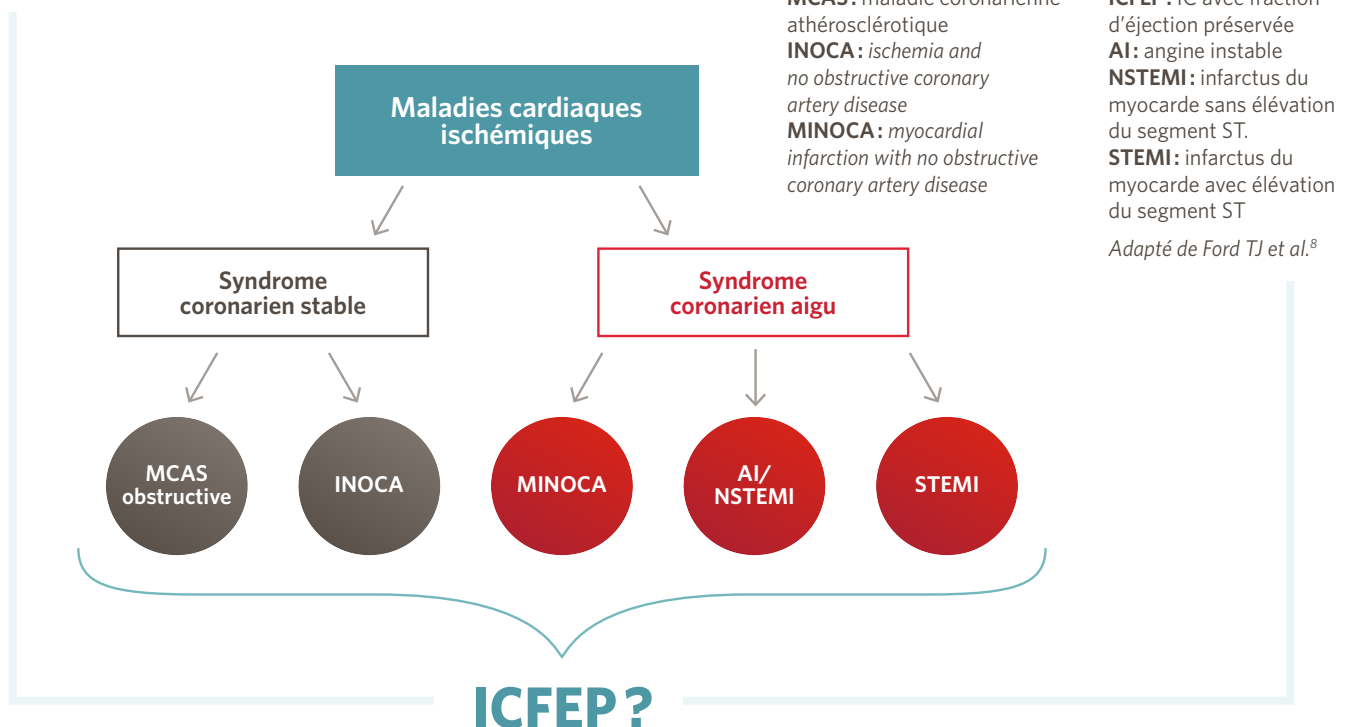
Spectre de la maladie cardiovasculaire et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP)

La maladie cardiovasculaire s'est complexifiée récemment avec la description de différentes entités affectant davantage les femmes que les hommes⁸. On note particulièrement :

- L'ischémie sans maladie coronarienne obstructive (*Ischemia but No Obstructive Coronary Artery disease* ou **INOCA**),
- L'infarctus du myocarde sans maladie coronarienne obstructive (*Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Artery disease* ou **MINOCA**),

Cette différence entre les hommes et les femmes s'accroît encore davantage dans une population avec ICFEP où une majorité de femmes sont touchées, avec une prévalence atteignant parfois un ratio 2:1. Il existerait un lien potentiel entre la présence d'une atteinte microvasculaire coronarienne/INOCA/MINOCA et le développement éventuel d'une ICFEP car ces pathologies partagent plusieurs éléments de causalité.

