

Dépression et insuffisance cardiaque : épiphénomène ou facteur pronostique ?

Depression and heart failure: epiphenomenon or prognostic factor?

● F. Ledru*, A. Cohen-Solal**

POINTS FORTS

- ▶ Les symptômes dépressifs sont très fréquents chez les patients insuffisants cardiaques, même en dehors de toute hospitalisation récente, y compris chez des patients "peu graves" ou peu symptomatiques.
- ▶ Une dépression – même mineure – augmente l'incidence des réadmissions pour insuffisance cardiaque ainsi que la mortalité cardiaque (mais pas la mortalité non cardiaque), surtout sur le long terme (plus d'un an), indépendamment de la sévérité de la maladie cardiaque sous-jacente.
- ▶ Les difficultés de prise en charge des patients dépressifs (plus faible observance des prescriptions et des recommandations hygiéno-diététiques, faible intérêt pour l'auto-surveillance, taux élevé d'intolérances médicamenteuses, etc.) pourraient expliquer au moins en partie ce pronostic plus sévère.
- ▶ Des désordres biologiques communs, touchant les systèmes neurohormonal et neurovégétatif et l'immunité, pourraient également participer à l'évolution péjorative des patients insuffisants cardiaques et dépressifs.
- ▶ Il s'agit d'un champ d'investigation très nouveau. Les données publiées restent préliminaires. Des études sont en cours pour mieux explorer les liens entre le cœur et le cerveau.

Mots-clés : Dépression - Insuffisance cardiaque - Pronostic.

Keywords: Depression - Heart failure - Prognosis.

La dépression regroupe un ensemble de manifestations cliniques principalement caractérisées par une humeur triste et/ou un désintérêt pour la plupart des activités du quotidien, notamment celles perçues auparavant comme agréables et plaisantes. Parmi les affects négatifs, la dépression est celui qui est le plus fréquemment rencontré au cours des pathologies cardiovasculaires, même si elle est rarement typique. La dépression est en effet très souvent masquée derrière les

symptômes cardiaques, et se manifeste d'ailleurs plus souvent par des symptômes somatiques – comme une fatigabilité, des difficultés à aller jusqu'au bout de ses tâches, des plaintes variées ("malaises"...) – que par des symptômes cognitifs – comme la perte d'intérêt, le déplaisir, la culpabilité, etc. Pour détecter la dépression, il faut savoir ne pas interpréter ces symptômes somatiques seulement sous l'angle "cardiologique", surtout s'ils sont discordants avec les autres éléments d'évaluation de la maladie cardiaque.

L'association d'une dépression avec la survenue d'événements cardiovasculaires graves commence à être connue des cardiologues. C'est surtout vrai en ce qui concerne les cardiopathies ischémiques, résultats de très nombreuses publications ces dix dernières années, en particulier dans le contexte des syndromes coronariens aigus.

La prévalence et l'impact d'une dépression clinique ou seulement infraclinique et méconnue chez les patients insuffisants cardiaques sont au contraire encore assez mal connus, alors qu'une dépressivité interfère potentiellement davantage avec la prise en charge de ces patients. Au-delà des données factuelles que nous allons rappeler et qui apportent des arguments en faveur d'un lien entre dépression et insuffisance cardiaque, la question de la signification de cette association devient d'un intérêt majeur, conditionnant la direction que prendront les travaux futurs et la prise en charge de cette "comorbidité".

LES FAITS CLINIQUES

Une forte prévalence

Plusieurs études d'observation ont montré une prévalence élevée de dépression légère, modérée ou sévère chez les patients insuffisants cardiaques, tant hospitalisés (35 à 70 % des patients selon les cohortes) qu'ambulatoires (11 à 25 %) (1-6) (**tableau I**). Cette prévalence est bien plus élevée que dans la population non malade du même âge, où elle est de l'ordre de 5 à 9 %. La variabilité importante des prévalences rapportées est sans doute le reflet des méthodes et des critères utilisés pour poser le diagnostic (entretiens structurés, autoquestionnaires...) et de l'hétérogénéité des populations testées en termes d'âge, de sévérité de la maladie cardiaque, etc. La dépression serait plus fréquente chez les femmes, chez les patients les plus jeunes, ou ceux qui cumulent les comorbidités ou sont les plus physiquement limités, encore que ces caractéristiques ne soient pas retrouvées dans toutes les études. Au contraire du post-infarctus, l'évolution

* Pôle cardiovasculaire, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

** Service de cardiologie, hôpital Lariboisière, Paris.

naturelle des symptômes dépressifs n'est pas vraiment connue. Il est possible qu'ils s'amendent parfois avec le temps malgré la chronicité de l'affection cardiaque associée. Néanmoins, ils semblent récurrents chez au moins 50 % des patients.

