

Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy A Proof-of-Concept Pilot Study

Karen Sliwa, MD, PhD; Lori Blauwet, MD; Kemi Tibazarwa, MD; Elena Libhaber, PhD; Jan-Peter Smedema, MD, MMed(Int); Anthony Becker, MD; John McMurray, MD, FESC; Hatice Yamac, MD; Saida Labidi, MSc; Ingrid Struman, PhD; Denise Hilfiker-Kleiner, PhD

Background—Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a potentially life-threatening heart disease that occurs in previously healthy women. We identified prolactin, mainly its 16-kDa angiostatic and proapoptotic form, as a key factor in PPCM pathophysiology. Previous reports suggest that bromocriptine may have beneficial effects in women with acute onset of PPCM.

Methods and Results—A prospective, single-center, randomized, open-label, proof-of-concept pilot study of women with newly diagnosed PPCM receiving standard care (PPCM-Std; n=10) versus standard care plus bromocriptine for 8 weeks (PPCM-Br, n=10) was conducted. Because mothers receiving bromocriptine could not breast-feed, the 6-month outcome of their children (n=21) was studied as a secondary end point. Blinded clinical, hemodynamic, and echocardiographic assessments were performed at baseline and 6 months after diagnosis. Cardiac magnetic resonance imaging was performed 4 to 6 weeks after diagnosis in PPCM-Br patients. There were no significant differences in baseline characteristics, including serum 16-kDa prolactin levels and cathepsin D activity, between the 2 study groups. PPCM-Br patients displayed greater recovery of left ventricular ejection fraction (27% to 58%; $P=0.012$) compared with PPCM-Std patients (27% to 36%) at 6 months. One patient in the PPCM-Br group died compared with 4 patients in the PPCM-Std group. Significantly fewer PPCM-Br patients (n=1, 10%) experienced the composite end point of poor outcome defined as death, New York Heart Association functional class III/IV, or left ventricular ejection fraction <35% at 6 months compared with the PPCM-Std patients (n=8, 80%; $P=0.006$). Cardiac magnetic resonance imaging revealed no intracavitary thrombi. Infants of mothers in both groups showed normal growth and survival.

Conclusions—In this trial, the addition of bromocriptine to standard heart failure therapy appeared to improve left ventricular ejection fraction and a composite clinical outcome in women with acute severe PPCM, although the number of patients studied was small and the results cannot be considered definitive. Larger-scale multicenter and blinded studies are in progress to test this strategy more robustly. (*Circulation*. 2010;121:1465-1473.)

Key Words: cardiomyopathy ■ heart failure ■ hormones ■ parturition ■ pregnancy

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is characterized by new onset of heart failure between 1 month before and 5 months after delivery in previously healthy women.¹ The clinical presentation and management of PPCM and its outcome have been reviewed recently.^{1,2} Only 23% to 54% of patients show recovery of cardiac function within 6 months.^{3–6} Investigation of a large cohort of PPCM patients demonstrated that this condition is associated with a proinflammatory response, as evidenced by elevated plasma levels

of tumor necrosis factor- α , Fas-Apo-1, interleukin-6, and C-reactive protein (CRP).^{5,7,8}

Editorial see p 1463 Clinical Perspective on p 1473

We recently reported that enhanced oxidative stress in a mouse model for PPCM (mice with a cardiac-specific deletion for signal transducer and activator of transcription-3) triggers the activation of cathepsin D, a ubiquitous lysosomal

Received August 13, 2009; accepted January 11, 2010.

From the Hatter Cardiovascular Research Institute, Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town (K.S., K.T.), and Soweto Cardiovascular Research Unit, Department of Cardiology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa (K.S., K.T., E.L., A.B.); Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minn (L.B.); Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, Cape Town, South Africa (K.T.); Netcare N1 City Hospital, Cape Town, South Africa (J.-P.S.); British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, Glasgow, UK (J.M.); and Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany (H.Y., S.L., D.-H.K.) and GIGA-R, Liège, Belgium (I.S.).

This study is a proof-of-concept study and was initiated before the new Declaration of Helsinki 2008 was published. Therefore, it has not been registered as a clinical trial on a publicly accessible Web site.

Correspondence to Karen Sliwa, MD, PhD, FESC, FACC, DTM&H, Hatter Cardiovascular Research Institute, Department of Medicine, Medical School, Groote Schuur Hospital and University of Cape Town, Anzio Rd, Observatory, Cape Town 7925, South Africa. E-mail sliwa-hahnlek@mdh-africa.org

© 2010 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496

Table 1. Baseline Characteristics, Treatment, and 6-Month Results for 20 PPCM Patients

Patient	Group	Age, y	Parity, n	Symptom Onset Postpartum, d	Carvedilol Dose, mg BID	Enalapril Dose, mg/d	Furosemide Dose, mg/d	Aldactone Dose, mg/d
1	PPCM-Std	23	2	25	6.25	10	80	25
4	PPCM-Std	21	2	18	12.5	10	80	25
5	PPCM-Std	22	1	20	6.25	5	80	25
9	PPCM-Std	46	3	21	12.5	10	120	50
10	PPCM-Std	24	2	26	25	10	80	25
12	PPCM-Std	21	1	26	6.25	5	80	0
13	PPCM-Std	24	1	22	25	10	80	25
16	PPCM-Std	44	6	28	12.5	5	80	0
17	PPCM-Std	18	1	12	6.25	5	80	0
20	PPCM-Std	38	3	7	12.5	10	80	25
2	PPCM-Br	22	2	8	6.25	5	80	25
3	PPCM-Br	38	3	14	6.25	5	80	12.5
6	PPCM-Br	24	1	26	12.5	5	80	25
7	PPCM-Br	22	2	7	6.25	5	80	25
8	PPCM-Br	18	2	24	6.25	5	80	25
11	PPCM-Br	24	2	7	6.25	10	120	25
14	PPCM-Br	23	1	4	25	5	80	50
15	PPCM-Br	28	1	30	25	5	80	25
18	PPCM-Br	22	1	2	6.25	5	80	25
19	PPCM-Br	18	1	3	12.5	5	120	0

LVEDD indicates LV end-diastolic diameter; CHF, congestive heart failure; and NR, not reported.

enzyme that subsequently cleaves serum prolactin into its antiangiogenic and proapoptotic 16-kDa form.⁹ This is associated with endothelial inflammation, impaired cardiomyocyte metabolism, and reduced myocardial contraction, suggesting that oxidative stress, inflammation, and prolactin may be interconnected and responsible for initiating PPCM.

Similarly, we found evidence for increased oxidative stress, enhanced cathepsin D activity, and increased prolactin cleavage in patients with acute PPCM.⁹ More recently, we documented a close correlation between N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP; a marker of ventricular wall stress and heart failure), prolactin, and markers of oxidative stress (oxidized low-density lipoprotein) and inflammation (interferon- γ), further supporting the detrimental role of the oxidative stress–prolactin axis.¹⁰

Importantly, blockade of prolactin with the dopamine-2D agonist bromocriptine prevented the onset of PPCM in mice and in 6 women at high risk of this condition as a result of documented PPCM in a previous pregnancy.⁹ Several case reports have also described seemingly beneficial effects from the addition of bromocriptine to standard heart failure therapy in patients with acute PPCM.^{9,11,12} Although these preliminary results suggesting beneficial effects of bromocriptine treatment in patients with acute PPCM appear promising, concerns have been raised about the risk of thrombotic complications, including cerebral vascular incident and myocardial infarction, related to bromocriptine therapy^{13–16} and the consequences for the children of these patients because the mothers are unable to breast-feed.¹⁷

The present work summarizes data from the first randomized study to assess the efficacy of bromocriptine on recovery

of left ventricular (LV) function, symptom status, and other clinical measures in patients presenting within the first month postpartum with new-onset symptomatic PPCM and an LV ejection fraction (LVEF) <35%. The progress of the newborn children over the 6-month follow-up period was also studied. All open-label efficacy assessments were made by independent blinded investigators.

Methods

Study Design and Patient Recruitment

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, and complies with the Declaration of Helsinki. All patients and control subjects gave written informed consent before study entry. Twenty consenting consecutive patients diagnosed with PPCM and fulfilling the inclusion criteria were enrolled in the study. All patients were included and randomized with a computer-generated randomization list within 24 hours of diagnosis.

The study was conducted at the Chris Hani Baragwanath Hospital. Patients were referred from local clinics, secondary hospitals, and the Department of Obstetrics at the Chris Hani Baragwanath Hospital. History of preexisting cardiac symptoms and signs, occurrence of preeclampsia, and mode of delivery were obtained from the patient and confirmed by examination of the obstetric card carried by each patient. Symptoms and signs were recorded during first presentation at the cardiac unit at the Chris Hani Baragwanath Hospital (baseline) and after a follow-up period of 6 months. Clinical assessment, echocardiography, and blood analysis were performed at baseline and at 6 months. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) was obtained 4 to 6 weeks after diagnosis in patients receiving bromocriptine.

Inclusion criteria were symptoms of congestive heart failure that developed in the last month of pregnancy or during the first month postpartum, no other identifiable cause for heart failure, and LVEF

Table 1. Continued

Prolactin at Baseline, $\mu\text{g/L}$	Prolactin at 6 mo, $\mu\text{g/L}$	NYHA Class at Baseline	NYHA Class at 6 mo	LVEDD at Baseline, mm	LVEDD at 6 mo, mm	LVEF at Baseline, %	LVEF at 6 mo, %	Prespecified End Point of Poor Outcome
54	60	III	III	46	43	33	40	Yes
11	NR	II	NR	61	NR	28	NR	Yes (died 1 mo after baseline of sudden death)
9	NR	IV	NR	65	NR	18	NR	Yes (died 1 mo after baseline of CHF)
16	16	IV	III	62	60	24	22	Yes
50	48	II	II	60	62	19	24	Yes
50	9	II	I	59	52	34	50	No
5	NR	II	NR	62	NR	34	NR	Yes (died 3 mo after baseline of CHF)
233	7	III	III	57	43	32	44	Yes
52	NR	IV	NR	59	NR	14	NR	Yes (died on index admission)
30	8	II	II	60	74	32	37	No
135	8	IV	I	33	44	34	58	No
122	6	II	I	65	59	29	37	No
22	7	II	I	68	65	30	62	No
56	7	II	I	54	51	27	72	No
4	6	II	I	56	48	30	56	No
91	25	III	I	63	51	30	58	No
55	8	IV	I	55	47	33	60	No
18	13	II	I	49	34	32	75	No
NR	NR	III	NR	55	NR	18	NR	Yes (died on index admission)
5	12	III	I	54	56	8	48	No

<35% by transthoracic echocardiography. Exclusion criteria were systolic blood pressure >160 or <95 mm Hg or diastolic >105 mm Hg; clinical conditions other than cardiomyopathy that could increase plasma levels of inflammatory markers such as sepsis, autoimmune disease, or HIV positivity; significant liver disease (defined as liver transaminase levels >2 times the upper limit of normal); history of peptic ulcer disease; history of psychiatric disorders; impaired renal function (defined as urea and/or creatinine >1.5 times the upper limit of normal); and any clinical condition that, according to the investigators, precluded inclusion in the study such as ischemic heart disease or malignancy.

All patients received treatment with the diuretic furosemide and the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril. Patients with an LVEF <25% or LV thrombus received anticoagulation therapy with warfarin for 6 months. Carvedilol was added after resolution of overt heart failure. Enalapril and carvedilol doses were titrated upward as tolerated during the first 4 weeks after diagnosis and then remained unchanged throughout the remainder of the 6-month study period. Furosemide dose was decreased as indicated according to clinical assessment during the 6-month study period. The 10 patients randomized to standard therapy (PPCM-Std group) were treated as outlined above. The 10 patients randomized to standard therapy plus bromocriptine (PPCM-Br) received bromocriptine 2.5 twice daily for 2 weeks followed by 2.5 mg daily for 6 weeks in addition to standard heart failure therapy. After the initial screening and baseline visits, monthly outpatient visits were scheduled for clinical assessment and evaluation of medication compliance.

Echocardiography, Cardiac MRI, Assessment of New York Heart Association Functional Class, and Noninvasive Blood Pressure Measurements

Patients were diagnosed by specialist physicians and cardiologists working at the Chris Hani Baragwanath Hospital. Patients were included in this trial within 24 hours after diagnosis once the diagnosis was confirmed by a cardiologist (K.S.), who repeated the

echocardiography. Two-dimensional and targeted M-mode echocardiography with Doppler color-flow mapping was performed with either a Hewlett Packard Sonos 5500 (Royal Philips Electronics, Amsterdam, the Netherlands) or a VIVID i (General Electric Company, Fairfield, Conn) echocardiography machine. Systolic and diastolic LV dimensions were measured according to the American Society of Echocardiography guidelines.¹⁸ Measurements of LV dimensions and function were determined by use of the average of ≥ 3 cycles. Mitral effective regurgitant orifice area and Doppler parameters of diastolic function were measured according to American Society of Echocardiography guidelines.^{19,20} Echocardiography was recorded on video or a compact disk and stored within the Soweto Cardiovascular Research Unit Division for further reference, audit purposes, and repeat blinded analysis by a single operator.