Figure 1.
Différents types de maladies cardiaques ischémiques



L'ischémie avec maladie coronarienne non obstructive (INOCA)

La présence de signes et symptômes suggérant une maladie cardiaque ischémique avec une coronarographie ne démontrant pas de lésion significative (i.e. lésions < 50 %) ou INOCA est un syndrome de plus en plus décrit dans la littérature et touche environ 3 à 4 millions de personnes dont une plus grande proportion de femmes. Il est associé à des coûts de santé similaires à la MCAS obstructive en raison des multiples investigations et des hospitalisations répétées pour angor ou pour insuffisance cardiaque⁹. Selon le registre WISE, près des deux tiers des femmes ayant subi une coronarographie pour suspicion de maladie coronarienne suite à des symptômes ischémiques avait un diagnostic d'INOCA¹⁰.

L'infarctus du myocarde avec maladie coronarienne non obstructive (MINOCA)

La prévalence de MINOCA, basée sur 27 registres ou études cliniques impliquant 176 502 patients consécutifs avec IM aigus et coronarographie, varierait entre 1% à 14 %, avec une prévalence globale de 6 % (95 % IC, 5 % - 7 %) ¹¹. Ce diagnostic est plus fréquent chez les patients plus jeunes, les femmes et les Africains-Américains. Le profil de risque de ces patients est aussi différent de ceux avec une MCAS obstructive classique. On retrouve moins de dyslipidémie et de diabète dans ce groupe mais davantage d'hypertension artérielle. Les patients avec MINOCA développent aussi moins souvent un tableau d'angine avant leur épisode d'infarctus et la majorité des cas (66 %) auront un NSTEMI à la présentation¹¹.

Dysfonction microvasculaire, INOCA et MINOCA : pronostic

Bien que les patientes avec INOCA ou MINOCA soient souvent rassurées par leur médecin de n'avoir aucune maladie coronarienne significative, leur risque d'événement cardiovasculaire demeure plus élevé au long cours. Dans le registre WISE, l'échantillon de femmes sans maladie coronarienne obstructive avait tout de même un risque intermédiaire de développer des événements cardiovasculaires majeurs (décès, IM non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation pour IC). En effet, ce risque excédait 2.5 %/an à 5 ans et on notait également un taux de réadmission élevé avec de multiples coronarographies pour récurrence des symptômes. À 10 ans, l'infarctus du myocarde ou le décès survenait chez 6.7 % des patientes sans évidence angiographique de MCAS et chez 12,8 % de celles avec une maladie coronarienne obstructive non-significative¹².