On notera, d'une part, que l'apparition de symptômes dépressifs n'est pas corrélée à la gravité réelle de l'insuffisance cardiaque – telle qu'évaluée par exemple par la fraction d'éjection, le pic de VO₂ –, les patients les plus déprimés n'étant pas nécessairement ceux dont la cardiopathie est la plus avancée (7), et, d'autre part, qu'elle affecte la perception qu'à le patient de sa capacité fonctionnelle. Il existe en effet une forte corrélation entre les scores de dépression et l'évaluation fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque qui biaise les échelles telles que les classes NYHA (6, 8, 9).

Un impact pronostique

Plusieurs travaux montrent par ailleurs que la survenue de symptômes dépressifs ou d'une dépression est associée à une surmortalité d'origine cardiaque, alors que la mortalité non cardiaque n'est pas augmentée, et à une évolution fonctionnelle plus péjorative, avec comme corollaire un taux de réadmission pour "aggravation" de l'insuffisance cardiaque plus que doublé dans cette population (1-6) (**tableau I**). La magnitude de l'effet négatif d'une dépression sur les événements cliniques majeurs chez ces patients persiste après ajustement sur les diverses variables pronostiques (l'âge, la classe fonctionnelle NYHA initiale, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le pic de VO₂, l'ancienneté de la cardiopathie,

etc.) et sur les traitements de l'insuffisance cardiaque, même si sa significativité s'émousse parfois, faute notamment de puissance statistique suffisante des études (**tableau I**). Chez les patients victimes d'un infarctus, il a été montré qu'une dépression a un poids pronostique aussi important que la fraction d'éjection ou la prise d'un bêtabloquant par exemple (10). Malgré tout, on observe que cette relation chez les patients insuffisants cardiaques est indépendante de l'étiologie de la cardiopathie : elle est retrouvée autant dans les cardiopathies dilatées "primitives" que dans les cardiopathies ischémiques (5, 6). Cette relation pronostique est de type "dose-effet" : les patients les plus dépressifs sont ceux qui ont le pronostic cardiaque le plus mauvais. Cependant, le risque n'est pas limité aux patients avec une dépression clinique, et reste significatif chez les patients avec dépressivité infraclinique. Enfin, et c'est un élément important pour le suivi clinique, l'impact pronostique des symptômes dépressifs croît nettement avec le temps d'observation. Dans l'étude de Junger et al., le risque relatif de décès est en moyenne de 1,73 à 12 mois (p = 0,1), de 4,9 à 24 mois et de 8,2 à 30 mois (p < 0,001 dans ces deux cas). Cependant, on ignore si la rémission (spontanée ou non) des symptômes modifie ce pronostic.

Il est à noter que, dans toutes ces études, les patients insuffisants cardiaques à fonction ventriculaire gauche préservée n'ont pas été pris en compte, ou ont été au contraire mêlés aux patients avec dysfonction ventriculaire gauche sévère, ce qui ne permet pas de conclure pour cette catégorie de patients.

Tableau I. Prévalence et valeur pronostique d'une dépression chez les patients insuffisants cardiaques.

Auteur	Nombre	Population	Durée du suivi (mois)	Incidence des décès au terme du suivi	Prévalence	Risque relatif (ajusté sur les covariables pronostiques habituelles)	
						Réhospitalisation ou déclin fonctionnel	Décès toute cause
Koenig et al. (1998) [1]	542	Patients > 60 ans, hospitalisés	12	np	D. mineure 32 % D. sévère 26 %	2,28 (p < 0,05)	1,4 (p = ns)
Murberg et al. (1999) [2]	119	Patients ambulatoires	24	np	D. légère 27 % D. modérée ou sévère 13 %	np	1,9
Jiang et al. (2001) [3]	374	Patients tous âges, hospitalisés, FE ≤ 35 %	12	16 %	D. légère ou modérée 21 % D. sévère 14 %	2,57 (p = 0,02)	2,12 (p = 0,07)
Vaccarino et al. (2001) [4]	391	Patients > 50 ans, hospitalisés	6	18 %	D. légère 35 % D. modérée 33 % D. sévère 9 %	2,51 (p = 0,004)	2,25 (p = 0,10)
Faris et al. (2002) [5]	396	Patients hospitalisés, cardiopathie non ischémique (étude rétrospective)	48	21 %	D. clinique 21 %	4 (p = 0,03)	3,0 (p = 0,004)
Junger et al. (2005) [6]	209	Patients hospitalisés NYHA I à III FE ≤ 45 %	24	22 %	30 %	np	p < 0,01