Cardiac MRI was performed 4 to 6 weeks after diagnosis in patients receiving bromocriptine to detect possible mural thrombi. Studies were performed with a 1.5-T MRI scanner (General Electric, Milwaukee, Wis) with a cardiac-dedicated phased-array coil. The cardiac MRI studies were ECG triggered by standard software. Studies consisted of steady-state free precession and spin echo. Short-axis, transverse, and coronal views were obtained. Steady-state free-precession sequences were performed to assess regional wall motion abnormalities and LVEF. Slice thickness was 8 mm with no gap, 256×256 matrix, 400-mm field of view, and 1.6×1.6×8-mm voxel size. The total time required for the investigation was 30 to 45 minutes. Gadolinium enhancement was not studied. Ventricular parameters were assessed in a standard manner by 1 observer using commercially available software (CAAS MRV, Pie Medical Imaging, Maastricht, the Netherlands). The cardiac MRI studies were assessed by 2 independent experienced observers who determined the presence or absence of intracavitary thrombi.

New York Heart Association (NYHA) functional class of each patient at baseline and follow-up visits was evaluated by a physician who was provided clinical data but was blinded to treatment allocation and was unaware of the results of the laboratory tests. Heart rate and systolic and diastolic blood pressures were measured noninvasively with a Critikon Dinamap Vital Signs Monitor 1846

and calculated as mean values from 5 readings. Measurements were made after a 30-minute resting period in patients in the sitting position with 2-minute intervals between successive measurements.

Research-Specific Blood Tests

Blood (8 mL) was withdrawn from an antecubital vein, collected in prechilled tubes containing EDTA acid or clot activator, and mixed rapidly. Plasma or serum was separated by centrifugation at 2500 rpm for 7 minutes within 10 minutes of collection. Aliquots were stored at -80°C for possible future analysis. High-sensitivity CRP (hsCRP) was measured as described previously.^{5,7,8} In addition, prolactin, NT-proBNP, full blood count, liver function, and creatinine were measured. Serum levels of 16-kDa prolactin were measured by immunoprecipitation followed by Western blotting. Cathepsin D activity was assayed with the Sensolyte 520 Cathepsin D Assay Kit (MoBiTec) as previously described.⁹

Analysis of Outcome

The prespecified combined end point of poor outcome was defined as death, NYHA functional class III/IV, or LVEF $<35\%$ at 6 months as previously described.⁸

Assessment of Children

Standard growth monitoring charts issued by the South African Department of Health and maintained by primary physicians were obtained for the newborn children of mothers included in this study. These charts listed the weight of each child at birth and at regular intervals to 6 months and beyond. Weights were plotted on World Health Organization weight-for-age Child Growth Standard charts for girls and boys.^{21,22}

Statistical Analysis

Data were analyzed with the SAS version 9.1 statistical program (SAS Institute Inc, Cary, NC). Results are expressed as mean \pm SD or median (range). Comparison between groups at baseline and within groups (baseline to 6 months) of class variables was analyzed by χ^2 test or the Fisher exact test when adequate. NT-proBNP data were log transformed. To assess differences between the 2 treatment groups, we analyzed mean changes (baseline to 6 months) in all continuous variables with a *t* test or an exact Wilcoxon 2-sample test when distribution was not normal. For within-group comparisons, a paired *t* test or a sign test when distribution was not normal was performed. Significance was assumed at a 2-sided value of $P < 0.05$.

Results

Baseline Characteristics and Treatment

Ninety-three patients with suspected PPCM were screened to recruit 20 consecutive patients with confirmed PPCM who were HIV negative and presented within 1 month postpartum. As depicted in Tables 1 and 2, the baseline characteristics of patients in the PPCM-Br and PPCM-Std groups were similar in terms of age, parity, NYHA functional class, systolic and diastolic blood pressures, heart rate, LV end-diastolic and end-systolic dimensions, and LVEF. Median prolactin and median NT-proBNP levels were comparable, whereas serum levels of 16-kDa prolactin and cathepsin D activity were elevated to a similar degree in all patients (Figure 1).

Treatment with standard heart failure medications was similar between the PPCM-Br and PPCM-Std groups (Table 1). Median dose of enalapril in the PPCM-Br group was 5 mg/d (range, 5 to 10 mg/d) and in the PPCM-Std group was 10 mg/d (range, 5 to 10 mg/d). Median dose of carvedilol in the PPCM-Br group was 6.25 mg twice daily (range, 6.25 to 25 mg) and in the PPCM-Std group was 12.5 mg twice daily (range, 6.25 to 25 mg). Median dose of furosemide at 6

Table 2. Baseline Characteristics of PPCM-Br Versus PPCM-Std Patients

	PPCM-Br (n=10)*	PPCM-Std (n=10)*	P
Clinical parameters			
Age, y	24 \pm 6	28 \pm 10	0.60
Parity, n (range)	1.5 (1–3)	2 (1–6)	0.52
Systolic blood pressure, mm Hg	116 \pm 23	110 \pm 19	0.50
Diastolic blood pressure, mm Hg	70 \pm 16	76 \pm 18	0.45
Heart rate, bpm	102 \pm 13	108 \pm 15	0.34
NYHA functional class, n (%)			1.00
II	5 (50)	5 (50)	
III/IV	5 (50)	5 (50)	
Echocardiographic parameters			
LVEDD, mm	55 \pm 10	59 \pm 5	0.25
LVESD, mm	46 \pm 9	52 \pm 6	0.16
LVEF, %	27.2 \pm 8.1	26.9 \pm 7.6	0.87
Mitral regurgitation (grade)	2.1 \pm 0.6	1.9 \pm 0.6	0.70
Mitral ERO, cm ²	0.45 \pm 0.13	0.44 \pm 0.18	0.90
Laboratory parameters			
Hemoglobin, g/dL	13.0 \pm 2.2	11.8 \pm 1.9	0.22
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$ †	71 (6–109)	66 (5–96)	0.43
hsCRP, mg/L†	7.8 (1.1–58.0)	6.0 (4.0–115.3)	0.86
Prolactin, $\mu\text{g/L}$ †	49.9 (3.8–135.0)	30.0 (5.1–233.0)	0.87
Log NT-proBNP	8.54 \pm 1.14	8.45 \pm 1.24	0.88

LVEDD indicates LV end-diastolic diameter; LVESD, LV end-systolic diameter; and ERO, effective regurgitant orifice.

*Values are mean \pm SD unless otherwise specified.

†Values are median (range).

months was 80 mg/d (range, 80 to 120 mg). All patients, including those with normalized LV systolic function, continued on medical therapy with ACE inhibitor and carvedilol during the 6-month study period. Cardiac transplantation or implantation of a LV assist device is not performed in state hospital patients in the Gauteng province of South Africa.

Hemodynamic and Echocardiographic Parameters

Changes in systolic and diastolic blood pressures and heart rate from baseline to 6 months were not significantly different between the 2 treatment groups. In contrast, recovery of LVEF between baseline and 6 months was greater in the PPCM-Br group (31%) than in the PPCM-Std group (9%; $P=0.012$; Table 3 and Figure 2). Furthermore, the degree of mitral regurgitation significantly improved in the PPCM-Br group compared with the PPCM-Std group ($P=0.013$), as did several parameters of diastolic function (Table 3). No significant differences were observed in LV end-diastolic and end-systolic dimension change from baseline to 6 months between the 2 groups (Table 3).

NYHA Functional Class

All 9 surviving patients in the PPCM-Br group recovered to NYHA functional class I at 6 months. In contrast, all patients

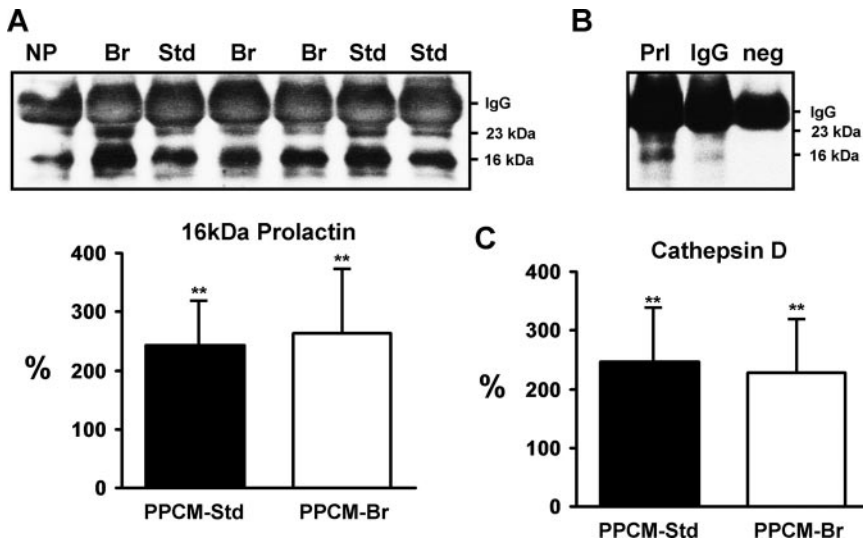


Figure 1. Analysis of prolactin subforms and cathepsin D activity in baseline serum probes from PPCM patients. A, Representative Western blot showing 16-kDa prolactin immunoprecipitated from serum probes of PPCM patients and from serum of a nulliparous (NP) control. Bar graph depicts 16-kDa prolactin serum levels in PPCM-Std (Std; n=7) and PPCM-Br (Br; n=8) vs the mean value of NP (n=3), which was set at 100% (** $P<0.01$ vs NP). B, The specificity of the immunoprecipitation (IP) was confirmed with anti-prolactin antibodies (Prl), nonspecific immunoglobulin G (IgG), and no antibody (neg) in a PPCM serum probe, followed by detection of 16-kDa prolactin by Western blot. C, Bar graph depicting cathepsin D activity in serum probes from PPCM patients (PPCM-Std, n=8; PPCM-Br, n=9) at baseline and in NP (n=7). Mean value of NP was set at 100% (** $P<0.01$ vs NP).

from the PPCM-Std group who survived 6 months were in NYHA functional class II (3 patients) or III (3 patients) (Tables 1 and 4).

Survival

The single patient who died in the PPCM-Br group presented in severe heart failure and survived only 7 days. All 9 remaining patients in the PPCM-Br group survived 6 months. Four patients in the PPCM-Std group died during the 6-month follow-up period: 1 died of heart failure during the index admission, 2 died of heart failure 4 to 12 weeks after

diagnosis, and 1 experienced sudden cardiac death 1 month after baseline assessment.

Laboratory Parameters

There was a difference in change of log NT-proBNP levels from baseline to 6 months of borderline statistical significance in the PPCM-Br patients compared with the PPCM-Std patients ($P=0.05$), whereas the reductions in prolactin and hsCRP levels at 6 months were similar between the 2 groups (Table 5).

Table 3. Comparison of Hemodynamic and Echocardiographic Parameters in PPCM-Br and PPCM-Std Patients at Baseline and 6 Months

	PPCM-Br Baseline (n=10)*	PPCM-Br 6 Months (n=9)*	PPCM-Std Baseline (n=10)*	PPCM-Std 6 Months (n=6)*	P†
Clinical parameters					
Systolic blood pressure, mm Hg	116±23	118±13	110±19	115±9	0.78
Diastolic blood pressure, mm Hg	70±16	74±9	76±18	73±6	0.77
Heart rate, bpm	102±13	64±7	108±15	79±15	0.22
Echocardiographic parameters					
LVEDD, mm	55±10	51±9	59±5	56±12	0.50
LVESD, mm	46±9	34±10	52±6	45±11	0.18
LVEF, %	27±8	58±11	27±8	36±11	0.0007
Mitral regurgitation (grade)	2.1±0.6	0.22±0.44	1.9±0.6	1.5±1.0	0.0042
Mitral ERO, cm ²	0.45±0.13	0.11±0.03	0.44±0.18	0.34±0.18	0.02
Left atrial diameter, cm	3.54±0.25	3.36±0.53	3.83±0.62	3.93±0.83	0.25
Mitral E velocity, cm/s	86±19	66±24	89±23	85±24	0.53
Mitral A velocity, cm/s	32±7	48±19	33±6	45±12	0.80
Mitral E velocity/A velocity ratio	2.82±0.76	1.63±1.13	2.73±0.68	1.94±0.67	0.82
Deceleration time, ms	118±26	197±59	136±30	168±36	0.08
Mitral medial annular (E') TDI velocity, cm/s	7.0±1.3	12.4±2.4	6.5±1.1	7.3±2.5	0.014
E/E' (medial annular velocity)	12.5±3.0	5.4±2.5	14.0±4.6	12.4±4.6	0.08
Mitral lateral annular (E') TDI velocity, cm/s	7.2±1.1	12.4±2.5	6.6±0.97	7.3±2.5	0.007
E/E' (lateral annular velocity)	12.0±2.0	5.4±2.5	13.8±4.2	12.1±3.9	0.051

Abbreviations as in Table 2, plus TDI indicates tissue Doppler imaging.