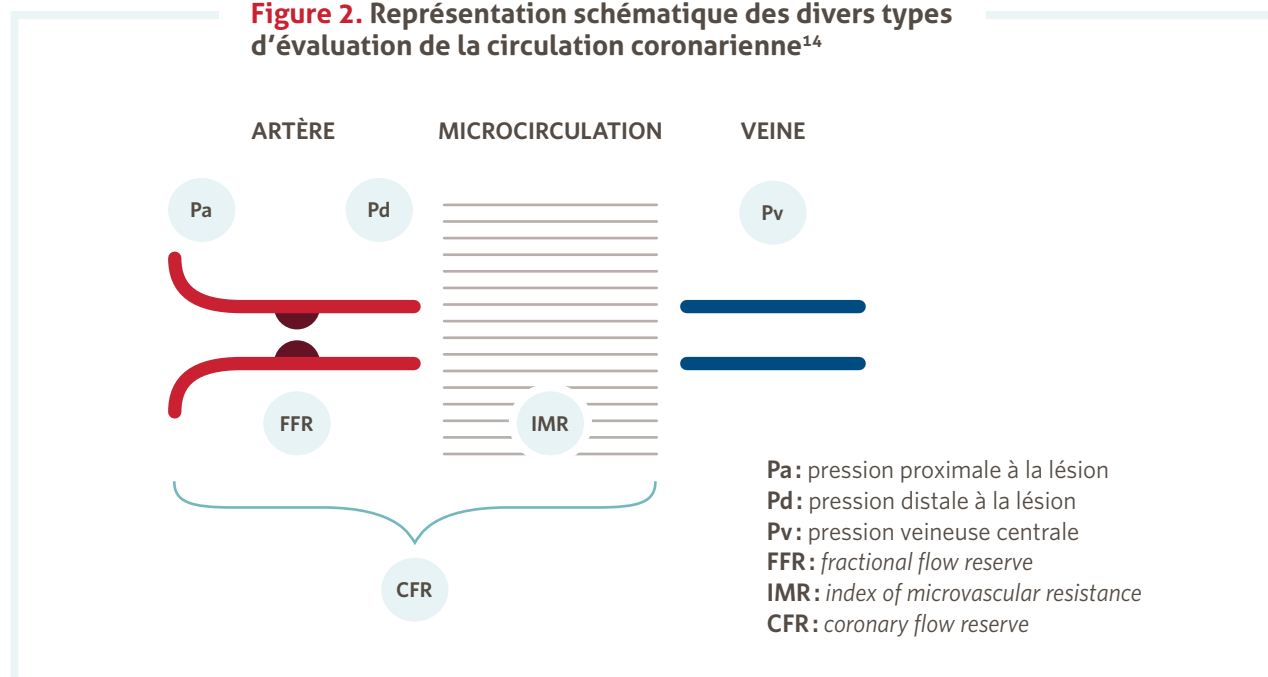
Pathophysiologie

Les facteurs associés à l'INOCA sont souvent multiples. Certains éléments contributifs à l'apparition de symptômes sont plus évidents et doivent être recherchés tels que la présence d'une hypertension artérielle mal contrôlée, une sténose aortique sévère, une anémie importante, une angine vasospastique, certains médicaments ou drogues, une insuffisance cardiaque décompensée, certaines maladies du myocarde (myocardite, cardiomyopathie hypertrophique ou infiltrative) ou la présence d'anomalies coronariennes congénitales (coronaires aberrantes, fistules, anévrysmes) ou d'un pont myocardique par exemple.

En revanche, dans plusieurs situations cliniques, ces facteurs étiologiques sont absents et les mécanismes physiopathologiques de l'INOCA demeurent alors imprécis. Plusieurs autres éléments ont été soulevés dans la littérature comme jouant un rôle clé dans la pathophysiologie de ce syndrome¹³ :

- **Anomalies anatomiques de la circulation coronarienne**
 - Athérosclérose occulte (identifiée par IVUS) ou une MCAS non significative
 - Remodelage microvasculaire (réduction de la lumière des capillaires) et du nombre de capillaires (raréfaction) entraînant une résistance microvasculaire accrue au flot sanguin myocardique
- **Anomalies fonctionnelles de la microvasculature**
 - Dysfonction endothéliale (lorsqu'évaluée de façon invasive, correspond à une diminution du diamètre endoluminal de > 20 % après l'administration intracoronarienne d'acétylcholine)
 - Dysfonction coronarienne microvasculaire (définie comme un index de résistance microcirculatoire (IMR) ≥ 25) ou d'une anomalie de la réserve de flot coronarienne (CFR < 2) lorsque mesuré de façon invasive)
- **Certains facteurs de risque d'athérosclérose** (hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité, syndrome métabolique, diabète, tabagisme) contribuent à l'apparition de dysfonction endothéliale et microvasculaire, au remodelage des microvaisseaux et à l'apparition de fibrose périvasculaire et interstielle
- **Rôle de rigidité artérielle** permettant la transmission de pression plus élevée dans les microvaisseaux

Figure 2. Représentation schématique des divers types d'évaluation de la circulation coronarienne¹⁴



Plusieurs patients avec INOCA n'ont toutefois pas de marqueurs de risque traditionnels de maladie cardiovasculaire. Dans ce groupe, d'autres mécanismes sont probablement impliqués⁸ :

- Facteurs génétiques
- Anomalies neuroendocriniennes (ex : concentration plus élevée d'endothéline, résistance au NO, à l'adénosine et à la prostacycline, rôle des changements hormonaux relié à la ménopause...)
- Anomalies du système nerveux autonome cardiaque
- Présence d'une dysfonction plaquettaire
- Impact de l'âge et du vieillissement

→ **L'évaluation de la réserve coronarienne, quantifiée de façon invasive ou non, demeure un bon prédicteur d'évènements majeurs chez la femme et un élément pronostic à considérer¹⁵.**

La dysfonction microvasculaire coronarienne : une cause sous-jacente d'ICFEP ?

Une étude a démontré que les femmes avec INOCA présentant une réserve coronarienne plus basse (CFR < 2.32) étaient plus à risque de développer des évènements cardiovasculaires majeurs à 5 ans comparativement à celles avec une meilleure réserve coronarienne. L'évaluation de la réserve coronarienne, quantifiée de façon invasive ou non, demeure un bon prédicteur d'évènements majeurs chez la femme et un élément pronostic à considérer¹⁵.

