

Au fil de la presse

Philippe Casassus

PU-PH émérite de Thérapeutique, USPC Paris 13
philippe.casassus@wanadoo.fr

Quels progrès dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

• Mots clés : défaillance cardiaque ; traitement [heart failure ; treatment].

Une équipe française vient de publier dans le *Lancet* [1] une revue de la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque (IC), première cause d'hospitalisation des sujets de plus de 60 ans, en rappelant que si les progrès sont incontestables pour les IC avec réduction de la fraction d'éjection (FE), il n'en est pas de même quand celle-ci est préservée. Les taux de mortalité dans l'année varient entre 16 et 35 %, et le taux de réhospitalisation dans le mois suivant vient d'être évalué à 19 % aux États-Unis.

Le premier traitement recommandé est la « décongestion » par réduction hydrosodée en utilisant un diurétique de l'anse. La difficulté de la prescription est qu'il n'en existe pas de dose type à recommander, surtout dans la durée, avec ce double risque : ne pas contrôler la surcharge par une dose insuffisante ; provoquer hypokaliémie, hypovolémie et insuffisance rénale fonctionnelle (avec risque de modifier les taux sériques d'autres médicaments à fenêtre thérapeutique étroite) en maintenant une dose excessive. Les auteurs préconisent, chez des patients stabilisés et éduqués, un autocontrôle de la dose quotidienne : diverses techniques, notamment s'aidant de l'imagerie, ont été essayées en appui, sans être encore concluantes. Une étude très intéressante [2], utilisant un implant renseignant sur la pression artérielle pulmonaire, semble apporter un espoir pour une telle stratégie.

Si le pronostic des IC symptomatiques avec réduction de la FE a déjà été bien amélioré par la meilleure prise en charge de l'insuffisance coronarienne (notamment par l'utilisation des stents), le traitement médical a aussi bénéficié des divers antagonistes du système rénine-angiotensine (RAAS), principalement de l'association sacubitril/valsartan¹ (inhibiteur de l'enzyme de l'endothélicidase neutre/antagoniste de

l'angiotensine II), qui s'est avérée dans une vaste étude encore supérieure aux classiques inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour la réduction de la mortalité et de l'hospitalisation pour une poussée d'IC (PARADIGM). Ces diverses molécules ont permis d'obtenir, d'après une méta-analyse de 58 essais [3], une diminution de la mortalité globale de l'ordre de 60 % et des survenues de mort subite annuelles à moins de 5 %.

Mais les auteurs insistent sur l'importance de l'observance de la dose optimale : il a été clairement démontré une franche augmentation de la mortalité en cas de diminution des doses ou d'arrêt de ces molécules en cas d'effets indésirables (hyperkaliémie, hypotension, diminution de la fonction rénale pour les RAAS, de même qu'hypotension, fatigue, bradycardie pour les bêtabloquants). Les auteurs évoquent alors l'intérêt de réduire les autres médicaments (comme les diurétiques, ou d'autres produits à risque comme les AINS) et d'assurer un monitoring rapproché, tout en maintenant ces molécules. L'efficacité de l'ivabridine et de la digitoxine en cas de rythme sinusal, des bêtabloquants et de la digitoxine (plutôt que l'amiodarone, moins maniable) en cas de fibrillation auriculaire rapide, se confirme, mais avec un manque de consensus pour le niveau de la fréquence cardiaque à cibler, et des résultats discordants sur l'utilité des nouveaux anticoagulants.

Dans l'IC sans réduction de la FE (autrefois dénommée IC diastolique), de nombreux essais médicamenteux se sont avérés non concluants. Force est alors, en dehors des traitements diurétiques, de se rabattre sur la prévention, d'autant qu'elle concerne des sujets plus âgés et porteurs de davantage de comorbidités : contrôle de l'hypertension artérielle et d'un éventuel diabète, mais surtout conseils diététiques pour réduire le surpoids,

favoriser l'exercice physique, supprimer tabac et alcool... Les auteurs mettent en particulier l'accent sur l'importance du dépistage des effets secondaires, notamment le suivi de la kaliémie, et d'un véritable réseau de professionnels associant médecins, infirmiers, pharmaciens, diététiciens, psychologues, ainsi que la prise en compte des situations sociales, le tout dans le but d'éviter le risque d'une réhospitalisation précoce.

A terme, il n'est pas exclu d'envisager qu'on puisse sélectionner, par l'intermédiaire de marqueurs, les sujets à risque de telles IC, pouvant bénéficier de traitements préventifs.

1. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019 ; 393 (10175) : 1034-44.
2. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure : a randomised controlled trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 658-66.
3. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction : a network meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017 ; 10 : e003529.



