

Insuffisance cardiaque, AVC et maladie coronaire : nouvelles lumières

«Un véritable défi thérapeutique». C'est ainsi que les auteurs d'une étude qui vient de paraître dans la revue *Circulation*¹ qualifient le phénomène qu'ils ont approfondi et commencé à quantifier. Ce travail a été mené dans le cadre d'une collaboration internationale à laquelle participait le Service de cardiologie de l'Hôpital Bichat (Paris) ainsi que des équipes américaines et japonaises. Les auteurs ont étudié une cohorte de patients atteints de maladie coronaire. Ils ont ainsi mis en évidence chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires mais aussi d'événements hémorragiques. Une situation qui complique nettement la prise en charge thérapeutique de ces personnes.

Il est bien établi que les maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires représentent les deux premières causes de mortalité

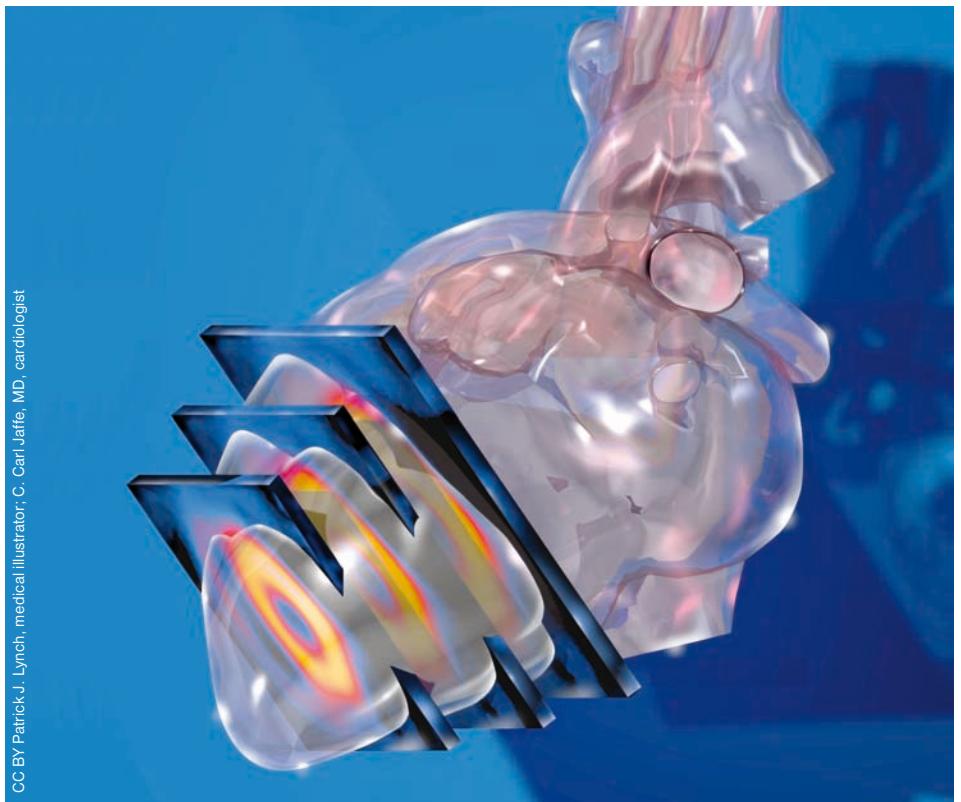
dans les pays développés. On garde souvent moins en mémoire que ces pathologies peuvent parfois être associées chez un même malade, cette combinaison pathologique représentant un risque considérable pour le patient et un défi thérapeutique pour l'équipe médicale. Il est également bien établi que les médicaments antithrombotiques sont un traitement efficace de la maladie coronaire. Plusieurs essais randomisés évaluant de nouveaux traitements de cette famille médicamenteuse chez des patients coronariens ont identifié qu'un antécédent d'AVC ou d'AIT pouvait constituer un marqueur d'augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne pouvant aller jusqu'au décès du patient.

L'étude coordonnée par l'équipe du Service de cardiologie de l'Hôpital Bichat et de l'Unité Inserm 698 associée a consisté à suivre et à analyser pendant quatre années, 26 389 patients coronariens. Tous figuraient dans le registre international de patients athéro-

thrombotiques REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health). Ce registre vise à caractériser de manière très précise le risque ischémique et hémorragique associé à un antécédent d'AVC ou d'AIT chez les patients coronariens.