Les facteurs de risque associés à l'ICFEP sont similaires à ceux de l'INOCA. En effet, certaines comorbidités (HTA, diabète, obésité, insuffisance rénale et MPOC) peuvent induire une réponse inflammatoire et subséquemment, une dysfonction microvasculaire endothéliale systémique et contribuer à l'apparition d'un remodelage concentrique du ventricule gauche menant éventuellement à l'ICFEP. La prévalence de ces comorbidités semble plus importante chez la femme et augmente ainsi leur risque. Les femmes avec ICFEP auront souvent une FEVG plus élevée que celle des hommes avec une dysfonction diastolique plus importante et une résistance vasculaire pulmonaire plus élevée.

TABLEAU 1. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS À L'ICFEP CHEZ LA FEMME

Démographie	<ul style="list-style-type: none"> - Âge avancé - Race caucasienne
Facteurs de risque cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Obésité - HTA - Diabète - Fibrillation auriculaire - MCAS
Facteurs de risque non cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie - MPOC - Insuffisance rénale - Histoire de radiothérapie - Exposition moindre aux estrogènes

Adapté de la référence 16

Comment faire le diagnostic de dysfonction microvasculaire ?

Existe-t-il un traitement particulier à préconiser ?

Actuellement, il n'y a pas de stratégies uniformes pour diagnostiquer la dysfonction microvasculaire coronarienne. L'examen de choix est basé sur un test de réactivité coronarienne mais il demeure invasif. L'imagerie résonance magnétique cardiaque (IRMC) s'avère un outil intéressant puisqu'elle permet d'évaluer la morphologie cardiaque, la fraction d'éjection, la perfusion myocardique, et la présence de fibrose cardiaque. Cet examen est particulièrement utile en cas de MINOCA, permettant d'approfondir le diagnostic (infarctus vs myocardite vs takotsubo vs CMP infiltrative, dilatée ou hypertrophique, par exemple). Toutefois, les données demeurent limitées quant à son rôle exact dans l'évaluation de la présence d'une dysfonction microvasculaire coronarienne^{11,17}.

La tomographie par émission de protons (TEP scan) est une autre façon non invasive d'évaluer la perfusion myocardique, la fonction ventriculaire gauche et la réserve de flot coronarienne (CFR), et ce, de manière reproductible et précise. Il y a une forte association entre l'altération de la CFR et la présence d'anomalie de la relaxation du VG ou d'élévation des pressions de remplissage, particulièrement en présence d'une élévation des troponines¹⁸.

En ce qui a trait au traitement de la dysfonction microvasculaire coronarienne, il n'existe pas de recommandation particulière. Tout comme l'ICFEP, il s'agit de cibler les facteurs de risque et les comorbidités. Certaines études avec les statines et utilisant l'IVUS ont documenté une prévention de la progression, et même une régression de l'athérosclérose des artères coronaires en plus de l'amélioration de la fonction endothéliale chez les sujets avec MCAS non obstructive¹⁹.

L'utilisation d'IECA semble aussi améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes angineux²⁰. Les β -bloqueurs diminuent la consommation d'oxygène et augmentent le temps de remplissage diastolique, réduisant ainsi le nombre d'épisodes angineux et le seuil ischémique²¹. Les mesures non pharmacologiques jouent également un rôle important autant dans la dysfonction microvasculaire que dans l'ICFEP. La perte de poids chez les patients obèse, des modifications de la diète (DASH, consommation de fruits, légumes et fibres), la cessation tabagique et l'exercice physique régulier sont associés à un bénéfice au niveau de la pression sanguine, le volume d'éjection et la fraction d'éjection et la fonction diastolique^{22,23}.

Les lignes directrices canadiennes et américaines en IC, mises à jour en 2017, émettent certaines recommandations pour le traitement de l'ICFEP: un contrôle adéquat de la pression artérielle systolique et diastolique avec un β -bloqueur, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), l'utilisation de diurétiques pour le contrôle de la volémie et, chez certains patients sélectionnés (FEVG \geq 45 %, élévation des BNP, admission pour IC dans la dernière année, DFGe > 30 mL/min, créatinine < 220 μ mol/L et potassium < 5.0 mmol/L), un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) est à considérer pour réduire les hospitalisations. Finalement, il est nécessaire de traiter les autres comorbidités contribuant à l'ICFEP telles que l'apnée du sommeil, la maladie coronarienne, la FA et la maladie valvulaire^{24,25}.

L'utilité du Sacubitril-Valsartan en ICFEP reste à démontrer. Les données de l'étude Paramount suggèrent un effet bénéfique sur la réduction des NT-pro-BNP avec cette molécule mais il faudra attendre les résultats de l'étude PARAGON-HF qui devraient être publiés sous peu, pour nous éclairer davantage sur le sujet²⁶.