*Values are mean±SD.

†Comparing the change from baseline to 6 months in PPCM-Br and PPCM-Std patients.

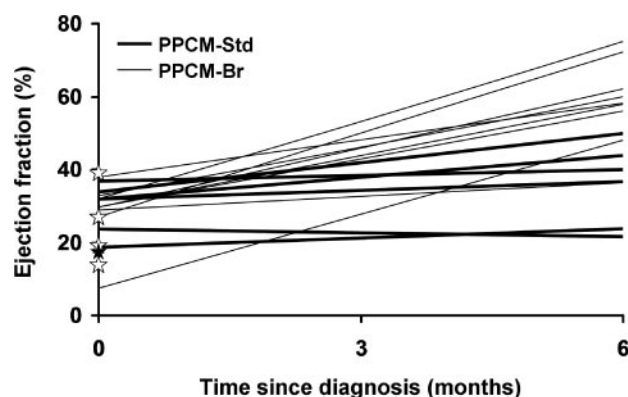


Figure 2. Change in LVEF from baseline to 6 months among survivors. Stars represent baseline LVEF for patients who died during the study period.

Combined Measure of Poor Outcome

The combined measure of poor outcome that included LVEF <35% (surviving PPCM-Br, 0 of 9 [0%] versus surviving PPCM-Std, 2 of 6 [33%]), NYHA functional class III/IV at 6 months (surviving PPCM-Br, 0 of 0 [0%] versus surviving PPCM-Std, 3 of 6 [50%]), or death within 6 months (PPCM-Br, 1 of 10 [10%] versus PPCM-Std, 4 of 10 [40%]) revealed that the PPCM-Br patients had better outcome than the PPCM-Std patients ($P=0.006$; Figure 3).

Thrombi and Thromboembolism

No adverse effects, including thromboembolism, were reported in either group. Cardiac MRI was performed at 4 to 6 weeks after diagnosis in 8 of the 10 patients in the PPCM-Br group to assess for thrombus formation. MRI results were not available for 1 patient who died before becoming stable enough for the MRI, and the images acquired for a second patient were not of sufficient quality for reliable assessment. None of the remaining patients had intracavitary thrombi (Figure 4).

Infant Growth Curves and Survival

All 21 children of the PPCM-Br and PPCM-Std patients showed normal growth curves when plotted on the World Health Organization standard weight-for-age growth charts (Figure 5A and B). Although the survival of all 21 children through the 6-month follow-up period was verified, weight-for-age data at 6 months were available for only 13 children.

Table 4. Comparison of NYHA Functional Class in PPCM-Br and PPCM-Std Patients at Baseline and 6 Months

	PPCM-Br at Baseline (n=10), n (%)	PPCM-Br at 6 mo (n=9), n (%)	PPCM-Std at Baseline (n=10), n (%)	PPCM-Std at 6 mo (n=6), n (%)	<i>P</i> *
NYHA functional class					0.008
I	0	9 (100)	0	0	
II	5 (50)		5 (50)	3 (50)	
III/IV	5 (50)		5 (50)	3 (50)	

*Comparing the change from baseline to 6 months in PPCM-Br and PPCM-Std patients.

The mothers of 5 children died during the course of the study and family members could not provide the children's growth charts, and the growth charts of the 3 other children with missing data were incomplete because of challenges in the delivery of quality care in the primary healthcare system in South Africa. However, all children had weight data up to the age of 3 months, and there were no significant differences in growth curves between the children of the PPCM-Br patients and those of the PPCM-Std patients.

Discussion

This prospective, single-center, randomized, open-label pilot study with blinded efficacy assessments showed that the addition of bromocriptine to standard heart failure therapy in women with PPCM appeared to result in significantly greater improvements in NYHA functional class, LV systolic and diastolic function, and degree of functional mitral regurgitation than seen with standard therapy alone. Bromocriptine seemed to be well tolerated, and no thrombotic complications were observed. Moreover, although bromocriptine stopped lactation and breast-feeding in the PPCM patients, the growth and survival of those infants were normal. However, our study was very small, and these findings are in no way definitive. On the other hand, these findings are encouraging and suggest that a larger study should be considered.

This proof-of-concept pilot study was performed in a group of homogeneous patients in terms of ethnic background, age, time point of diagnosis, and baseline characteristics. Unfortunately, blinding of the study was not possible because the PPCM-Std group continued to nurse their infants while the PPCM-Br group could not breast-feed because of bromocriptine-induced cessation of lactation. However, investigators were blinded for data analysis. We believe that the homogeneous patient cohort, well-balanced baseline characteristics, and blinded assessment of outcomes to some extent compensate for the small size of our study and its open-label design.

The design of the present study was chosen on the basis of our hypothesis that a cleaved form of the hormone prolactin initiates and drives PPCM and that early pharmacological blockade of prolactin with bromocriptine may improve the condition of patients with acute onset of PPCM before irreversible damage caused by cell death, fibrosis, and remodeling. Increased serum levels of 16-kDa prolactin and augmented cathepsin D activity at baseline in PPCM patients included in the present study support this hypothesis. The rationale for the dose and length of bromocriptine therapy was based on previous observations in animal models and a previous pilot study,¹¹ as well as several case reports in patients with PPCM.^{12,23,24} We believe that some of the apparently beneficial effects of bromocriptine result from eliminating the detrimental 16-kDa prolactin form, the harmful effects of which on the heart and the vasculature have been described experimentally.^{11,24} In addition, both forms of prolactin promote inflammation,²⁴ a reaction that seems to be associated with PPCM in this African cohort, because most patients displayed increased serum levels of the inflammatory marker hsCRP.⁵

Table 5. Comparison of Laboratory Parameters in PPCM-Br and PPCM-Std Patients at Baseline and 6 Months

	PPCM-Br at Baseline (n=10)	PPCM-Br at 6 mo (n=9)	PPCM-Std at Baseline (n=10)	PPCM-Std at 6 mo (n=6)	P†
Hemoglobin, g/dL‡	13.0±2.2	12.7±1.5	11.8±1.9	13.0±1.4	0.58
Creatinine, μ mol/L‡	71 (6–109)	78 (52–113)	66 (5–96)	62 (41–73)	0.86
hsCRP, mg/L‡	7.8 (1.1–58.0)	4.7 (1.0–10)	6.0 (4.0–115.3)	1.8 (1.1–15.1)	0.18
Prolactin, μ g/L‡	49.9 (3.8–135.0)	8.0 (5.9–25.0)	30.0 (5.1–233.0)	12.5 (7.4–60.0)	0.72
Log NT-proBNP†	8.54±1.14	5.62±0.80	8.45±1.24	6.64±0.60	0.056

*Comparing the change from baseline to 6 months in PPCM-Br and PPCM-Std patients.

†Values are mean±1SD.

‡Values are median (range).

Apart from its prolactin blocking role, bromocriptine may exert additional “off-target effects” in PPCM patients. For example, effects of bromocriptine on hemodynamic parameters in patients with heart failure were described 30 years ago²⁵ before treatment with ACE inhibitors and β -blockers was routine. Positive effects of bromocriptine on blood pressure, vascular resistance, and plasma norepinephrine levels have been described.²⁵ Moreover, bromocriptine has been shown to increase stroke volume index and to decrease LV filling pressure.^{25,26} Whether these potential beneficial effects of bromocriptine on hemodynamic parameters play a role in contemporary patients with heart failure who are treated with ACE inhibitors and β -blockers remains to be elucidated.

Bromocriptine may also affect metabolic parameters. We observed that PPCM patients display increased oxidized low-density lipoprotein serum levels compared with healthy postpartum women,⁹ suggesting impaired antioxidative defense mechanisms and potential metabolic perturbations. In turn, Wexler and McMurtry²⁷ reported that, experimentally, bromocriptine treatment reduced triglyceride, free fatty acid, total cholesterol, and glucose levels in isoproterenol-induced heart failure. Whether such parameters play a role in the pathophysiology of PPCM is currently under investigation in experimental models.

In addition, bromocriptine has been shown to inhibit oxidative stress-induced cell death in neuronal cells by

dopamine D2 receptor-dependent transactivation of c-Src/endothelial growth factor receptor and downstream PI3K-Akt signaling, which results in upregulation of antiapoptotic Bcl-2.²⁸ Preliminary data show that bromocriptine treatment increases Akt activation and upregulates Bcl-2 expression in the heart of postpartum mice (D.H.-K., unpublished data, 2010), suggesting that bromocriptine may indeed have direct cardioprotective effects. Taken together, these data show that off-target effects of bromocriptine on metabolism, oxidative stress, and cytoprotection may act in concert with its prolactin-lowering capacity and may help to explain the positive effects of prolonged treatment with bromocriptine beyond an effective prolactin blockade.

We found that the overall mortality rate in the PPCM-Std group was high. Other studies have demonstrated a lower PPCM mortality rate (averaging $\approx 15\%$), including our own series of 100 patients^{1,5,8} and the prospective long-term study by Fett et al.⁴ One explanation for the differences in mortality rate between the present study and our other series of 100 patients might be the inclusion criteria. In the present study, patients were enrolled very early (within 24 hours after diagnosis). This timely enrollment was not possible for the previous cohort of 100 patients. As a consequence, some patients in that study died between diagnosis and enrollment. In addition, our previous study included patients diagnosed

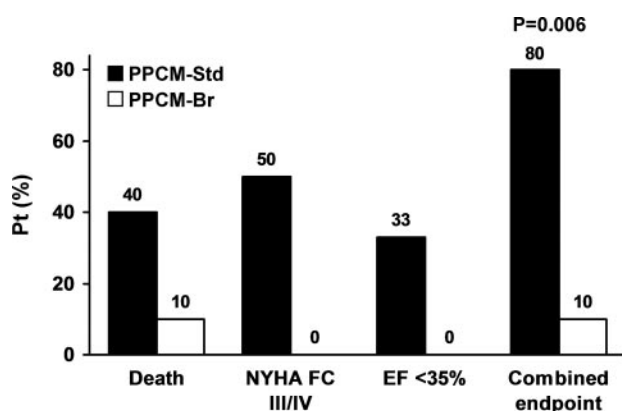


Figure 3. Comparison of 6-month prespecified poor outcome, including death, NYHA functional class (FC) III/IV, and LVEF <35% among survivors, and the combined end point including all 3 of these end points for PPCM-Br vs PPCM-Std patients (Pt).

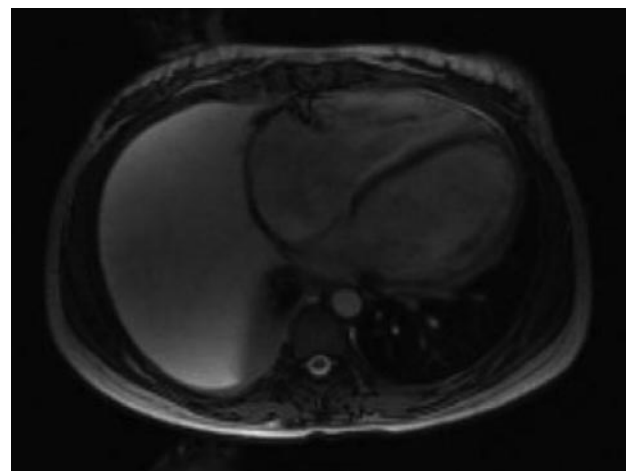


Figure 4. Cardiac MRI (transverse view, steady-state free-precession sequence) in a young African woman 2 months after delivery demonstrates marked dilation of both ventricles and the right atrium. LVEF is 8%.

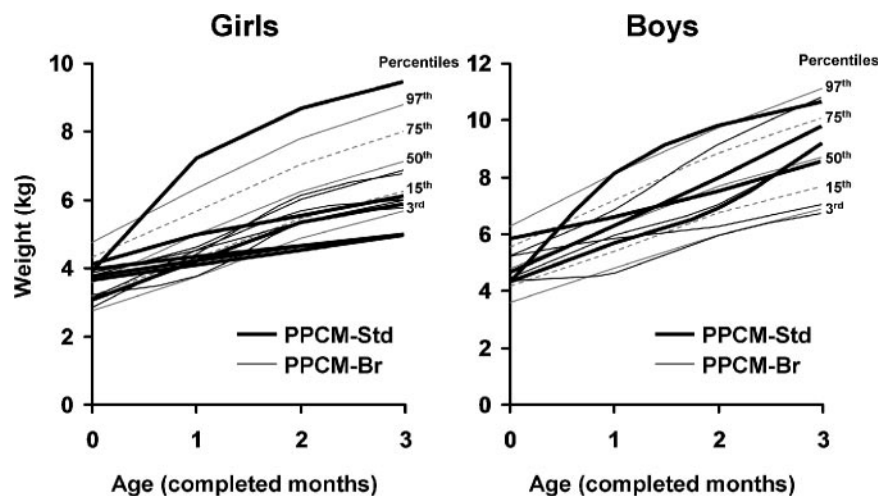


Figure 5. Growth and survival of children of PPCM study mothers from birth to 3 months plotted on World Health Organization growth charts.

between 4 weeks and 5 months postpartum. The development of symptoms >4 weeks postpartum may be a manifestation of milder forms of this disease.