D. : dépression; FE : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; np : non précisé ; ns : non significatif.

Limites méthodologiques

Ces données restent néanmoins préliminaires et doivent être considérées aujourd'hui avec quelques précautions. En effet, les études publiées sont peu nombreuses, de faible puissance statistique (assez peu de patients eu égard aux autres études pronostiques chez des patients cardiaques, suivis cliniques plutôt courts, en règle générale un an ou moins) et réalisées généralement dans des hôpitaux universitaires plutôt que dans des hôpitaux de proximité, ce qui peut sélectionner une population plus jeune, une fraction d'éjection plus altérée, et davantage de comorbidités. Les outils et les critères retenus pour définir une dépression, les critères de jugement principaux choisis, les méthodes et les critères de sélection des covariables dans les modèles multivariés (en particulier l'inclusion dans ces critères de la classe fonctionnelle NYHA très corrélée à une dépression), etc., sont hétérogènes et parfois discutables. La qualité de ces études est celle de tout travail pionnier et justifie, à notre avis, d'autres investigations de plus grande ampleur et menées sur de plus longues périodes d'observation (11, 12).

Synthèse

Ces limites étant gardées à l'esprit, il semble exister une convergence de données épidémiologiques suggérant qu'une dépression ou même une dépressivité survenant au cours de l'évolution d'une insuffisance cardiaque est, sans doute davantage qu'un épiphénomène, une comorbidité fréquente qui affecte d'autant plus le pronostic de la maladie cardiaque que le temps passe. D'autres éléments laissent à penser que le lien entre dépression et insuffisance cardiaque n'est sans doute pas fortuit.

LES LIENS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les raisons du doublement de la mortalité cardiaque et de la fréquence des réhospitalisations chez les déprimés même modérés ne sont pas encore clairement établies, de même qu'on ne connaît pas bien la cause des décès cardiaques chez ces patients, cause qui pourrait nous orienter vers certains mécanismes (rythmique en cas de surmortalité subite par exemple...).

Plusieurs facteurs comportementaux et biologiques communs aux patients dépressifs et cardiaques, ou qui ont été identifiés chez des patients coronariens déprimés par comparaison à des patients coronariens non déprimés, sont invoqués (tableau II). Ces deux grands cadres explicatifs ne s'excluent évidemment pas l'un l'autre, mais aucune étude ne permet encore d'établir la part de responsabilité de mécanismes biologiques directs par rapport aux facteurs comportementaux et psychosociaux.

Il est en effet démontré que les sujets dépressifs sont souvent en retrait, vis-à-vis des autres mais aussi de leur santé, et moins enclins à suivre les recommandations hygiéno-diététiques et thérapeutiques, en particulier en ce qui concerne l'autogestion, l'équilibre alimentaire, le maintien d'une activité physique adaptée et régulière ou bien la cessation des addictions éventuelles (tabac ou alcool) [13]. Il est très probable que ces patients suivent peu la restriction sodée, surveillent insuffisamment leur poids et sont

Tableau II. Mécanismes possibles par lesquels une dépression peut conduire à des événements cardiaques graves.

Mécanismes physiopathologiques

- Hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et hyperactivité sympathique induite
- Modification du tonus vago-sympathique, augmentation des catécholamines et de la sérotonine circulantes
- Risque arythmique
- Inflammation, dysimmunité
- Apoptose
- Hyperagrégabilité plaquettaire et réduction du pouvoir fibrinolytique
- Réduction des contenus membranaires en acides gras poly-insaturés oméga-3
- Iatrogénie (y compris toxicité des antidépresseurs tricycliques...)