Les inhibiteurs SGLT2 semblent être utiles pour réduire les événements cardiovasculaires chez les patients avec diabète. Ces molécules induisent une glucosurie et une natriurèse limitant l'hypervolémie et sont associés à une réduction de l'hypertrophie du myocarde, de la fibrose et du remodelage²⁷.

Particulièrement, le traitement avec l'empagliflozin est associé avec une réduction des hospitalisations pour IC ou mortalité cardiovasculaire (HR 0.66, 95 % CI 0.55-0.79), avec des résultats découlant principalement de la réduction des hospitalisations pour IC (HR 0.65, 95 % CI 0.50-0.85). Une analyse de sous-groupe de 2004 femmes démontre des résultats également significatifs. Fait intéressant, l'empagliflozin n'était pas associé à une réduction significative des hospitalisations pour IC chez les hommes. Les inhibiteurs SGLT2 semblent donc apporter des bénéfices particuliers chez les femmes et ceci fera sans doute l'objet de publications et de recherche dans le futur²⁸.

Conclusion

La maladie cardiovasculaire se complexifie de plus en plus avec la description plus récente d'entités comme INOCA, MINOCA et la dysfonction coronarienne microvasculaire. Ces pathologies partagent plusieurs éléments similaires à ceux mis en cause dans le développement d'une ICFEP et se retrouvent également plus souvent chez les femmes. Pour le moment, la proportion de patientes avec INOCA et dysfonction microvasculaire qui développeront un SCA/MINOCA ou qui progresseront vers le développement d'une ICFEP demeure inconnue. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont également imprécis. Il est possible d'imaginer qu'une meilleure compréhension de ces phénomènes pourrait ultimement réduire le risque de développer une ICFEP ?

Il est évident que la santé cardiovasculaire de la femme dans son ensemble devient un enjeu majeur dans la société étant donné l'impact notable en termes de morbidité, de mortalité et de fardeau pharmaco-économique. Des études prospectives sur de larges cohortes sont nécessaires afin de faire avancer les connaissances dans ce domaine et améliorer les standards de soins spécifiques aux femmes²⁹. ❤️

Références

1. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):916-47.
2. Bairey Merz CN. Sex, death, and the diagnosis gap. *Circulation*. 2014 Aug 26;130(9):740-2.
3. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, Fitzgerald G, Jackson EA, Eagle KA. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:20-26.
4. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):813-22.
5. Pagidipati NJ, Peterson ED. Acute coronary syndromes in women and men. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Aug;13(8):471-80.
6. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.
7. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E et al. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance. *JACC* 2017;11;70(2):123-132.
8. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018 Feb;104(4):284-92.
9. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33:734-744.
10. Bairey Merz CN, Shaw LJ, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study, part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *JACC* 2006;47(suppl):S21-S29.
11. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015 Mar 10;131(10):861-70.
12. Sharaf B, Wood T, Shaw L et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J* 2013; 166(1):134-41.
13. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. Lee BK, Lim HS, Fearon WF et al. *Circulation*. 2015 Mar 24;131(12):1054-60.
14. Fractional Flow Reserve, Coronary Flow Reserve and the Index of Microvascular Resistance in Clinical Practice by Colin Berry. *RadcliffeCardiology.com*, February 2014.
15. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC* 2010;55(25):2825-32.
16. Tibrewala A, Yancy CW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Women. *Heart Fail Clin*. 2019 Jan;15(1):9-18
17. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-53.
18. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131:528-535.
19. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation*. 2008;117:2458-2466.
20. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3D hydroxy-D3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation*. 2004;109:53-58.
21. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:466-472.
22. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1379-1387.
23. Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6(6):1165-71.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Guidelines America. *Circulation* 2017;136(6):e137-61.
25. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017 Nov;33(11):1342-1433.
26. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1387-95.
27. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017;136(17):1643-58.
28. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19):1526-34.
29. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1075-1092.



MÉNOPAUSE, DÉBALANCEMENT HORMONAL ET DYSFONCTION DIASTOLIQUE

Les femmes sont moins prédisposées que les hommes aux maladies cardiovasculaires (MCV) et ce, en lien avec l'effet bénéfique des œstrogènes, ces hormones sexuelles féminines ayant un effet cardio-protecteur sur le cœur et les vaisseaux.