Que retenir pour notre pratique ?

- Les diverses classes d'antagonistes du système rénine-angiotensine ont considérablement amélioré le pronostic de l'insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection. Mais cela impose d'en assurer une bonne observance, en réduisant au mieux les risques d'effets indésirables et en éduquant les malades. Des techniques d'auto-monitoring se développent. Le traitement des formes sans baisse de la fraction d'éjection n'a en revanche guère progressé et justifie d'agir en amont sur les facteurs de risque, notamment liés à l'habitus.

¹Entresto®.

La perte de l'odorat : un marqueur pronostique de survie ?

• Mots clés : mortalité ; troubles de l'olfaction [mortality ; olfaction disorders].

Une étude académique américaine [1], menée notamment par le NIH, s'est intéressée au lien entre la perte de l'olfaction chez les personnes âgées (dont la fréquence est estimée à 25 % aux États-Unis) et la mortalité. En dehors des conséquences directes que cela peut entraîner (effet sur la nutrition), il s'agit d'un symptôme souvent précoce dans la démence d'Alzheimer.

Il s'est agi d'une étude de cohorte concernant des sujets vivant dans des résidences de personnes âgées. Elle a inclus 2 289 sujets de 71 à 82 ans (dont 51,9 % de femmes) qui ont au début de l'étude (1999 et 2000) été séparés par un bref test mesurant l'olfaction (BSIT, test validé et utilisé dans les études épidémiologiques) en trois groupes « faible » (31,8 %), « moyen »

(34,3 %) et « bon » (33,9 %), et qui ont été suivis jusqu'à 13 ans. Le groupe des « faible olfaction » comportait des sujets significativement plus âgés, consommant davantage d'alcool et avec davantage de fumeurs, mais ces divers paramètres ont été pris en compte dans les analyses statistiques.

Il s'avère que la mortalité est significativement augmentée dans le groupe à faible odorat de 46 % à dix ans, et encore de 30 % à 13 ans. Cette différence se retrouve dans les deux sexes. En revanche, si elle est notable chez les personnes au départ en « bonne santé », elle n'est plus significative chez les sujets au départ en santé fragile.

Cet excès de mortalité est significativement relié aux pathologies

neurodégénératives (démences et maladie de Parkinson) et cardiovasculaires, mais ni aux cancers ni aux pathologies respiratoires.

1. Liu B, Luo Z, Pinto JM, *et al.* Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults : A Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019 Apr 30.



Que retenir pour notre pratique ?

- Une baisse de l'odorat est une plainte qui n'est pas rare chez les personnes âgées. Elle ne doit pas être négligée car elle s'avère liée à un excès de mortalité, parfois en annonçant une pathologie neurodégénérative.

L'inactivité physique augmente-t-elle le risque de survenue d'une démence ?

• Mots clés : exercice physique ; démence ; Alzheimer ; maladies cardiovasculaires [exercise ; dementia ; alzheimer disease ; cardiovascular diseases].

Cette méta-analyse internationale, publiée dans le *BMJ* [1], a cherché à vérifier le lien éventuel entre l'inactivité physique, non pas avec la mortalité cardio-vasculaire et les troubles métaboliques, ce qui est aujourd'hui bien établi, mais avec le risque de survenue d'une démence, notamment d'une démence d'Alzheimer.

Elle a inclus 19 études prospectives de cohorte, sélectionnées sur un total de 9 741 études pour permettre l'analyse précise expliquée ci-dessous, et a concerné le suivi d'un total de 404 840 sujets d'âge moyen de 45,5 ans. Parmi eux, 2 044 ont présenté dans le suivi un tableau de démence dont 1 602 de type Alzheimer.

Les auteurs ont constaté un excès de survenue d'une démence (Hazard Ratio [HR] = 1,40) et précisément d'Alzheimer (HR = 1,36) chez les sujets ayant une inactivité physique lorsque celle-ci était observée moins de dix ans avant le diagnostic de démence. Mais ils remarquent qu'il existe alors un état de « pré-démence » qui peut, lui-même, provoquer une diminution de l'activité physique. En revanche, lorsqu'ils font l'analyse de l'activité physique plus de dix ans avant l'installation d'une authentique démence, il n'existe plus de lien entre activité physique et démence, contrairement à l'incidence du diabète, des coronaropathies et des AVC.

1. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, *et al.* Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia : an individual-participant meta-analysis. *BMJ* 2019 ; 365 : 1495.