Mécanismes comportementaux

- Déséquilibres alimentaires
- Sédentarité
- Inobservance médicamenteuse
- Pauvreté du support affectif, isolement social
- Conduites addictives à risque (tabac, alcool)

peu enclins à comprendre et anticiper l'aggravation de leurs symptômes. L'inobservance des prises médicamenteuses est également prouvée et fréquente (14). Elle est sans doute renforcée au cours de l'insuffisance cardiaque par la polymédication, qui est devenue la règle, l'âge avancé de la majorité des patients et l'isolement social des patients déprimés. Moins souvent invoquées, la iatrogénie et ses conséquences pourraient également être plus fréquentes chez les patients à la fois cardiaques et déprimés (15). La difficulté à suivre et à améliorer fonctionnellement ces patients pourrait conduire à un excès d'actes et de traitements divers loin d'être anodins, jusqu'à ce que la dépression soit reconnue et prise en charge parallèlement à la maladie cardiaque. Quoique très difficiles à évaluer en pratique clinique, toutes ces réalités concourent à diminuer les chances de survie sans réhospitalisation des patients insuffisants cardiaques et déprimés (14, 16).

Toutes aussi intéressantes et pertinentes sont les hypothèses biologiques qui pourraient lier dépression et événements cardiovasculaires.

Hypothèse neurohormonale

L'activation neurohormonale est bien connue dès les premiers stades de l'insuffisance cardiaque, en réponse à l'élévation des pressions de remplissage. L'importance de cette activation, en particulier du système adrénérgique, du système rénine-angiotensine-aldostérone et des peptides natriurétiques, est corrélée au pronostic. Au cours de la dépression sont également notées plusieurs perturbations neurohormonales telles qu'une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui augmente l'activité sympathique par une régulation centrale. La sécrétion des catécholamines lors des variations tensionnelles ainsi que les taux circulants de noradrénaline sont augmentés chez les sujets déprimés. Dans une étude, la prise d'antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine (IRS) est associée à une diminution de cette hyperactivation sympathique. D'autres similitudes pourraient être identifiées à l'avenir au fur et à mesure que de nouvelles investigations seront réalisées.

Hypothèse arythmique

Après un infarctus du myocarde, la surmortalité observée chez les patients déprimés semble être avant tout une surmortalité subite. Elle est nettement plus importante chez les patients déprimés ayant un substrat arythmique significatif (hyperexcitabilité ventriculaire ou tachycardies ventriculaires non soutenues au Holter ECG, patients ayant un défibrillateur automatique implanté [17]...). Chez des sujets déprimés, sans cardiopathie préalablement connue, il a également été montré une susceptibilité à la mort subite par rapport à des sujets sains non déprimés (18). Cette susceptibilité arythmique potentielle liée à l'existence d'une dépression n'a pas encore été explorée chez les patients insuffisants cardiaques. Toutefois, on sait que l'équilibre vago-sympathique est très perturbé, à la fois chez les sujets dépressifs et chez les patients insuffisants cardiaques. Dans ces deux populations, on a observé une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QT, une diminution de la sensibilité du baroréflexe, etc. Chez les insuffisants cardiaques, ce déséquilibre vago-sympathique est clairement associé à une surmortalité (17, 19-22). La valeur pronostique chez les sujets déprimés sans cardiopathie n'est en revanche pas connue. L'équilibre vago-sympathique peut s'améliorer avec l'administration de bêtabloquants et de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. En parallèle, et de manière intéressante, les patients déprimés qui s'améliorent avec une psychothérapie comportementale ou la prise d'un antidépresseur de type IRS voient l'équilibre vago-sympathique se restaurer, contrairement aux patients non répondeurs à ces traitements (23-25). Il semble donc que ce soit plus la rémission des symptômes que la nature des approches antidépressives qui améliore l'équilibre vago-sympathique.

Hypothèse inflammatoire. Plusieurs perturbations du système immunitaire, comme une augmentation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 et IL-6, etc.), des protéines d'inflammation aiguë (protéine C réactive, etc.) ou de médiateurs apoptotiques (Fas/Fas Ligand), ou une diminution des cytokines anti-inflammatoires (IL-10), sont associées à la fois à l'existence d'une dépression (même infraclinique) et à la progression d'une insuffisance cardiaque (26-28). Cette activation inflammatoire est par ailleurs significativement plus importante chez les patients insuffisants cardiaques déprimés que chez les non-déprimés (28). En revanche, elle s'atténue ou disparaît chez les sujets déprimés répondant aux traitements antidépresseurs, contrairement aux non-répondeurs (29, 30). D'autres travaux seront nécessaires pour déterminer si cette inflammation est un marqueur ou la cause des manifestations dépressives et si cette dysimmunité pourrait conduire à des approches thérapeutiques.