Sophie Chalifour

Infirmière praticienne spécialisée
en soins aux adultes (IPSSA)
Expertise cardiologie
CIUSSS Centre Sud de l'Île de Montréal

Par contre, à la ménopause, l'arrêt de la fonction ovarienne entraîne une chute du taux d'œstrogènes, et les femmes se retrouvent avec autant de risque de MCV que leurs homologues masculins.

L'augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes ménopausées proviendrait également d'une prévalence plus élevée de facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète, l'obésité viscérale, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et la dysfonction endothéliale, qui se produisent avec le vieillissement.

Les changements hormonaux associés à la ménopause entraîneraient de plus, une augmentation accélérée du cholestérol LDL (*Low Density Lipoprotein*) dans l'année suivant le début de celle-ci. De plus, certaines évidences suggèrent que les facteurs de risque de MCV sont influencés par le moment auquel survient la ménopause. Le cholestérol total, les triglycérides, l'indice de masse corporelle (IMC) et la tension artérielle systolique se sont ainsi avérés plus élevés chez les femmes ayant eu une ménopause survenant à un plus jeune âge⁸.

Définition de la ménopause

La *North American Menopause Society* (NAMS) définit la ménopause comme étant un événement physiologique normal représentant la fin de la période menstruelle et reflétant la perte de fonction folliculaire ovarienne. La ménopause spontanée ou naturelle est reconnue après 12 mois d'aménorrhée. Elle survient à un âge moyen de 52 ans, mais peut varier considérablement de 40 à 58 ans. La ménopause induite fait référence à l'arrêt de la période menstruelle qui survient après une ovariectomie bilatérale ou une ablation iatrogène de la fonction ovarienne (chimiothérapie ou radiothérapie pelvienne). La ménopause précoce survient chez les femmes âgées de 40 à 45 ans et touche environ 5% d'entre-elles. La ménopause prématurée désigne les cas définitifs de ménopause avant l'âge de 40 ans. D'ici 2025, le nombre de femmes ménopausées devrait atteindre 1,1 milliard dans le monde¹⁸.

Tableau 1. Modifications métaboliques et vasculaires lors de la ménopause

↑ du cholestérol total et du cholestérol LDL

↓ du cholestérol HDL

↑ des triglycérides

↑ Résistance à l'insuline

Redistribution abdominale des masses adipeuses

↑ de l'activité des facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur VII et VIII, inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1)

↑ de la TA systolique

↑ de la rigidité artérielle

↑ Athérosclérose

Ménopause et dysfonction diastolique

La prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche augmente chez la femme après la ménopause et peut conduire au développement de l'insuffisance cardiaque en raison de la perte de l'effet cardio-protecteur des œstrogènes contre l'hypertension et le remodelage ventriculaire. D'autres facteurs de risque tel que l'obésité, la résistance à l'insuline et le diabète de type II sont aussi associés au développement de la dysfonction diastolique. Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (RAA) est également impliqué dans la pathogénèse de la dysfonction diastolique apparaissant après la perte d'œstrogènes. L'activation chronique du système RAA augmente le stress oxydatif et réduit la biodisponibilité de l'oxyde nitrique dans les tissus sensibles aux œstrogènes, entraînant une dysfonction endothéliale, de l'inflammation, et un dysfonctionnement immunitaire^{4,7,17}.

Mécanismes par lesquels la perte d'œstrogènes affecte la fonction diastolique⁹

- Changement dans la fonction métabolique mitochondriale
- Induction du remodelage cardiaque
- Hypertrophie du ventricule gauche (HVG)
- Altération de la voie de l'oxyde nitrique
- Altération du calcium (Ca²⁺) cellulaire
- Altération de la relaxation myocardique

Ménopause et hypertension

L'hypertension est le principal facteur de risque de dysfonction diastolique et la principale cause d'insuffisance cardiaque chez les femmes ménopausées^{6,13}. Sa prévalence augmente fortement après la ménopause. À cet effet, on observe une plus grande augmentation de la pression artérielle systolique après la ménopause, ceci ayant un impact important sur le maintien de la réserve systolique et diastolique en vieillissant. L'hypertension chez les femmes ménopausées entraîne également de l'hypertrophie du ventricule gauche (HVG). À noter que l'HVG est un facteur majeur de relaxation myocardique réduite et de compliance diastolique, deux composantes clés au développement de la dysfonction diastolique.

Ménopause et insuffisance rénale (IR)

Des données suggèrent un lien entre les reins et le cœur dans le développement de la dysfonction diastolique chez les femmes ménopausées. On suggère que l'IR, même légère, puisse induire une apoptose cellulaire cardiaque précoce, de même que de la fibrose^{1,14}.