In this study, the cause of death in the PPCM-Std group was either heart failure or sudden cardiac death, with all deaths occurring within 3 months of randomization. In contrast, the 1 patient who died in the PPCM-Br group was admitted with severe heart failure and died 7 days after diagnosis while still in the intensive care unit.

The safety of bromocriptine treatment during pregnancy has already been assessed by a survey of 1400 pregnant women who took bromocriptine primarily in the first few weeks of pregnancy and found no increased rates of abortion or congenital malformations.²⁹ In the postpartum phase, bromocriptine has been used worldwide since 1980 to suppress lactation. However, concerns have been raised about a potential risk for cerebral and cardiovascular complications, as emphasized in some case reports describing stroke,¹³ seizure,¹⁵ coronary artery thrombosis,¹⁵ and coronary artery vasospasm.¹⁴ Although these data were observational, bromocriptine was withdrawn from the market in the United States in 1994 for use as an agent to block lactation.

It is known that the postpartum period is associated with an increased risk of thrombosis and myocardial infarction, probably because of changes in coagulation that may have evolved as a protection from bleeding caused by miscarriage and childbirth.³⁰ We observed no adverse effects in any of the 9 surviving patients in the PPCM-Br group. However, the number of patients studied was small, and because of poor cardiac function, all patients in the present study received subcutaneous low-molecular-weight heparin during their index admission. Therefore, although the data suggesting that bromocriptine has a prothrombotic effect are not robust, we cannot rule out such an effect.

There has been some concern that PPCM patients in developing countries treated with bromocriptine will no longer be able to breast-feed, which may increase the risk for malnutrition and infection in their infants.¹⁷ The survival rate of infants of the PPCM-Br patients was not affected, and no serious illnesses were reported, although the number of children we studied was very small. Normal weight gain from

birth to 3 months was observed in all infants and continued to be normal during the 6-month follow-up period in those for whom data were available. Although this was a small study with only short-term follow-up, our results suggest no disadvantage to the infant of a PPCM patient who could not breast-feed because of bromocriptine treatment. However, we are aware that larger studies in Soweto and other developing areas in the world are needed to support this statement.

Conclusions

In this trial, the addition of bromocriptine to standard heart failure therapy appeared to improve LVEF and a composite clinical outcome in women, although the number of patients studied was small and the results cannot be considered definitive. Larger-scale multicenter and blinded studies are in progress to test this strategy more robustly.

Acknowledgments

We would like to thank the clinicians at CH Baragwanath Hospital for referring the patients to us and Dr Peter Zartner for his valuable input in measuring outcome in the children. The excellent work of Bridget Phooko is acknowledged.

Sources of Funding

Laboratory investigations have been funded through the Medical Research Council of South Africa and the University of the Witwatersrand. Experimental work has been supported by the Leducq Foundation.

Disclosures

None.

References

1. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006; 368:687–693.
2. Sliwa K, Tibazarwa K, Hilfiker-Kleiner D. Management of peripartum cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2008;5:238–244.
3. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, Shotan A. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111: 2050–2055.
4. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1602–1606.
5. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as

- predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J*. 2006;27:441–446.
6. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, Shen AY. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100:302–304.
 7. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:701–705.
 8. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Bergemann A, Hopley M, Sareli P. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:305–309.
 9. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128:589–600.
 10. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, Sundstrom JB, Libhaber E, Tshani W, Becker A, Yip A, Klein G, Sliwa K. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:861–868.
 11. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, Goldmann B, Podewski E, Struman I, Fischer P, Drexler H. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2354–2355.
 12. Jahns BG, Stein W, Hilfiker-Kleiner D, Pieske B, Emons G. Peripartum cardiomyopathy: a new treatment option by inhibition of prolactin secretion. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:e5–e6.
 13. Iffy L, Lindenthal J, McArdle JJ, Ganesh V. Severe cerebral accidents postpartum in patients taking bromocriptine for milk suppression. *Isr J Med Sci*. 1996;32:309–312.
 14. Hopp L, Weisse AB, Iffy L. Acute myocardial infarction in a healthy mother using bromocriptine for milk suppression. *Can J Cardiol*. 1996;12:415–418.
 15. Loewe C, Dragovic LJ. Acute coronary artery thrombosis in a postpartum woman receiving bromocriptine. *Am J Forensic Med Pathol*. 1998;19:258–260.
 16. Dutt S, Wong F, Spurway JH. Fatal myocardial infarction associated with bromocriptine for postpartum lactation suppression. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 1998;38:116–117.
 17. Fett JD. Caution in the use of bromocriptine in peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2083.
 18. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58:1072–1083.
 19. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777–802.
 20. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167–184.
 21. World Health Organization. Girls' percentiles. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/chts_girls_p.pdf. Accessed March 17, 2009.
 22. World Health Organization. Boys' percentiles. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/chts_boys_p.pdf. Accessed March 17, 2009.
 23. Hadedank D, Kuhnle Y, Elgeti T, Dudenhausen JW, Haverkamp W, Dietz R. Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:1149–1151.
 24. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18:173–179.
 25. Francis GS, Parks R, Cohn JN. The effects of bromocriptine in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1983;106(pt 1):100–106.
 26. Goldberg LI. The role of dopamine receptors in the treatment of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14(suppl 5):S19–S27.
 27. Wexler BC, McMurtry JP. Hormonal and metabolic changes during acute myocardial infarction in normotensive vs hypertensive rats. *Br J Ex Pathol*. 1983;64:124–136.
 28. Nair VD, Sealfon SC. Agonist-specific transactivation of phosphoinositide 3-kinase signaling pathway mediated by the dopamine D2 receptor. *J Biol Chem*. 2003;278:47053–47061.
 29. Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA*. 1982;247:1589–1591.
 30. James AH, Brancizio LR, Ortel TL. Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005;3:187–197.

CLINICAL PERSPECTIVE

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a potentially life-threatening heart disease that occurs in previously healthy women. We identified prolactin, mainly its 16-kDa angiostatic and proapoptotic form, as a key factor in PPCM pathophysiology. Blockade of prolactin with the dopamine-2D agonist bromocriptine had previously been shown to prevent the onset of PPCM in mice and in women at high risk of this condition because of documented PPCM in a previous pregnancy. We recruited 20 women with onset of severe acute PPCM during the first month postpartum within 24 hours of diagnosis and randomized them into 2 groups: standard care (PPCM-Std; n=10) or standard care plus bromocriptine for 8 weeks (PPCM-Br, n=10). PPCM-Br patients displayed greater recovery of left ventricular ejection fraction compared with PPCM-Std patients at 6 months. Four PPCM-Std patients died; only 1 PPCM-Br patient did not survive. Significantly fewer PPCM-Br patients met the composite end point of poor outcome defined as death, New York Heart Association functional class III/IV, or left ventricular ejection fraction <35% at 6 months. Because the PPCM-Br mothers could not breast-feed, the outcome of their children was assessed. Infants of mothers in both groups showed normal growth and survival at 6 months. Our findings suggest that the addition of bromocriptine to standard heart failure therapy appears to improve left ventricular ejection fraction, functional class, and survival in women with severe acute PPCM with no obvious detriment to their children.

Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy: A Proof-of-Concept Pilot Study

Karen Sliwa, Lori Blauwet, Kemi Tibazarwa, Elena Libhaber, Jan-Peter Smedema, Anthony Becker, John McMurray, Hatice Yamac, Saida Labidi, Ingrid Struman and Denise Hilfiker-Kleiner

Circulation. 2010;121:1465-1473; originally published online March 22, 2010;
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2010 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the
World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/121/13/1465>

An erratum has been published regarding this article. Please see the attached page for:

</content/121/21/e425.full.pdf>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2013/10/17/CIRCULATIONAHA.109.901496.DC1>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is online at:
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>

Correction

In the article, “Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy: A Proof-of-Concept Pilot Study” by Sliwa et al, which appeared in the April 6, 2010 issue of the journal (*Circulation*. 2010;121:1465–1473), there was a misspelling of one author’s name. Ingrid Struhman should be spelled Ingrid Struman.

The online version of the article has been corrected. The authors regret the error.

DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e3a433



Insuffisance cardiaque

Evaluation de la bromocriptine dans le traitement de la cardiomyopathie du péripartum aiguë sévère

Une étude pilote en preuve de concept

Karen Sliwa, MD, PhD ; Lori Blauwet, MD ; Kemi Tibazarwa, MD ;
Elena Libhaber, PhD ; Jan-Peter Smedema, MD, MMed (Int) ; Anthony Becker, MD ;
John McMurray, MD, FESC ; Hatice Yamac, MD ; Saida Labidi, MSc ;
Ingrid Struman, PhD ; Denise Hilfiker-Kleiner, PhD

Contexte—La cardiomyopathie du péripartum (CMPP) est une affection cardiaque potentiellement fatale qui touche des femmes jusqu'alors en bonne santé. Nous avons établi que la prolactine, essentiellement sous sa forme de 16 kDa dotée de propriétés anti-angiogéniques et pro-apoptotiques, joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la CMPP. De précédents travaux ont montré que la bromocriptine pouvait avoir des effets bénéfiques chez la femme présentant une CMPP aiguë.

Méthodes et résultats—Nous avons mené une étude pilote en preuve de concept prospective, monocentrique, randomisée et ouverte chez des femmes atteintes d'une CMPP de survenue récente, lesquelles ont reçu le traitement standard seul (CMPP-Std ; n = 10) ou associé à l'administration de bromocriptine pendant 8 semaines (CMPP-Br ; n = 10). Etant donné que les mères traitées par la bromocriptine ne pouvaient allaiter, le devenir de leurs enfants à 6 mois (n = 21) a été étudié à titre de critère de jugement secondaire. Des examens cliniques, hémodynamiques et échocardiographiques ont été pratiqués en aveugle à l'entrée dans l'étude et 6 mois après le diagnostic. Une imagerie par résonance magnétique cardiaque a été réalisée 4 à 6 semaines après le diagnostic chez les patientes du groupe CMPP-Br. Aucune différence significative n'a été notée entre les caractéristiques initiales des deux groupes de traitement, notamment en ce qui concerne les taux sériques de prolactine de 16 kDa et l'activité de la cathepsine D. Au 6^{ème} mois, le degré de restauration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche s'est révélé meilleur chez les patientes du groupe CMPP-Br (la valeur de ce paramètre étant passée de 27 à 58 % ; p = 0,012) que chez celles du groupe CMPP-Std (augmentation de 27 à 36 %). Un décès a été enregistré dans le groupe CMPP-Br, contre 4 dans le groupe CMPP-Std. A 6 mois, les patientes du groupe CMPP-Br étaient significativement moins nombreuses (n = 1 : 10 %) que les femmes du groupe CMPP-Std (n = 8 : 80 % ; p = 0,006) à avoir présenté l'événement cible composite retenu comme critère d'évolution défavorable et qui comprenait le décès, l'évolution vers la classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association et l'existence d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35 %. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque n'a révélé la présence d'aucun thrombus intracavitaire. Les enfants qui sont nés ont présenté une croissance et une survie normales quel qu'ait été le groupe auquel appartenait leur mère.

Conclusion—Dans cet essai, l'ajout de la bromocriptine au traitement standard de l'insuffisance cardiaque a paru améliorer la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'incidence de l'événement cible composite chez des femmes atteintes de CMPP aiguë sévère, bien que le nombre de patientes étudiées ait été faible et que les résultats ne puissent pas être considérés comme définitifs. Des études multicentriques plus vastes et en double aveugle sont actuellement menées pour évaluer cette stratégie de façon plus robuste. (Traduit de l'anglais : *Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy: A Proof-of-Concept Pilot Study. Circulation. 2010;121:1465–1473.*)

Mots clés : cardiomyopathie ■ insuffisance cardiaque ■ hormones ■ accouchement ■ grossesse

Reçu le 13 août 2009 ; accepté le 11 janvier 2010.

Institut Hatter de Recherche Cardiovasculaire, Département de Médecine, Faculté de Sciences de la Santé, Université du Cap (K.S., K.T.) et Unité de Recherche Cardiovasculaire de Soweto, Département de Cardiologie, Université du Witwatersrand, Johannesburg, Afrique du Sud (K.S., K.T., E.L., A.B.) ; Département des Maladies Cardiovasculaires, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Etats-Unis (L.B.) ; Hôpital Groote Schuur, Université du Cap, Le Cap, Afrique du Sud (K.T.) ; Hôpital Municipal Netcare N1, Le Cap, Afrique du Sud (J.-P.S.) ; Centre de Recherche Cardiovasculaire de la Fondation Britannique de Cardiologie, Glasgow, Royaume-Uni (J.M.) ; et Département de Cardiologie et d'Angiologie, Faculté de Médecine de Hanovre, Hanovre, Allemagne (H.Y., S.L., D.-H.K.) et GIGA-R, Liège, Belgique (I.S.).