D'autres pistes liant dépression et athérosclérose sont suggérées par l'étude de patients coronariens et déprimés : une hyperagrégabilité plaquettaire, une diminution de la fibrinolyse physiologique, etc. Leur impact chez les patients insuffisants cardiaques avec des artères coronaires saines est inconnu.

Dépression et insuffisance cardiaque sont ainsi associées à des dysfonctionnements de grands systèmes homéostatiques assez similaires, voire communs. Un énorme travail d'investigation reste

à mener pour explorer de manière concurrente ces diverses voies biologiques et clarifier leur impact chez les patients insuffisants cardiaques, avant de pouvoir un jour envisager des approches thérapeutiques plus ciblées.

MARQUEUR OU FACTEUR PRONOSTIQUE

Pour répondre à cet enjeu, il faudrait disposer d'études d'intervention et montrer que le traitement de la dépression chez ces patients réduit les complications évolutives de l'insuffisance cardiaque et améliore son pronostic. Ces études sont en cours.

Pour l'heure, seules quelques études d'intervention psychosociale et psychothérapeutique d'une part, et pharmacologique d'autre part, réalisées en postinfarctus, donc chez des patients cardiaques à risque d'événement grave, apportent quelques éléments de réflexion. Dans ce contexte spécifique du postinfarctus, ces études ont montré :

– Que l'administration d'un antidépresseur de la classe des IRS (sertraline [Zoloft[®]]) réduit le risque rythmique, le risque de réinfarctus, les symptômes dépressifs, et améliore la qualité de vie, sans faire apparaître de problèmes d'intolérance cardiovasculaire, i.e. sans affecter significativement la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'ECG (intervalle QT...), etc. (31). Dans cette étude (*Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial, SADHART*), le bénéfice sur la mortalité et la récurrence d'infarctus n'a été qu'une tendance non significative (14,5 % versus 22,4 %), mais l'essai n'avait pas la puissance statistique pour démontrer un impact sur ce critère de morbidité, qui n'était qu'un critère secondaire de jugement. Une étude similaire, sponsorisée par le National Institute of Mental Health (*SADHART-CHF*), est en cours en Amérique du Nord chez des patients insuffisants cardiaques en classe NYHA II, avec un suivi de plus de deux ans qui devrait permettre d'obtenir des données d'efficacité sur la morbidité plus précises.

– Qu'un soutien psychosocial avec psychothérapie cognitivo-comportementale (visant à développer chez les sujets déprimés une prise de conscience des troubles et de nouvelles attitudes) permet également de réduire les symptômes dépressifs, d'améliorer la qualité de vie, sans bénéfice sur la morbidité (essai *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease, ENRICHD*) [31]. Dans cet essai, la prescription – autorisée – d'un antidépresseur s'est accompagnée d'une réduction significative de la mortalité (en moyenne – 43 %), mais il s'agit d'une analyse a posteriori qui demande confirmation.

À ce stade des investigations, on constate donc que l'amélioration de la dépression, en tout cas de ses symptômes, ne semble pas modifier de manière mesurable le devenir de la maladie cardiaque. Insistons pour dire combien ces toutes premières données restent préliminaires et combien des données d'intervention sont encore manquantes chez les patients insuffisants cardiaques. Cela ne signifie naturellement pas que le cardiologue doit se désintéresser du dépistage et de la prise en charge – pharmacologiquement ou non – d'une dépression chez ses patients, car le bénéfice est indiscutable sur la qualité de vie, et probable sur l'observance thérapeutique. Quant au rôle des traitements bêtabloquants dans la genèse pos-

sible de troubles dépressifs suggéré par des observations cliniques et des rapports assez contradictoires mais anciens, une récente méta-analyse d'une quinzaine d'études randomisées bêtabloquant versus placebo avec suivi de plus de six mois (plus de 35 000 patients) conclut à l'absence d'association significative (32).

CONCLUSION

Les données épidémiologiques disponibles suggèrent que l'existence de symptômes dépressifs affecte le pronostic cardiaque des patients avec dysfonction ventriculaire gauche, en particulier la mortalité, notamment sur le moyen et le long terme (plus d'un an). Elles sont à l'origine de l'intérêt porté désormais à l'étude de l'affectivité et de variables psychosociales chez les patients insuffisants cardiaques.