Des dossiers utiles pour la pratique

- Il reste utile de favoriser l'activité physique pour réduire la survenue des pathologies métaboliques et cardiovasculaires, mais cela n'a pas d'influence sur le risque de démence notamment d'Alzheimer.

Les effets indésirables des antidépresseurs chez la personne âgée

• Mots clés : antidépresseurs ; effets indésirables ; personnes âgées. [antidepressive agents ; adverse effects ; aged].

L'AHRC, une des agences fédérales américaines dans le domaine de la Santé, s'est intéressée à la sécurité d'emploi des nouveaux antidépresseurs chez les personnes âgées [1].

Précisément, les auteurs ont voulu analyser, à partir de 19 essais contrôlés randomisés et 2 études observationnelles, les effets indésirables observés chez les

sujets âgés de plus de 65 ans atteints de dépression majeure et traités soit par SNRI (inhibiteurs de la recapture (ou du recaptage) de la sérotonine-noradrénaline, tels que la duloxetine¹, la venlafaxine² et le milnacipran³), soit par SSRI

¹Cymbalta®; Duloxetine®. décrit dans *Pain* 1983 ; 17(2) : 197-210.

²Effexor®; Venlafaxine®.

³Milnacipran® ; Ixel®.

(inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, comme l'escitalopram⁴, la fluoxétine⁵, la paroxétine⁶, etc.). À noter que les doses étaient souvent modérées et l'évaluation faite souvent seulement après une durée de 12 semaines.

⁴Séroplex® et Ciprallex®.

⁵Fluoxétine® ; TEVA® ; ACTAVIS® ; Prozac®.

⁶Paroxétine® ; Deroxat®.

Les SNRI sont aussi utilisés dans le traitement de certains syndromes douloureux neuropathiques et, sans grande preuve scientifique, dans le « syndrome de fatigue chronique ». Comme ils agissent davantage sur la voie « noradrénalinique » que « sérotoninergique », il n'est pas étonnant qu'ils soient responsables de poussées tensionnelles, notamment en début de traitement.

Les études montrent une augmentation significative du taux d'événements indésirables (EI) avec les SNRI par rapport aux placebos, alors que cela ne s'observe pas avec les SSRI qui sont aussi significativement moins responsables d'EI que les imipraminiques. Cependant, tous ont

été responsables significativement de davantage d'abandons de traitement dans les études randomisées par rapport aux groupes prenant un placebo. La duloxétine, spécifiquement, a été significativement responsable de chutes lorsque le traitement était prolongé au-delà de 24 semaines. Cependant, dans le détail, il est apparu difficile dans ces études globales et hétérogènes d'obtenir une conclusion précise sur ces effets indésirables, et cela justifierait un essai précisément dévolu enregistrant très précisément les EI.

1. Sobieraj Diana M, Baker William L., Martinez Brandon K., et al. Adverse Effects of Pharmacological Treatments of Major Depression in

Older Adults [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) No. 19-EHC011-EF ; mars 2019.



Que retenir pour notre pratique ?

- Peu d'information nouvelle dans cette étude très « officielle », sinon le rappel (objectivé avec la duloxétine) qu'il faut être vigilant dans la prescription des antidépresseurs chez les sujets âgés du fait du risque accru de chute.

Une revue sur le bénéfice/risque à long terme des traitements de la gonarthrose

• Mots clés : gonarthrose ; effets à long terme [osteoarthritis, knee ; long term effects].

Une équipe australienne a effectué une méta-analyse des études publiées entre 1990 et 2017 sur les traitements à long terme (plus de 12 mois) de la gonarthrose, pour en évaluer les effets indésirables [1].

Elle a analysé 34 études. Le rapport bénéfice/risque est bon avec les modifications de l'habitus (exercice modéré et diminution du poids d'au moins 5 %), des traitements symptomatiques comme le paracétamol, la glucosamine (sans risque, mais sans preuve d'efficacité), mais aussi des injections

intra articulaires d'acide hyaluronique ou de plasma riche en plaquettes, qui n'ont pas de risque à long terme. En revanche, l'efficacité des AINS est contrebalancée par les risques gastro-intestinaux. Les injections de corticoïdes sont associées à un risque de dégénérescence cartilagineuse objectivée radiologiquement. Les ménisectomies sous arthroscopie ont triplé le taux d'arthroplastie, mais avec peu de complications.

1. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis- a systematic review of

long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2019 ; 20 (1) : 151.



Que retenir pour notre pratique ?

- La gonarthrose reste certes incurable, si ce n'est par la mise en place de prothèse. L'exercice physique raisonnable, les antalgiques simples, les infiltrations d'acide hyaluronique ou de plasma ont un bon rapport bénéfice/risque contrairement aux AINS et à la corticothérapie.