Ménopause et système RAA

L'activation du système RAA et l'excès d'aldostérone sont reliés au développement de l'hypertension, de l'HVG, et de l'altération de la relaxation myocardique. À noter que l'aldostérone est principalement synthétisée et libérée par les glandes surrénales¹⁵. À cet effet, il est suggéré que les œstrogènes soient impliqués dans la régulation de certaines composantes du système RAA et qu'ils aient un impact sur la synthèse et la sécrétion d'aldostérone au niveau des glandes surrénales¹⁶. Certaines études sur le blocage à long terme des récepteurs de l'aldostérone ont démontré une amélioration de la fonction diastolique chez les patients avec IC diastolique traités avec de la spironolactone²⁻⁵. Ces données suggèrent que l'aldostérone pourrait jouer un rôle dans la dysfonction diastolique chez les femmes après la ménopause, et qu'un antagoniste de l'aldostérone pourrait représenter une option de traitement.

Ménopause et peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques cardiaques pourraient jouer un rôle important dans la pathogenèse de la dysfonction diastolique après la ménopause. En plus de posséder des propriétés diurétiques, natriurétiques et vasodilatatrices, ces peptides sont de puissants facteurs humoraux qui inhibent directement le système RAA en libérant ou en agissant sur l'endothéline. Il est possible qu'une déficience de peptides survienne avec la perte d'œstrogènes après la ménopause contribuant ainsi au processus de fibrose cardiaque¹⁵.

Ménopause, hormonothérapie et impact cardiovasculaire

Plusieurs essais cliniques d'hormonothérapie substitutive ont été entrepris à travers les années. La *Women's Health Initiative* (WHI) a mené le premier essai randomisé contrôlé d'œstrogènes et progestatifs contre le placebo chez 16 608 femmes ménopausées, pour éva-

luer l'incidence de la maladie coronarienne, ainsi que les risques et avantages au remplacement hormonal. Aucun bénéfice cardiovasculaire de l'hormonothérapie substitutive n'a été démontré dans cette étude et on notait plutôt un risque global majoré d'événements cardiovasculaires avec une valeur de p limite à 0.05¹¹.

Un autre essai clinique contrôlé randomisé de remplacement d'œstrogènes et

progestatifs, avec la *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), a recruté des femmes âgées de 65 ans et plus, présentant des signes évidents de MCV. Cette étude a démontré aussi l'absence de diminution significative de MCV chez les femmes du groupe recevant l'hormonothérapie par rapport au groupe placebo³.

Une méta-analyse de 23 essais cliniques contrôlés randomisés portant sur 39 000 femmes, a quant à elle, révélée une réduction de 32% de l'incidence de MCV chez les femmes plus jeunes, débutant l'hormonothérapie avant l'âge de 60 ans. Cette réduction du risque n'a pas été démontré chez les femmes de 60 ans et plus, après la ménopause. Ces résultats suggèrent que les risques et bénéfices sont variables en fonction de l'âge et du moment auquel débute la ménopause¹².

→ Une méta-analyse de 23 essais cliniques contrôlés randomisés portant sur 39 000 femmes a révélé une réduction de 32% de l'incidence de MCV chez les femmes plus jeunes, débutant l'hormonothérapie avant l'âge de 60 ans.

Recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie chez les femmes ménopausées

L'hormonothérapie ne devrait pas être initiée dans le seul but de prévenir le risque de MCV chez les femmes ménopausées âgées, car aucune donnée ne justifie cette indication (Classe I-A). Les fournisseurs de soins de santé devraient plutôt initier d'autres interventions fondées sur des données probantes pour réduire efficacement le risque d'événement cardiovasculaire chez les femmes atteintes ou non de maladie vasculaire (Classe I-A). Cependant, lorsque des indications liées aux symptômes de la ménopause sont présentes, le traitement peut être considéré approprié et bien toléré dans les premières années suivant la ménopause. Par contre, le traitement par hormonothérapie substitutive est déconseillé chez les femmes présentant des antécédents de coagulopathie, d'infarctus, ou une maladie cardiaque connue. Ainsi, les femmes souhaitant débiter un traitement hormonal devraient discuter avec leur médecin des avantages et risques du traitement afin de déterminer ce qui leur convient, compte tenu de leur âge, antécédents médicaux, facteurs de risque, de même que leurs préférences personnelles. Advenant, l'initiation d'un traitement par hormonothérapie substitutive, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée. Les femmes sous hormonothérapie devraient également être réévaluées par leur médecin, et ce, annuellement¹⁰.