Ce lien pronostique semble pourtant assez complexe. Il dépend en partie du contexte du patient (son histoire, ses attitudes face à la maladie et à sa santé, son isolement socio-affectif, ses autres comorbidités somatiques...), et en partie de l'histoire de la cardiopathie, en tout cas de la manière dont celle-ci est vécue. L'apparition d'une dépression semble se comporter comme un cofacteur pronostique, intervenant par diverses voies, directes (possiblement biologiques) et indirectes (attitudes et comportements).

Les limites méthodologiques des études publiées, l'importance de l'enjeu pour la prise en charge de nos patients insuffisants cardiaques et l'absence de données françaises, ou même sud-européennes, ont conduit à mettre en place en France l'étude PANIC (étude de la valeur pronostique de l'affectivité négative dans l'insuffisance cardiaque). Il s'agit d'une étude multicentrique d'observation, avec suivi pendant au moins deux ans de plus de 700 patients insuffisants cardiaques avec fraction d'éjection $\leq 40\%$, ayant eu dans l'année écoulée au moins un épisode de décompensation cardiaque avéré. Cette étude de cohorte vise à confirmer la valeur pronostique d'une dépression sur la survie et les autres événements cardiaques majeurs, en ajustant sur le niveau d'éducation et d'observance thérapeutique les traitements et les autres cofacteurs pronostiques classiques dans l'insuffisance cardiaque, à étudier la nature de la surmortalité si celle-ci est confirmée, et à tester diverses voies biologiques explicatives (en particulier rythmique, vagosympathique et dysimmunitaire). ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:29-43.
2. Murberg TA, Bru E, Svebak S et al. Depressed mood and subjective health symptoms as predictors of mortality in patients with congestive heart failure: a two-year follow-up study. *Int J Psychiatry Med* 1999;29:311-26.
3. Jiang W, Alexander J, Christopher E et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:1849-56.
4. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:199-205.
5. Faris R, Purcell H, Henein MY et al. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:541-51.

6. Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:261-7.
7. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1542-9.
8. Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2000;6:300-5.
9. Sullivan M, Levy WC, Russo JE et al. Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. *J Card Fail* 2004;10:390-6.
10. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M et al. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049-53.
11. Koenig HG, George LK, Peterson BL et al. Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry* 1997;154:1376-83.
12. Frasure-Smith N, Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67(Suppl. 1):S19-S25.
13. Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000;160:1818-23.
14. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
15. Onder G, Penninx BW, Landi F et al. Depression and adverse drug reactions among hospitalized older adults. *Arch Intern Med* 2003;163:301-5.
16. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ et al. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:40-6.
17. Lampert R, Joska T, Burg MM et al. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation* 2002;106:1800-5.
18. Luukinen H, Laippala P, Huikuri HV. Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. *Eur Heart J* 2003;24:2021-6.
19. Carney RM, Freedland KE, Miller GE et al. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002;53:897-902.
20. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *Circulation* 1998;98:1510-6.
21. Gibelin P. Valeur pronostique de l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque dans l'insuffisance cardiaque chronique. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1998;91:15-8.
22. Galinier M, Pathak A, Fourcade J et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475-82.
23. Balogh S, Fitzpatrick DF, Hendricks SE et al. Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:201-6.
24. Carney RM, Freedland KE, Stein PK et al. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62:639-47.
25. McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL et al. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;142:617-23.
26. Orus J, Roig E, Perez-Villa F et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:419-25.
27. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Ann Rev Med* 2001;52:15-27.
28. Parissis JT, Adamopoulos S, Rigas A et al. Comparison of circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression. *Am J Cardiol* 2004;94:1326-8.
29. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:370-9.
30. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E et al. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:203-8.
31. Joynt KE, O'Connor CM. Lessons from SADHART, ENRICH, and other trials. *Psychosom Med* 2005;67(Suppl. 1):S63-S66.
32. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.

► AUTO-ÉVALUATION

► 1. La prévalence des symptômes dépressifs chez les patients insuffisants cardiaques ambulatoires est :

- a. la même que dans la population générale du même âge
- b. le double de celle de la population générale du même âge
- c. le triple de celle de la population générale du même âge

► 2. Quelles sont les affirmations vraies concernant l'impact pronostique d'une dépression au cours de l'évolution d'une insuffisance cardiaque ?