Cette étude est un essai en preuve de concept qui a été entreprise antérieurement à la publication de la nouvelle Déclaration d'Helsinki en 2008. C'est la raison pour laquelle elle n'est pas enregistrée en tant qu'essai clinique sur un site Internet accessible au public.

Correspondance : Karen Sliwa, MD, PhD, FESC, FACC, DTM&H, Hatter Cardiovascular Research Institute, Department of Medicine, Medical School, Groote Schuur Hospital and University of Cape Town, Anzio Rd, Observatory, Cape Town 7925, Afrique du Sud. E-mail : sliwa-hahnlek@mdh-africa.org
© 2010 Lippincott, Williams & Wilkins

Circulation est disponible sur <http://circ.ahajournals.org>



**Tableau 1. Caractéristiques initiales, traitement et évolution à 6 mois de 20 patientes atteintes de CMPP**

Patient	Groupe	Age, années	Parité, n	Délai d'apparition des symptômes en postpartum, jours	Dose de carvedilol, mg 2 fois/jour	Dose d'énalapril, mg/jour	Dose de furosémide, mg/jour	Dose d'aldactone, mg/jour
1	CMPP-Std	23	2	25	6,25	10	80	25
4	CMPP-Std	21	2	18	12,5	10	80	25
5	CMPP-Std	22	1	20	6,25	5	80	25
9	CMPP-Std	46	3	21	12,5	10	120	50
10	CMPP-Std	24	2	26	25	10	80	25
12	CMPP-Std	21	1	26	6,25	5	80	0
13	CMPP-Std	24	1	22	25	10	80	25
16	CMPP-Std	44	6	28	12,5	5	80	0
17	CMPP-Std	18	1	12	6,25	5	80	0
20	CMPP-Std	38	3	7	12,5	10	80	25
2	CMPP-Br	22	2	8	6,25	5	80	25
3	CMPP-Br	38	3	14	6,25	5	80	12,5
6	CMPP-Br	24	1	26	12,5	5	80	25
7	CMPP-Br	22	2	7	6,25	5	80	25
8	CMPP-Br	18	2	24	6,25	5	80	25
11	CMPP-Br	24	2	7	6,25	10	120	25
14	CMPP-Br	23	1	4	25	5	80	50
15	CMPP-Br	28	1	30	25	5	80	25
18	CMPP-Br	22	1	2	6,25	5	80	25
19	CMPP-Br	18	1	3	12,5	5	120	0

DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; ICC : insuffisance cardiaque congestive ; NR : non rapporté.

La cardiomyopathie du péripartum (CMPP) se caractérise par la survenue subite d'une insuffisance cardiaque, chez une femme jusqu'alors en bonne santé, dans le mois qui précède l'accouchement ou dans les cinq mois qui lui font suite.¹ Le tableau clinique et les modalités de prise en charge de la CMPP et de ses suites ont récemment fait l'objet de publications.^{1,2} Seulement 23 à 54 % des patientes retrouvent une fonction cardiaque normale dans les 6 mois.³⁻⁶ L'étude d'une vaste cohorte de femmes atteintes de CMPP a montré que cette affection est associée à une réaction pro-inflammatoire, comme l'atteste l'élévation des taux plasmatiques de facteur de nécrose tumorale α , de Fas-Apo-1, d'interleukine-6 et de protéine C réactive (CRP).^{5,7,8}

Nous avons récemment démontré sur un modèle murin de CMPP (souris présentant une délétion spécifiquement cardiaque en facteur transducteur de signaux et activateur de transcription de type 3 [STAT3]) que l'augmentation du stress oxydatif déclenche l'activation de la cathepsine D, une enzyme lysosomiale ubiquitaire dont l'action consiste à cliver la prolactine circulante en un dérivé anti-angiogénique et pro-apoptotique de 16 kDa.⁹ Cela est à l'origine d'une inflammation endothéliale, d'une altération du métabolisme des cardiomyocytes et d'une diminution de la contractilité myocardique, ce qui porte à penser que le stress oxydatif, l'inflammation et la prolactine pourraient être conjointement responsables du déclenchement de la CMPP.

De même, nous avons mis en évidence une augmentation du stress oxydatif, de l'activité de la cathepsine D et du clivage de la prolactine chez les patientes atteintes d'une CMPP aiguë.⁹ Plus récemment, nous avons montré qu'il existe une étroite

corrélation entre les taux de fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP ; un témoin de la contrainte s'exerçant sur la paroi ventriculaire ainsi que de l'insuffisance cardiaque), de prolactine et de marqueurs du stress oxydatif (lipoprotéines de faible densité oxydées) et de l'inflammation (interféron γ), ce qui corrobore le rôle néfaste joué par l'axe stress oxydatif-prolactine.¹⁰

Elément important, l'inhibition de la prolactine par la bromocriptine, qui est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D₂, a empêché l'apparition d'une CMPP chez la souris ainsi que chez six femmes hautement exposées à développer cette affection, car elles en avaient déjà été atteintes au cours d'une précédente grossesse.⁹ Plusieurs observations cliniques ont également fait état des effets apparemment bénéfiques engendrés par l'ajout de bromocriptine au traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chez des patientes atteintes de CMPP aiguë.^{9,11,12} Pour prometteuses que semblent ces données préliminaires tendant à indiquer que l'administration de bromocriptine aurait un impact favorable chez de telles patientes, des réserves ont été émises par certains quant au risque de complications thrombotiques associé à ce traitement, qui comprend notamment la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde,¹³⁻¹⁶ mais aussi en raison des conséquences pour les enfants de ces patientes, celles-ci étant dans l'impossibilité d'allaiter.¹⁷

Dans cette publication, nous résumons les données de la première étude randomisée entreprise en vue d'évaluer la capacité de la bromocriptine à normaliser la fonction ventriculaire gauche (VG), la symptomatologie et les autres





Tableau 1. Suite

Taux de prolactine initial, µg/l	Taux de prolactine à 6 mois, µg/l	Classe de la NYHA initiale	Classe de la NYHA à 6 mois	DTDVG initial, mm	DTDVG à 6 mois, mm	FEVG initiale, %	FEVG à 6 mois, %	Événement cible témoignant d'une issue défavorable
54	60	III	III	46	43	33	40	Oui
11	NR	II	NR	61	NR	28	NR	Oui (victime d'une mort subite un mois après son inclusion)
9	NR	IV	NR	65	NR	18	NR	Oui (décédée d'ICC un mois après son inclusion)
16	16	IV	III	62	60	24	22	Oui
50	48	II	II	60	62	19	24	Oui
50	9	II	I	59	52	34	50	Non
5	NR	II	NR	62	NR	34	NR	Oui (décédée d'ICC 3 mois après son inclusion)
233	7	III	III	57	43	32	44	Oui
52	NR	IV	NR	59	NR	14	NR	Oui (décédée lors de son hospitalisation initiale)
30	8	II	II	60	74	32	37	Non
135	8	IV	I	33	44	34	58	Non
122	6	II	I	65	59	29	37	Non
22	7	II	I	68	65	30	62	Non
56	7	II	I	54	51	27	72	Non
4	6	II	I	56	48	30	56	Non
91	25	III	I	63	51	30	58	Non
55	8	IV	I	55	47	33	60	Non
18	13	II	I	49	34	32	75	Non
NR	NR	III	NR	55	NR	18	NR	Oui (décédée lors de son hospitalisation initiale)
5	12	III	I	54	56	8	48	Non

paramètres cliniques chez des patientes qui avaient nouvellement développé, dans le mois ayant suivi leur accouchement, une CMPP symptomatique avec diminution de la fraction d'éjection VG (FEVG) en dessous de 35 %. Nous avons également étudié l'évolution des enfants nés de ces femmes au cours de la période de suivi de 6 mois. Toutes les évaluations de l'efficacité sur un mode ouvert ont été réalisées par des investigateurs indépendants qui ignoraient le traitement reçu par les patientes.

Méthodes

Plan d'organisation de l'étude et recrutement des patientes

L'étude a été approuvée par le comité de surveillance des recherches biomédicales humaines de l'Université du Witwatersrand (Johannesburg, Afrique du Sud) et menée dans le respect de la Déclaration d'Helsinki. Le consentement éclairé écrit de l'ensemble des patientes (groupe bromocriptine et groupe témoin) a été recueilli avant le début de l'étude. Celle-ci a porté sur 20 patientes consécutives chez lesquelles une CMPP avait été diagnostiquée, qui avaient accepté de participer de leur plein gré et satisfaisaient aux critères d'inclusion. Les patientes ont toutes été incluses et randomisées dans les 24 heures ayant suivi le diagnostic, en ayant recours à une grille de randomisation informatisée.

L'étude a été menée à l'hôpital Chris Hani Baragwanath. Les patientes étaient issues de centres médicaux locaux, d'hôpitaux de secteur ainsi que du Service d'Obstétrique de l'hôpital Chris Hani Baragwanath. Les antécédents en matière de signes et symptômes cardiaques, d'épisodes de prééclampsie et de modalités d'accouchement ont été recueillis auprès des patientes et validés par l'examen du dossier obstétrical de chacune d'elles. Les signes et symptômes ont été consignés lors de la première hospitalisation dans l'unité cardiologique de l'hôpital Chris Hani Baragwanath (inclusion)

et au terme d'une période de suivi de 6 mois. Un examen clinique, une échocardiographie et un bilan sanguin ont été pratiqués à l'entrée dans l'étude et au 6^{ème} mois. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque a été pratiquée 4 à 6 semaines après le diagnostic chez les patientes qui recevaient de la bromocriptine.

Les critères d'inclusion reposaient sur la présence de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive apparus au cours du dernier mois de la grossesse ou pendant le premier mois du postpartum, l'absence d'autre cause identifiable d'insuffisance cardiaque et la mise en évidence d'une FEVG inférieure à 35 % par l'échocardiographie trans-thoracique. Les critères d'exclusion étaient une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg ou inférieure à 95 mmHg ou une diastolique excédant 105 mmHg ; la présence d'une pathologie clinique autre qu'une cardiomyopathie et susceptible d'induire l'élévation des taux plasmatiques de marqueurs de l'inflammation, comme cela est notamment le cas d'une septicémie, d'une maladie auto-immune ou d'une infection à VIH ; l'existence d'une hépatopathie significative (définie par des taux de transaminases hépatiques dépassant de plus de deux fois la limite supérieure de la normale) ; les antécédents d'ulcère gastroduodénal ; les antécédents de troubles psychiatriques ; l'insuffisance rénale (définie par une azotémie et/ou une créatininémie excédant de plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale) ; ainsi que toute pathologie clinique qui, telle une cardiopathie ischémique ou une affection maligne, était jugée par les investigateurs comme ne permettant pas l'inclusion de la patiente dans l'étude.

Toutes les patientes ont reçu un traitement diurétique à base de furosémide ainsi qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui était de l'énalapril. Les patientes dont la FEVG était inférieure à 25 % ou qui présentaient un thrombus VG ont reçu un traitement anticoagulant à base de warfarine pendant 6 mois. Du carvédilol a été ajouté après disparition des signes d'insuffisance cardiaque manifeste. Les doses d'énalapril et de carvédilol ont été progressivement augmentées en fonction de la tolérance des patientes au cours des 4 premières semaines ayant suivi le diagnostic, puis ces deux médicaments ont été poursuivis à





posologies inchangées pendant toute la durée restante de la période d'étude de 6 mois. La dose de furosémide a été diminuée en fonction de l'évaluation clinique au cours de la période de 6 mois. Les 10 patientes randomisées dans le groupe de traitement standard de l'insuffisance cardiaque (groupe CMPP-Std) ont été prises en charge comme décrit ci-dessus. Les 10 patientes randomisées en vue de recevoir de la bromocriptine en sus du traitement standard (CMPP-Br) ont pris 2,5 mg de bromocriptine deux fois par jour pendant 2 semaines, puis 2,5 mg une fois par jour pendant 6 semaines. Après les consultations de sélection et d'inclusion initiales, les patientes ont été convoquées à des consultations mensuelles en soins externes afin d'évaluer leur état clinique et leur observance du médicament.