Conclusion

L'espérance de vie augmente avec les années. Avec la ménopause survenant en moyenne entre 50 et 60 ans, les femmes passent plus de 40 % de leur vie en ménopause. La femme vieillissante a également tendance à prendre du poids, à faire de l'hypertension, à avoir un excès de mauvais cholestérol (LDL), à faire du diabète, tous des facteurs aggravant le risque de MCV. De toute évidence, d'autres études cliniques sont nécessaires afin de déterminer la relation entre les œstrogènes et dysfonction diastolique. Les œstrogènes semblent avoir un effet protecteur contre le remodelage cardiaque et la dysfonction diastolique chez les femmes. Comprendre davantage ce phénomène aura des implications cliniques significatives, pour le dépistage et la prise en charge des facteurs de risque, de même que pour le développement d'interventions efficaces. ♥

Références

1. Correa de Sa DD, Hodge DO, Slusser JP, Redfield MM, Simari RD, Burnett JC, Chen HH (2010). Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart*, 96: 528-532
2. Edelmann F, Wachter R, Pieske B (2013). Aldosterone inhibition in patients with heart failure with preserved ejection fraction-reply. *JAMA*, 310: 205-207
3. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group (2002). Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 288: 49-57
4. Gröschel M. & Braam B (2011). Connecting chronic and recurrent stress to vascular dysfunction: no relaxed role for the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Renal Physiol*, 300: F1-F10.
5. Habibi J, DeMarco VG, Ma L, Pulakat L, Rainey WE, Whaley-Connell AT, Sowers JR (2011). Mineralocorticoid receptor blockade improves diastolic function independent of blood pressure reduction in a transgenic model of RAAS overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 300: H1484-H1491.
6. Hogg K, Swedberg K, McMurray J (2004). Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 43: 317-327
7. Knowlton AA, Lee AR (2012). Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*, 135: 54-70
8. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al (2006). Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol*, 47:1976-1983.
9. Li S & Gupte A.A (2017). The role of estrogen in cardiac metabolism and diastolic function. *Houston Methodist Research Institute Texas*, 13 (1) 5
10. Reid R., Abramson B, Blake J., Desindes S., Dodin, S., Johnston S., Rowe T., Sodhi S., Wilks P., Wolfman W (2014). Managing Menopause. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* / *Obstet Gynaecol Canada*, 36 (9):S2
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results. From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288: 321-333
12. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE (2006). Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 21: 363-366
13. Sanders D, Dudley M, Groban L (2009). Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist. *Anesthesiol Clin*, 27: 497-517
14. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH (2012). The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*, 5: 144-151
15. Von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompas AR, Atar D, Burnett JC Jr, Krum H (2013). Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail*, 6: 594-605
16. Wu Z, Maric C, Roesch DM, Zheng W, Verbalis JG, Sandberg K (2003). Estrogen regulates adrenal angiotensin at receptors by modulating translation. *Endocrinology*, 144: 3251-3261
17. Yung LM, Wong WT, Tian XY, Leung FP, Yung LH, Chen ZY, Yao X, Lau CW, Huang Y (2011). Inhibition of renin-angiotensin system reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in estrogen deficient rats. *PLOS ONE*, 6: e17437
18. The North American Menopause Society (NAMS). Repéré à: <https://www.menopause.org/publications/clinical-care-recommendations/chapter-1-menopause>



INSUFFISANCE CARDIAQUE EN 2019

Montréal, le 10 et 11 mai

Le Centre Sheraton Montreal
1201, boul. René-Lévesque O.



Canadian Heart Failure Society
Société canadienne d'insuffisance cardiaque



Pour voir l'**AGENDA** du congrès et bénéficier des **TARIFS PRÉFÉRENTIELS**,
visitez le site **HFupdate.ca**

Presque 1 personne
sur 3 meurt
de maladie
cardiovasculaire

nos
scientifiques
refusent de
l'accepter



Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde.

C'est pourquoi nous faisons de la recherche sur les traitements pour prendre en charge l'insuffisance

cardiaque et pour prévenir l'infarctus du myocarde et les AVC. Quel patient cardiaque n'aimerait pas en profiter?

Pour apprendre comment nos innovations aident à changer des vies pour le meilleur, visitez le www.bayer.ca.