Quel est le meilleur choix dans le traitement d'un AIT par antiagrégants ?

• Mots clés : accident ischémique transitoire ; accident vasculaire cérébral ; antiagrégants plaquettaire ; acide acetylsalicylique ; clopidogrel. [ischemic attack transient ; stroke ; platelet aggregation inhibitors ; aspirin ; clopidogrel].

Une équipe américaine s'est interrogée sur le meilleur choix à préconiser dans le traitement par antiagrégant plaquettaire après un accident vasculaire cérébral en phase aiguë ou transitoire [1].

Ils ont effectué pour cela une méta-analyse de dix essais randomisés, portant sur 15 434 patients, qui comparaient l'association aspirine associée au clopidogrel contre l'aspirine seule, en recherchant, comme critère d'efficacité, l'existence ou non d'une récurrence et comme critère de tolérance, la survenue d'un saignement. Ils ont par ailleurs évalué les effets à court (1 mois maximum), intermédiaire (1 à 3 mois) et long terme (plus de 3 mois de traitement).

En ce qui concerne l'efficacité pour réduire le risque d'une rechute, l'association apparaît significativement

supérieure à court et moyen terme, mais perd sa significativité au-delà de 3 mois (RR à 0,81 avec un intervalle entre 0,63 et 1,04). Il en est de même, d'ailleurs, pour les autres risques cardiovasculaires (infarctus, mortalité cardiovasculaire, AVC).

En revanche, il y a une augmentation du risque de saignement majeur avec l'association par rapport à l'aspirine seul au-delà d'un mois de traitement (RR à 2,58 et 1,87 respectivement dans le groupe intermédiaire et à long terme). Le risque de mortalité toutes causes confondues n'apparaît significativement augmenté qu'au-delà de 3 mois de traitement par l'association.

La conclusion est donc que l'association aspirine-clopidogrel est à privilégier pendant le premier mois suivant

un AIT pour un meilleur rapport efficacité/risque que l'aspirine seule, mais qu'elle perd cet avantage au-delà.

1. Rahman H, Khan SU, Nasir F, Hammad T, Meyer MA, Kaluski E. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2019 ; 50 (4) : 947-53.



Que retenir pour notre pratique ?

- L'association aspirine-clopidogrel est à préférer à l'aspirine seule dans le premier mois suivant un AIT, mais ne doit pas être poursuivie au-delà.

Un traitement par progestérone améliore-t-il le devenir d'une grossesse en cas de saignement lors du premier trimestre ?

• Mots clés : grossesse ; hémorragie ; progestérone [pregnancy ; hemorrhage ; progesterone].

Une vaste étude multicentrique britannique [1], soutenue par le NIHR, a cherché à vérifier si un traitement par progestérone pouvait améliorer le devenir d'une grossesse en cas de survenue de saignement vaginal lors du 1er trimestre, dont l'indication était proposée pour compenser le manque de sécrétion endogène placentaire à ce stade.

L'étude PRISM a concerné 4153 femmes de 16 à 39 ans (limite supérieure pour réduire le risque d'anomalies cytogénétiques du fœtus) dans 48 hôpitaux britanniques, enceintes depuis moins de 12 semaines. Elles ont été randomisées entre un traitement par progestérone (2079) ou placebo (2074). La dose était de 400 mg de progestérone par suppositoire vaginal, 2 fois par jour, de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la fin

de la 16^e semaine au maximum. 97 % des femmes ont atteint le délai d'au moins 34 semaines pris pour l'évaluation du critère principal (pourcentage d'enfants nés vivants). Le pourcentage d'enfants nés vivants est très discrètement plus grand dans le groupe progestérone (75 % vs. 72 %), mais de façon non significative ($p = 0,08$). De même, il n'y a pas eu de baisse significative du nombre de fausses-couches (20 % vs. 22 %). Il n'a pas été observé non plus d'excès d'événement indésirable (5 % dans les 2 groupes).

Une remarque incidente : le pourcentage d'échecs de grossesse attendu par les investigateurs et utilisé pour calculer le nombre de sujets nécessaires pour leur étude était de 60 %. Le taux observé dans les deux groupes paraît donc amélioré : est-ce l'effet bien

connu d'un meilleur suivi des sujets se prêtant à un essai thérapeutique ?

1. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med* 2019 ; 380 (19) : 1815-24.



Que retenir pour notre pratique ?

- Un traitement par progestérone n'a pas fait la preuve d'efficacité pour améliorer le devenir de la grossesse en cas d'hémorragie au premier trimestre.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.