Echocardiographie, IRM cardiaque, évaluation de la classe fonctionnelle de la New York Heart Association et mesures non invasives de la pression artérielle

L'exploration diagnostique des patientes a été effectuée par des médecins spécialisés et des cardiologues exerçant à l'hôpital Chris Hani Baragwanath. Les patientes ont été incluses dans l'essai dans les 24 heures ayant suivi le diagnostic, après que celui-ci eut été confirmé par un cardiologue (K.S.) qui a répété l'échocardiographie. Les échocardiographies bidimensionnelles et en mode M avec cartographie par Doppler couleur ont été réalisées au moyen d'un appareil Hewlett-Packard Sonos 5500 (Royal Philips Electronics, Amsterdam, Pays-Bas) ou d'un échographe cardiovasculaire VIVID i (General Electric Company, Fairfield, Connecticut, Etats-Unis). Les dimensions systoliques et diastoliques du ventricule gauche ont été déterminées conformément aux recommandations de l'American Society of Echocardiography.¹⁸ Les mesures des dimensions et de la fonction VG ont été établies en faisant la moyenne d'au moins trois cycles cardiaques. L'aire effective de l'orifice de régurgitation mitrale et les paramètres Doppler d'évaluation de la fonction diastolique ont également été mesurés conformément aux stipulations de l'American Society of Echocardiography.^{19,20} Les échocardiographies ont été enregistrées sur cassette vidéo ou CD puis conservées dans l'unité de Recherches cardiovasculaires de Soweto aux fins de consultation ultérieure, d'audit et de nouvelle analyse en aveugle par un opérateur unique.

Une IRM cardiaque a été réalisée 4 à 6 semaines après le diagnostic chez les patientes qui recevaient de la bromocriptine afin de rechercher d'éventuels thrombi intracavitaires. L'examen a été pratiqué à l'aide d'un scanner IRM de 1,5 T (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, Etats-Unis) doté d'une antenne de surface à réseau phasé spécialement conçue pour les explorations cardiaques. Ces IRM cardiaques étaient synchronisées sur l'ECG au moyen d'un logiciel standard. Les examens ont comporté une séquence de précession libre à l'état d'équilibre et une séquence d'écho de spin. Les images ont été acquises en incidences selon le petit axe, transversale et coronale. Les séquences de précession libre à l'état d'équilibre ont été réalisées afin d'évaluer les anomalies segmentaires de la cinétique pariétale et la FEVG. L'épaisseur de chaque coupe était de 8 mm sans espacement, la matrice de 256×256 , le champ de vision de 400 mm et la taille des voxels de $1,6 \times 1,6 \times 8$ mm. La durée totale de l'examen a été comprise entre 30 et 45 minutes. Aucun rehaussement sous gadolinium n'a été employé. Les paramètres ventriculaires ont été évalués de manière classique par un seul observateur qui a utilisé à cet effet un logiciel du commerce (CAAS MRV, Pie Medical Imaging, Maastricht, Pays-Bas). Les IRM cardiaques ont été interprétées de façon indépendante par deux observateurs expérimentés qui ont recherché l'éventuelle présence de thrombi intracavitaires.

La classe fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) a été estimée chez chaque patiente à l'entrée dans l'étude et lors des consultations de suivi par un médecin qui disposait des données cliniques mais ignorait le traitement assigné ainsi que les résultats des analyses biologiques. La fréquence cardiaque et les chiffres de

pression artérielle systolique et diastolique ont été mesurés de façon non invasive à l'aide d'un moniteur de signes vitaux Critikon Dinamap 1846 puis calculés en faisant la moyenne de 5 lectures. Les mesures ont été pratiquées à l'issue d'une période de repos de 30 minutes, les patientes étant en position assise, en respectant un intervalle de 2 minutes entre chaque mesure.

Analyses sanguines spécifiquement effectuées pour les besoins de l'étude

Un échantillon sanguin (8 ml) a été prélevé au niveau d'une veine antécubitale, recueilli sur des tubes réfrigérés contenant de l'acide édétique ou un activateur de coagulation puis rapidement mélangé. La séparation du plasma ou du sérum a été réalisée par centrifugation à 2 500 t/mn pendant 7 minutes dans les 10 minutes ayant suivi le prélèvement. Des aliquotes ont été conservées à -80°C en vue de leur éventuelle analyse ultérieure. Le taux de CRP hautement sensible (CRP-hs) a été mesuré selon des modalités précédemment décrites.^{5,7,8} Nous avons également déterminé les taux de prolactine et de NT-proBNP, la formule numération globulaire complète, les paramètres fonctionnels hépatiques et la créatininémie. Les taux sériques de prolactine de 16 kDa ont été dosés par immuno-précipitation suivie d'un immunotransfert. L'activité de la cathepsine D a été mesurée au moyen d'un nécessaire de dosage Sensolyte 520 (MoBiTec) selon une technique précédemment décrite.⁹

Analyse du pronostic clinique

L'événement cible composite retenu comme critère d'évolution défavorable à 6 mois englobait le décès, l'évolution vers la classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA et l'existence d'une FEVG inférieure à 35 %, comme cela a été précédemment décrit.⁸

Evaluation des enfants

Pour chacun des enfants nés des femmes incluses dans l'étude, nous nous sommes procuré les courbes de croissance établies par les médecins traitants à partir des abaques publiés par le département sud-africain de la Santé. Ces documents faisaient état des mesures du poids de l'enfant effectuées à la naissance et à intervalles réguliers jusqu'au 6^{ème} mois et au-delà. Les valeurs ont été portées sous forme de courbes sur des graphiques normalisés de développement pondéral des enfants des deux sexes en fonction de l'âge élaborés par l'Organisation Mondiale de la Santé.^{21,22}

Analyse statistique

Les données ont été analysées au moyen d'un progiciel statistique SAS version 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, Caroline du Nord, Etats-Unis). Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm ET ou de médianes (extrêmes). Les comparaisons entre les caractéristiques initiales de chacun des deux groupes et entre les variables mesurées au sein d'un même groupe à l'entrée dans l'étude et au 6^{ème} mois ont été effectuées en utilisant, selon les besoins, un test du χ^2 ou un test exact de Fisher. Les taux de NT-proBNP ont été comparés après transformation logarithmique. Pour évaluer les différences entre les deux groupes de traitement, nous avons analysé les modifications moyennes des différentes variables continues (intervenes entre l'inclusion et le 6^{ème} mois) en employant soit un test t soit un test exact de Wilcoxon à deux échantillons lorsque la distribution n'était pas harmonieuse. Pour les comparaisons entre les groupes, nous avons réalisé un test t apparié, ou un test du signe lorsque la distribution n'était pas harmonieuse. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives lorsque la valeur bilatérale de p était inférieure à 0,05.

Résultats

Caractéristiques initiales et traitements

Nous avons évalué 93 femmes présentant une suspicion de CMPP, parmi lesquelles nous avons sélectionné 20 patientes



**Tableau 2. Caractéristiques initiales comparées des patientes des groupes CMPP-Br et CMPP-Std**

	CMPP-Br (n = 10)*	CMPP-Std (n = 10)*	p
Paramètres cliniques			
Age, années	24 ± 6	28 ± 10	0,60
Parité, n (extrêmes)	1,5 (1–3)	2 (1–6)	0,52
Pression artérielle systolique, mmHg	116 ± 23	110 ± 19	0,50
Pression artérielle diastolique, mmHg	70 ± 16	76 ± 18	0,45
Fréquence cardiaque, bpm	102 ± 13	108 ± 15	0,34
Classe fonctionnelle de la NYHA, n (%)			1,00
II	5 (50)	5 (50)	
III/IV	5 (50)	5 (50)	
Paramètres échocardiographiques			
DTDVG, mm	55 ± 10	59 ± 5	0,25
DTSVG, mm	46 ± 9	52 ± 6	0,16
FEVG, %	27,2 ± 8,1	26,9 ± 7,6	0,87
Insuffisance mitrale (grade)	2,1 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,70
AEORM, cm ²	0,45 ± 0,13	0,44 ± 0,18	0,90
Paramètres cliniques			
Hémoglobine, g/dl	13,0 ± 2,2	11,8 ± 1,9	0,22
Créatinine, µmol/l†	71 (6–109)	66 (5–96)	0,43
CRPhs, mg/l†	7,8 (1,1–58,0)	6,0 (4,0–115,3)	0,86
Prolactine, µg/l†	49,9 (3,8–135,0)	30,0 (5,1–233,0)	0,87
NT-proBNP (après transformation logarithmique)	8,54 ± 1,14	8,45 ± 1,24	0,88

bpm : battements par minute ; DTDVG : diamètre télédiastolique VG ; DTSVG : diamètre télésystolique VG ; AEORM : aire effective de l'orifice de régurgitation mitrale.

* Sauf indication contraire, les valeurs sont exprimées sous forme de moyennes ± ET.

† Valeurs médianes (extrêmes).

consécutives indemnes d'infection à VIH qui avaient développé une CMPP cliniquement confirmée dans le mois ayant suivi l'accouchement. Comme le montrent les Tableaux 1 et 2, les caractéristiques initiales des patientes des groupes CMPP-Br et CMPP-Std étaient similaires en termes d'âge, de parité, de classe fonctionnelle de la NYHA, de pression artérielle systolique et diastolique, de fréquence cardiaque, de diamètres télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche et de FEVG. Les concentrations médianes en prolactine et en NT-proBNP étaient comparables ; de même, les degrés d'élévation du taux sérique de prolactine de 16 kDa et de l'activité de la cathepsine D étaient similaires chez toutes les patientes (Figure 1).

Le traitement médicamenteux standard de l'insuffisance cardiaque a été le même dans les groupes CMPP-Br et CMPP-Std (Tableau 1). La dose médiane d'énalapril a été de 5 mg/jour (extrêmes : 5 à 10 mg/jour) dans le groupe CMPP-Br et de 10 mg/jour (extrêmes : 5 à 10 mg/jour) dans le groupe CMPP-Std. La dose médiane de carvédilol a été de 6,25 mg deux fois par jour (extrêmes : 6,25 à 25 mg) dans le groupe CMPP-Br et de 12,5 mg deux fois par jour (extrêmes, 6,25 à 25 mg) dans le groupe CMPP-Std. La dose médiane

de furosémide à 6 mois a été de 80 mg/jour (extrêmes : 80 à 120 mg). Toutes les patientes, y compris celles dont la fonction systolique VG s'était normalisée, ont continué à prendre l'IEC et le carvédilol pendant toute la période d'étude de 6 mois. Il n'est pas pratiqué de transplantation cardiaque ni de pose d'un dispositif de soutien VG chez les patients admis en hôpital public dans la province sud-africaine de Gauteng.

Paramètres hémodynamiques et échocardiographiques

L'évolution des chiffres de pression artérielle systolique et diastolique et celle de la fréquence cardiaque au cours des 6 mois ayant suivi l'entrée dans l'étude n'ont pas significativement différé d'un groupe de traitement à l'autre. En revanche, l'amélioration de la FEVG intervenue entre l'inclusion et le 6^{ème} mois a été plus importante dans le groupe CMPP-Br (31 %) que dans le groupe CMPP-Std (9 % ; p = 0,012 ; Tableau 3 et Figure 2). De plus, le degré d'insuffisance mitrale s'est significativement amélioré dans le groupe CMPP-Br comparativement au groupe CMPP-Std (p = 0,013) ; il en a été de même de plusieurs paramètres d'évaluation de la fonction diastolique (Tableau 3). Aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes quant aux modifications des diamètres télédiastolique et télésystolique VG intervenues entre l'inclusion et le 6^{ème} mois (Tableau 3).

Classe fonctionnelle de la NYHA

Les 9 patientes du groupe CMPP-Br ayant survécu sont toutes revenues en classe fonctionnelle I de la NYHA à 6 mois. De leur côté, les femmes du groupe CMPP-Std qui étaient encore en vie au 6^{ème} mois relevaient de la classe fonctionnelle II (3 patientes) ou III (3 patientes) de la NYHA (Tableaux 1 et 4).

Survie

La seule patiente à être décédée dans le groupe CMPP-Br était en insuffisance cardiaque sévère lors de son admission et n'a survécu que 7 jours. Les 9 autres femmes du groupe CMPP-Br étaient toujours en vie au 6^{ème} mois. Quatre patientes du groupe CMPP-Std sont décédées au cours de la période de suivi de 6 mois : une femme est décédée d'insuffisance cardiaque pendant son hospitalisation initiale, deux autres sont décédées d'insuffisance cardiaque 4 à 12 semaines après le diagnostic et la quatrième a été victime d'une mort subite d'origine cardiaque un mois après l'évaluation d'entrée dans l'étude.

Paramètres biologiques

Une différence à la limite de la significativité statistique a été observée entre les modifications des taux logarithmiques de NT-proBNP intervenues au cours des 6 mois de l'étude chez les patientes du groupe CMPP-Br et chez celles du groupe CMPP-Std (p = 0,05), alors que les réductions des taux de prolactine et d'hsCRP relevées à 6 mois ont été comparables dans les deux groupes (Tableau 5).