- a. l'existence de symptômes dépressifs augmente significativement la mortalité des patients insuffisants cardiaques

- b. l'existence de symptômes dépressifs augmente significativement le taux de réadmissions pour aggravation de l'insuffisance cardiaque
- c. l'impact pronostique d'une dépression au cours de l'insuffisance cardiaque augmente avec le temps
- d. l'impact d'une dépression sur la mortalité est en grande partie indépendant de la gravité de la maladie cardiaque sous-jacente

► 3. De façon générale, les patients déprimés :

- a. ont une mauvaise observance des traitements et des recommandations
- b. sont en retrait social
- c. ont un déséquilibre vago-sympathique
- d. présentent un état d'inflammation chronique

Réponses : 1. c ; 2. a, b, c, d ; 3. a, b, c, d.

Nouvelles de l'industrie pharmaceutique



"Vivre Marfan" : les recommandations

Le syndrome de Marfan est une maladie d'origine génétique à transmission autosomique dominante, qui atteint l'un des composants du tissu conjonctif, la fibrilline le plus souvent, bien que d'autres gènes puissent également être en cause. Il se manifeste par des signes squelettiques, oculaires, cardiovasculaires, cutanés, pulmonaires et de dure-mèriens. Les critères diagnostiques de la maladie sont les critères révisés en 1996 à Gand. Ce sont les atteintes cardiovasculaires qui conditionnent le pronostic vital, du fait du risque de dissection aortique, souvent précédée de dilatation, et d'atteinte valvulaire. La relation entre dilatation aortique et morbi-mortalité cardiovasculaire est clairement établie. De ce fait, l'un des objectifs de la prise en charge des patients atteints du syndrome de Marfan est la prévention des complications cardiovasculaires de la maladie, et en particulier de la dissection aortique.

Le pronostic du syndrome de Marfan s'est considérablement amélioré ces dernières décennies grâce à deux types d'interventions préventives : la prise en charge médicamenteuse et la chirurgie aortique prophylactique.

Les recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes cardiovascu-

laires du syndrome de Marfan sont importantes à deux titres : d'abord, parce qu'il s'agit d'un terrain quasiment vierge, les études cliniques réalisées jusqu'ici n'ayant encore jamais servi à l'établissement de véritables recommandations ; ensuite, parce que ces recommandations concernent une maladie rare, présente dès l'enfance, et que leur rédaction pour une telle maladie est une première en France dans le domaine de la cardiologie.

L'Association française du syndrome de Marfan a été à l'origine de l'élaboration de ce texte, et a ainsi montré qu'elle pouvait motiver les experts cardiologues, pédiatres et généticiens spécialistes de cette maladie, qui ont chacun apporté leur pierre à la rédaction de ce document important. La Société française de cardiologie aide à sa diffusion.

La mesure du diamètre aortique chez l'enfant et l'adulte répond à trois objectifs : participer au diagnostic du syndrome de Marfan (la dilatation aortique est l'un des critères majeurs), suivre l'évolution du diamètre aortique et poser l'indication opératoire (sur la valeur du diamètre maximal et sur son évolution dans le temps). Cette mesure, qui fait le plus souvent appel à l'échocardiographie (annuelle dans le cas général), doit être effectuée à différents niveaux (anneau, sinus de Valsalva, jonction sinotubulaire, tubulaire), en échographie bidi-

mensionnelle, en vue parasternale grand axe. La tomographie ou l'IRM ne sont pas nécessaires en routine, mais elles peuvent se révéler indispensables à certains stades de l'évolution de la maladie. Elles peuvent valider un diamètre échographique mesuré imparfaitement ou d'évolutivité importante, visualiser les parties de l'aorte qui ne l'ont pas bien été par l'échographie transthoracique, et préciser une indication opératoire.

En termes de traitement médicamenteux préventif des atteintes cardiovasculaires, la classe des bêtabloquants est celle dont le bénéfice a été le mieux établi. Ceux-ci, en diminuant la force et la rapidité de l'éjection sanguine par le ventricule gauche, réduisent la pression, la traction brutale sur la paroi aortique à ce niveau, et limitent ainsi la tendance à la dilatation du vaisseau. Ce traitement doit être débuté le plus tôt possible.

Dans le cadre du plan gouvernemental Maladies rares, le syndrome de Marfan a été retenu comme l'une des six maladies devant bénéficier d'une carte de soins et d'urgence individualisée. Cette carte officielle est diffusée par l'intermédiaire du Centre de référence Marfan et des consultations spécialisées, ainsi que par les soins de l'association.

A. Lavergne