«Les résultats de cette étude mettent en évidence la fréquence de ce phénomène, 4460 patients, soit 17% de la cohorte de patients coronariens, avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT, résume-t-on auprès de l'équipe française. Par rapport aux patients coronariens sans antécédent d'AVC, cet antécédent d'AVC ou d'AIT était en outre associé à une augmentation d'environ 50% du risque de décès, d'infarctus, ou d'AVC, avec une augmentation du risque d'AVC ischémique et hémorragique.»

Pour les auteurs, cette étude permet également d'objectiver le défi thérapeutique que représente le traitement de ces patients. Il apparaît ainsi qu'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant plus fortement dosé est associé à une augmentation particulièrement élevée du risque hémorragique. «Les conclusions de l'étude sont importantes puisqu'elles soulignent la difficulté de prise en charge de ce type de patients, fréquents et dont le pronostic est particulièrement grave. Elles démontrent par ailleurs la nécessaire



CC BY Patrick J. Lynch, medical illustrator; C. Carl Jaffe, MD, cardiologist

sélection du traitement antithrombotique. Des essais cliniques complémentaires sont en cours pour tester de nouvelles stratégies de traitement chez ces patients» explique le

Pr Gabriel Steg, chef du Service de cardiologie de l'Hôpital Bichat qui a dirigé ce travail.

Cette publication coïncide avec le lancement effectif du projet de recherche HOMAGE (Heart OMics in AGEing) coordonné par l'Institut national français de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Ce projet vient en effet d'obtenir un financement de la Commission européenne, et ce pour une durée de six ans. Son but premier est d'identifier et de valider les biomarqueurs spécifiques de l'insuffisance cardiaque, et ce avec l'objectif de prévenir le développement de la maladie chez des patients âgés présentant un risque cardiovasculaire élevé. Au total, dix-sept équipes de recherche venant de dix pays² vont joindre leurs compétences et leurs efforts dans le but de proposer de nouvelles voies thérapeutiques ciblées pour traiter les patients à risque.

Faiez Zannad (Centre d'investigation clinique P. Drouin, Nancy, Inserm), coordinateur de ce projet, précise que ce sont douze millions d'euros qui seront consacrés à ce projet de lutte contre l'insuffisance cardiaque; une pathologie qui affecte plus de 6,5 millions de personnes en Europe. L'incidence de l'insuffisance cardiaque augmente dans les pays industrialisés du fait du vieillissement de la population et de l'explosion des facteurs de risque cardiovasculaires comme le diabète, l'obésité et l'hypertension artérielle. Elle est plus généralement une des causes majeures de mortalité et de morbidité dans le monde et reste la cause d'hospitali-

sation la plus fréquente chez les patients âgés de plus de 65 ans. En France, on estime le coût socio-économique de sa prise en charge à près de 1,5 milliard d'euros par an.

Malgré des progrès importants dans le traitement, le développement de dispositifs médicaux et la prise en charge des patients, le diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque demeure souvent difficile notamment chez les patients atteints de pathologies multiples. «Des stratégies de dépistage fondées sur la mesure de la pression artérielle, de la glycémie ou du cholestérol sanguin ont une certaine utilité pour dépister les patients à risque mais elles sont limitées car peu sensibles et spécifiques, précisent les initiateurs de ce projet. Au cours de cette dernière décennie, plusieurs biomarqueurs diagnostiques de l'insuffisance cardiaque – comme les peptides natriurétiques – ont été identifiés mais leur potentiel prédictif reste faible.»

L'objectif à terme est ici de proposer des marqueurs plus spécifiques et plus sensibles qui pourraient permettre un dépistage plus précoce de la maladie chez les patients à risque. Pour y parvenir, les chercheurs ont opté pour une approche «omique». Celle-ci repose sur la validation de candidats biomarqueurs à la fois prometteurs et fiables, identifiés par de multiples approches croisées sur de très grandes quantités de données (génomiques, protéomiques, transcriptomiques et métabolomiques). L'espoir est qu'elle puisse permettre d'identifier de nouveaux mécanismes physiopathologiques et de nouvelles cibles thérapeutiques dans la prévention et/ou le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées.

Pour cette étude, le consortium HOMAGE aura accès à plusieurs cohortes rassemblant au total plus de 30 000 patients. Les chercheurs européens prévoient d'identifier dans un premier temps les candidats biomarqueurs sanguins. Ils étudieront également leur valeur prédictive pour les comorbidités caractéristiques de l'insuffisance cardiaque et du vieillissement (insuffisance rénale, troubles cognitifs...). Ils projettent dans un deuxième temps d'étudier au cours d'un essai thérapeutique l'individualisation d'un traitement préventif de l'insuffisance cardiaque.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

¹ Ducrocq G, Amarenco P, Labreuche J, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2013;127:730-8.

² www.homage-hf.eu