Critère composite d'évolution défavorable

L'analyse du critère composite d'évolution défavorable, qui regroupait l'existence d'une FEVG inférieure à 35 %



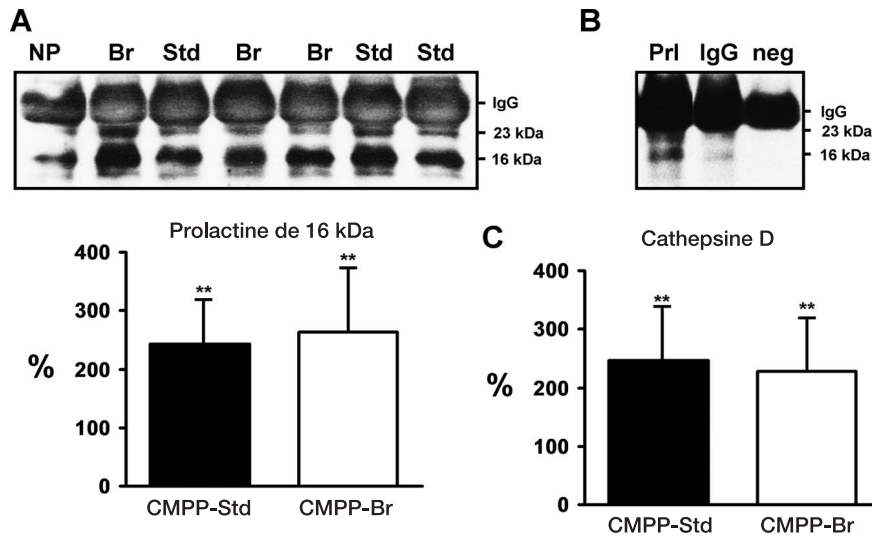


Figure 1. Analyse des sous-formes de la prolactine et de l'activité de la cathepsine D à partir des échantillons sériques prélevés chez des patientes atteintes de CMPP à l'entrée dans l'étude. A, exemple type d'immunotransfert montrant les bandes de précipitation de la prolactine de 16 kDa correspondant respectivement aux échantillons sériques de ces patientes et à celui d'une femme nullipare (NP) utilisée comme témoin. L'histogramme montre les pourcentages d'augmentation des taux sériques de prolactine de 16 kDa dans les groupes CMPP-Std (n = 7) et CMPP-Br (n = 8) comparativement à la valeur moyenne mesurée chez des femmes NP (n = 3), qui a été fixée à 100 % (**p < 0,01 versus NP). B, la spécificité de l'immunoprécipitation (IP) a été validée par l'emploi d'un anticorps anti-prolactine (Prl) et d'une immunoglobuline G (IgG) non spécifique ainsi que par l'absence d'anticorps (neg) dans l'échantillon sérique recueilli chez une patiente atteinte de CMPP, cela ayant été suivi de la recherche de la prolactine de 16 kDa par immunotransfert. C, histogramme montrant les pourcentages d'augmentation de l'activité de la cathepsine D mesurée dans les échantillons sériques des patientes atteintes de CMPP (CMPP-Std, n = 8 ; CMPP-Br, n = 9) par rapport au taux moyen relevé chez des femmes NP (n = 7). Ce dernier a été fixé à 100 % (**p < 0,01 versus NP).

Tableau 3. Comparaison des modifications intervenues dans les paramètres hémodynamiques et échocardiographiques entre l'inclusion et le 6^{ème} mois chez les patientes des groupes CMPP-Br et CMPP-Std

	CMPP-Br à l'inclusion (n = 10)*	CMPP-Br à 6 mois (n = 9)*	CMPP-Std à l'inclusion (n = 10)*	CMPP-Std à 6 mois (n = 6)*	p†
Paramètres cliniques					
Pression artérielle systolique, mmHg	116 ± 23	118 ± 13	110 ± 19	115 ± 9	0,78
Pression artérielle diastolique, mmHg	70 ± 16	74 ± 9	76 ± 18	73 ± 6	0,77
Fréquence cardiaque, battements/min	102 ± 13	64 ± 7	108 ± 15	79 ± 15	0,22
Paramètres échocardiographiques					
DTDVG, mm	55 ± 10	51 ± 9	59 ± 5	56 ± 12	0,50
DTSVG, mm	46 ± 9	34 ± 10	52 ± 6	45 ± 11	0,18
FEVG, %	27 ± 8	58 ± 11	27 ± 8	36 ± 11	0,0007
Insuffisance mitrale (grade)	2,1 ± 0,6	0,22 ± 0,44	1,9 ± 0,6	1,5 ± 1,0	0,0042
AEORM, cm ²	0,45 ± 0,13	0,11 ± 0,03	0,44 ± 0,18	0,34 ± 0,18	0,02
Diamètre auriculaire gauche, cm	3,54 ± 0,25	3,36 ± 0,53	3,83 ± 0,62	3,93 ± 0,83	0,25
Vélocité de l'onde E mitrale, cm/s	86 ± 19	66 ± 24	89 ± 23	85 ± 24	0,53
Vélocité de l'onde A mitrale, cm/s	32 ± 7	48 ± 19	33 ± 6	45 ± 12	0,80
Rapport des vélocités E/A	2,82 ± 0,76	1,63 ± 1,13	2,73 ± 0,68	1,94 ± 0,67	0,82
Temps de décélération, ms	118 ± 26	197 ± 59	136 ± 30	168 ± 36	0,08
Vélocité (E') du flux au niveau de la portion interne de l'anneau mitral en DT, cm/s	7,0 ± 1,3	12,4 ± 2,4	6,5 ± 1,1	7,3 ± 2,5	0,014
E/E' (vélocité au niveau de la portion interne de l'anneau)	12,5 ± 3,0	5,4 ± 2,5	14,0 ± 4,6	12,4 ± 4,6	0,08
Vélocité (E') du flux au niveau de la portion externe de l'anneau mitral en DT, cm/s	7,2 ± 1,1	12,4 ± 2,5	6,6 ± 0,97	7,3 ± 2,5	0,007
E/E' (vélocité au niveau de la portion externe de l'anneau)	12,0 ± 2,0	5,4 ± 2,5	13,8 ± 4,2	12,1 ± 3,9	0,051

Pour les abréviations, se reporter au Tableau 2 ; DT : Doppler tissulaire.

*Les valeurs sont exprimées sous forme de moyennes ± ET.

†Se rapporte à la comparaison des modifications intervenues entre l'inclusion et le 6^{ème} mois dans les groupes CMPP-Br et CMPP-Std.



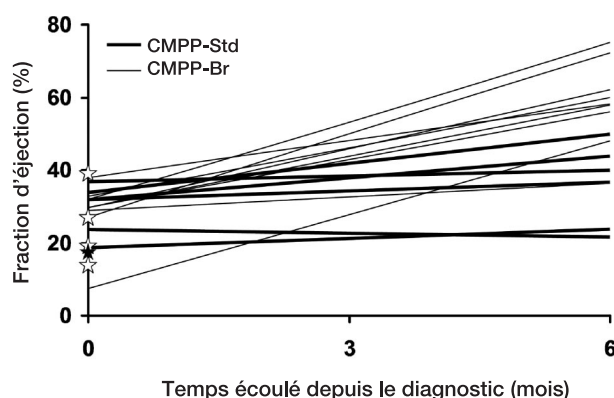


Figure 2. Modifications de la FEVG intervenues entre l'inclusion et le 6^{ème} mois chez les patientes ayant survécu. Les étoiles représentent les valeurs initiales de la FEVG chez les patientes décédées au cours de l'étude.

(constatée chez aucune [0 %] des 9 patientes du groupe CMPP-Br ayant survécu, contre 2 [33 %] des 6 survivantes du groupe CMPP-Std), l'appartenance à la classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA à 6 mois (constatée chez aucune [0 %] des survivantes du groupe CMPP-Br, contre 3 [50 %] des 6 survivantes du groupe CMPP-Std) ou le décès dans les 6 mois (1 décès [10 %] parmi les 10 patientes du groupe CMPP-Br, contre 4 [40 %] parmi celles du groupe CMPP-Std), a montré que les patientes du groupe CMPP-Br avaient évolué plus favorablement que celles du groupe CMPP-Std ($p = 0,006$; Figure 3).

Tableau 4. Comparaison des classes fonctionnelles de la NYHA auxquelles appartenaient les patientes des groupes CMPP-Br et CMPP-Std à l'entrée dans l'étude et au 6^{ème} mois

	CMPP-Br à l'inclusion (n = 10), n (%)	CMPP-Br à 6 mois (n = 9), n (%)	CMPP-Std à l'inclusion (n = 10), n (%)	CMPP-Std à 6 mois (n = 6), n (%)	p*
Classe fonctionnelle de la NYHA					0,008
I	0	9 (100)	0	0	
II	5 (50)		5 (50)	3 (50)	
III/IV	5 (50)		5 (50)	3 (50)	

*Comparaison entre les modifications intervenues chez les patientes des groupes CMPP-Br et CMPP-Std entre l'inclusion et le 6^{ème} mois.

Tableau 5. Comparaison entre les valeurs des paramètres biologiques mesurés chez les patientes des groupes CMPP-Br et CMPP-Std à l'entrée dans l'étude et au 6^{ème} mois

	CMPP-Br à l'inclusion (n = 10)	CMPP-Br à 6 mois (n = 9)	CMPP-Std à l'inclusion (n = 10)	CMPP-Std à 6 mois (n = 6)	p*
Hémoglobine, g/dl†	13,0 ± 2,2	12,7 ± 1,5	11,8 ± 1,9	13,0 ± 1,4	0,58
Créatinine, µmol/l‡	71 (6–109)	78 (52–113)	66 (5–96)	62 (41–73)	0,86
CRP-hs, mg/l‡	7,8 (1,1–58,0)	4,7 (1,0–10)	6,0 (4,0–115,3)	1,8 (1,1–15,1)	0,18
Prolactine, µg/l‡	49,9 (3,8–135,0)	8,0 (5,9–25,0)	30,0 (5,1–233,0)	12,5 (7,4–60,0)	0,72
NT-proBNP logarithmique†	8,54 ± 1,14	5,62 ± 0,80	8,45 ± 1,24	6,64 ± 0,60	0,056

*Comparaison entre les modifications intervenues chez les patientes des groupes CMPP-Br et CMPP-Std entre l'inclusion et le 6^{ème} mois.

†Les valeurs sont exprimées sous forme de moyennes ± ET.

‡Valeurs médianes (extrêmes).

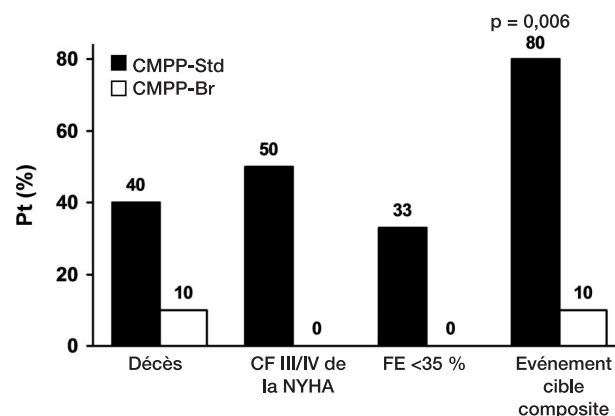


Figure 3. Comparaison à 6 mois entre les taux d'événements défavorables (représentés par le décès, l'appartenance à la classe fonctionnelle [CF] III ou IV de la NYHA et la diminution de la FEVG en dessous de 35 %) et entre les incidences de l'événement cible composite regroupant ces trois événements, chez les patientes (Pt) des groupes CMPP-Br et CMPP-Std.

Thrombi et événements thromboemboliques

Dans aucun des deux groupes il n'a été enregistré d'effet indésirable, notamment à type d'événement thromboembolique. Chez 8 des 10 patientes du groupe CMPP-Br, une IRM cardiaque a été pratiquée 4 à 6 semaines après le diagnostic afin de rechercher d'éventuels thrombi. Aucune donnée n'a pu être recueillie chez une patiente, celle-ci étant décédée avant que son état soit devenu suffisamment stable pour permettre la réalisation de l'examen ; chez une autre patiente, les images acquises n'ont pas été de qualité suffisante pour procéder à une évaluation fiable. Aucune des autres patientes ne présentait de thrombus intracavitaire (Figure 4).

Courbes de croissance et survie des enfants

Les 21 enfants des patientes des groupes CMPP-Br et CMPP-Std ont tous présenté des courbes de croissance normales sur la base des abaques normalisés de développement pondéral en fonction de l'âge établis par l'Organisation Mondiale de la Santé (Figure 5A et B). Bien que nous ayons été en mesure de vérifier que ces 21 bébés étaient tous vivants au terme du suivi de 6 mois, nous n'avons pu recueillir les données pondérales en fonction de l'âge se rapportant à cette période que pour 13 enfants. Les mères de 5 nourrissons sont, en effet, décédées pendant l'étude et la famille n'a pas eu la possibilité de nous procurer les courbes de croissance de ces





enfants ; les courbes de croissance des 3 autres enfants pour lesquels des données étaient manquantes n'ont pu être correctement établies en raison des insuffisances du système de soins primaires sud-africain. Nous disposions toutefois des valeurs pondérales de tous les bébés jusqu'à l'âge de 3 mois, ce qui nous a permis de constater l'absence de différence significative entre les courbes de croissance des enfants nés des patientes du groupe CMPP-Br et celles des nourrissons dont les mères appartenaient au groupe CMPP-Std.

Discussion

Cette étude pilote monocentrique, prospective, randomisée et ouverte avec évaluation de l'efficacité en aveugle a montré que, chez des femmes atteintes de CMPP, l'ajout de bromocriptine au traitement standard de l'insuffisance cardiaque paraît induire des améliorations significativement supérieures de la classe fonctionnelle de la NYHA, de la fonction systolo-diastolique VG et du degré d'insuffisance mitrale fonctionnelle comparativement à celles engendrées par le seul

traitement standard. La bromocriptine a apparemment été bien tolérée ; aucune complication thrombotique n'a notamment été observée. De plus, bien que la bromocriptine ait empêché la lactation et l'allaitement chez les patientes, la croissance et la survie de leurs nourrissons ont été normales. Toutefois, en raison de la faible taille de notre étude, ces résultats ne sauraient être considérés comme définitifs. Ils sont néanmoins encourageants et justifient d'entreprendre une étude plus vaste.

Cette étude pilote de faisabilité a été menée sur une cohorte de patientes homogène en termes d'origine ethnique, d'âge, de délai de diagnostic et de caractéristiques initiales. Malheureusement, l'étude n'a pu être totalement menée en aveugle dans la mesure où les femmes du groupe CMPP-Std pouvaient allaiter leur enfant alors que celles du groupe CMPP-Br étaient dans l'incapacité de donner le sein en raison du blocage de la lactation induit par la bromocriptine. Néanmoins, lors de l'analyse des données, les investigateurs ignoraient le traitement reçu par les patientes. Nous pensons que l'homogénéité de la cohorte, la distribution équilibrée des caractéristiques initiales et l'évaluation du pronostic clinique en aveugle compensent quelque peu la faible taille de notre étude et sa nature ouverte.

Nous avons conçu notre étude en partant de l'hypothèse selon laquelle la CMPP serait déclenchée et entretenue par une forme tronquée de la prolactine, de sorte que l'inhibition pharmacologique précoce de cette hormone par la bromocriptine pourrait avoir pour effet d'améliorer l'état clinique des patientes présentant une CMPP de type aigu avant que ne se constituent les lésions irréversibles provoquées par la mort cellulaire, la fibrose et le remodelage. Cette hypothèse a été corroborée par l'augmentation du taux sérique de prolactine de 16 kDa et de l'activité de la cathepsine D mise en évidence à l'entrée dans l'étude chez les patientes atteintes de CMPP incluses dans notre essai. Nous avons fixé la dose de bromocriptine et la durée du traitement en nous appuyant sur les données recueillies chez l'animal et lors d'une précédente étude pilote,¹¹ ainsi que sur plusieurs observations cliniques de patientes atteintes de CMPP.^{12,23,24} Nous pensons que certains des effets bénéfiques apparents de la bromocriptine résultent

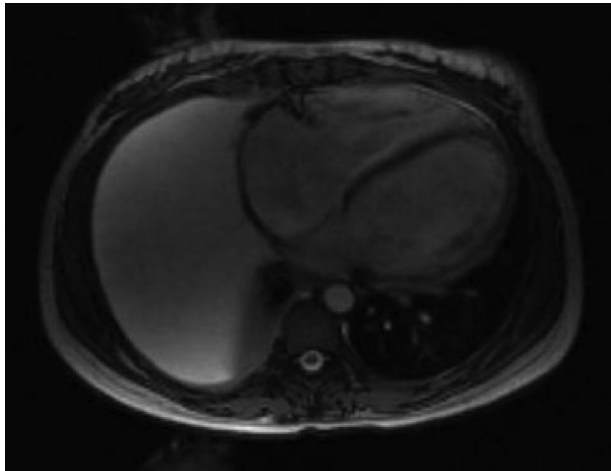


Figure 4. L'IRM cardiaque (coupe transversale, séquence de précession libre à l'état d'équilibre) pratiquée chez une jeune femme africaine 2 mois après l'accouchement montre que les deux ventricules et l'oreillette droite sont fortement dilatés. La FEVG était de 8 %.

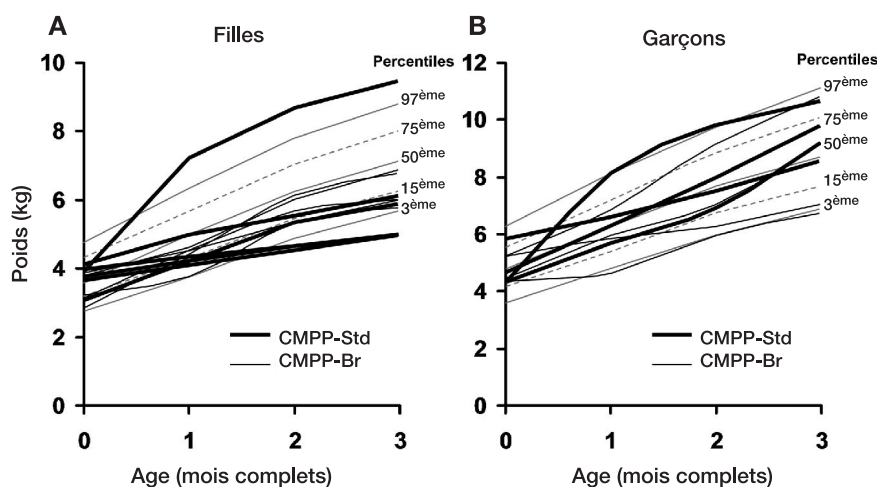


Figure 5. Croissance et survie des enfants nés des mères atteintes de CMPP, de la naissance jusqu'au 3^{ème} mois, d'après les courbes de croissance établies selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé.





de l'élimination de la sous-forme de prolactine de 16 kDa, dont des travaux expérimentaux ont établi l'action délétère sur le cœur et les vaisseaux.^{11,24} En outre, les deux formes de prolactine favorisent l'inflammation,²⁴ processus qui semble avoir été associé à la CMPP dans cette cohorte africaine, car la plupart des patientes présentaient des taux sériques augmentés de CRP-hs, qui est un marqueur inflammatoire.⁵

Au-delà de l'inhibition de la prolactine, la bromocriptine pourrait avoir des « effets annexes » chez les femmes atteintes de CMPP. De fait, l'action exercée par ce médicament sur les paramètres hémodynamiques chez les patientes insuffisantes cardiaques a été décrite il y a trente ans,²⁵ alors que les IEC et les bêtabloquants n'étaient pas encore entrés dans la pratique courante. De même, on connaît les effets bénéfiques exercés par la bromocriptine sur la pression artérielle, les résistances vasculaires et le taux plasmatique de noradrénaline.²⁵ On sait également que ce médicament augmente l'indice de volume systolique et diminue la pression de remplissage VG.^{25,26} En revanche, il n'a pas encore été établi si les effets bénéfiques potentiels de la bromocriptine sur les paramètres hémodynamiques jouent ou non un rôle chez les patients insuffisants cardiaques qui sont aujourd'hui traités par les IEC et les bêtabloquants.

La bromocriptine pourrait, en outre, influencer sur les paramètres métaboliques. Nous avons observé que les patientes atteintes de CMPP ont des taux sériques de lipoprotéines de faible densité oxydées plus élevés que les femmes dont le postpartum se déroule sans incident,⁹ ce qui est en faveur d'une altération des mécanismes de défense antioxydative et de possibles perturbations métaboliques. De leur côté, Wexler et McMurtry²⁷ ont rapporté que l'administration expérimentale de bromocriptine avait abaissé les taux de triglycérides, d'acides gras libres, de cholestérol total et de glycémie dans l'insuffisance cardiaque induite par l'isoprotérénol. L'éventuelle implication de ces paramètres dans la physiopathologie de la CMPP fait actuellement l'objet d'études sur des modèles expérimentaux.

Il a, de plus, été établi que la bromocriptine prévient la mort neuronale provoquée par le stress oxydatif en induisant la transactivation de c-Src et des récepteurs du facteur de croissance endothéliale, qui est médiée par les récepteurs dopaminergiques D₂, et en déclenchant la signalisation de PI3K-Akt en aval, ce qui entraîne l'activation du régulateur d'apoptose Bcl-2.²⁸ Des données préliminaires montrent que l'administration de bromocriptine à des souris en période de postpartum accroît l'activation d'Akt et stimule l'expression cardiaque de Bcl-2 (D.H.-K., données non publiées, 2010), ce qui donne à penser que ce médicament pourrait effectivement avoir une action cardioprotectrice directe. Considérées dans leur globalité, ces données suggèrent que les effets annexes exercés par la bromocriptine sur le métabolisme, le stress oxydatif et les mécanismes cytoprotecteurs pourraient agir de concert avec le blocage de la prolactine, ce qui tendrait à expliquer les effets bénéfiques engendrés par l'administration prolongée de bromocriptine au-delà de l'inhibition effective de la prolactine.

Nous avons constaté que, dans le groupe CMPP-Std, la mortalité globale avait été élevée. Celle-ci a été supérieure à celle (de l'ordre de 15 % en moyenne) rapportée dans d'autres

études, dont notre propre série de 100 patientes^{1,5,8} et l'étude prospective à long terme menée par Fett et al.⁴ La différence de taux de mortalité observée entre la présente étude et notre précédente série de 100 patientes pourrait tenir aux critères d'inclusion. Dans cette étude, les patientes ont été incluses à un stade très précoce (dans les 24 heures ayant suivi le diagnostic). Cette inclusion rapide n'était pas possible pour la précédente cohorte de 100 patientes. De ce fait, certaines femmes de l'étude en question sont décédées avant d'avoir pu être incluses. En outre, dans cette étude, nous avons inclus des patientes chez lesquelles la maladie avait été diagnostiquée 4 semaines à 5 mois après l'accouchement. Or, l'apparition des symptômes plus de 4 semaines après le début du postpartum pourrait témoigner d'une moindre sévérité de la maladie.

Dans la présente étude, les décès enregistrés dans le groupe CMPP-Std ont été en rapport avec une défaillance cardiaque ou une mort subite d'origine cardiaque, tous étant survenus dans les 3 mois qui ont suivi la randomisation. En revanche, la seule patiente du groupe CMPP-Br à être décédée présentait une insuffisance cardiaque sévère lors de son admission et son décès s'est produit 7 jours après le diagnostic, alors qu'elle était toujours hospitalisée en unité de soins intensifs.

La tolérance de l'administration de bromocriptine pendant la grossesse a déjà été évaluée lors d'une enquête menée chez 1 400 femmes enceintes auxquelles le médicament avait été principalement prescrit au cours des toutes premières semaines de la gestation sans que cela ait eu pour effet d'augmenter les taux d'avortements ou de malformations congénitales.²⁹ La bromocriptine est, par ailleurs, utilisée dans le monde entier depuis 1980 en vue de bloquer la lactation au cours du postpartum. Des inquiétudes ont toutefois été exprimées quant au risque potentiel de complications cérébrales et cardiovasculaires, certaines observations cliniques ayant fait état de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux,¹³ de crises épileptiques,¹⁵ de thromboses coronaires¹⁵ et de vasospasmes coronaires.¹⁴ Malgré le caractère anecdotique de ces observations, l'usage de la bromocriptine en tant qu'inhibiteur de la lactation a été suspendu aux Etats-Unis en 1994.

On sait que le postpartum est une période marquée par une augmentation du risque de thrombose et d'infarctus du myocarde, découlant probablement d'un renforcement des mécanismes de la coagulation qui, à l'origine, constitue peut-être une protection à l'égard des saignements susceptibles de se produire en cas de fausse-couche ou au cours de l'accouchement.³⁰ Nous n'avons enregistré aucun effet indésirable chez les 9 patientes du groupe CMPP-Br qui ont survécu. Cela étant, le nombre total de femmes étudiées était faible et, en raison de leur médiocre fonction cardiaque, toutes ont reçu de l'héparine de bas poids moléculaire par voie sous-cutanée pendant leur hospitalisation initiale. De ce fait, même si les données suggèrent que la bromocriptine a un effet thrombogène manquant de robustesse, il ne nous est pas possible d'exclure qu'un tel effet puisse exister.

Certains se sont déclarés préoccupés du fait que les patientes atteintes de CMPP qui sont traitées par la bromocriptine dans les pays en développement ne soient plus en mesure d'allaiter leurs enfants, cela étant susceptible





d'accroître le risque de malnutrition et d'infection chez ces derniers.¹⁷ Le taux de survie des nourrissons nés des patientes du groupe CMPP-Br n'a pas été affecté et aucune maladie grave n'a été observée, même si notre étude n'a porté que sur un petit nombre d'enfants. Le gain de poids depuis la naissance jusqu'au 3^{ème} mois a été normal chez tous les bébés et, chez ceux pour lesquels les informations étaient disponibles, la croissance pondérale s'est ensuite poursuivie normalement jusqu'au terme de la période de suivi de 6 mois. Bien que notre étude ait été de faible taille et n'ait donné lieu qu'à un suivi à court terme, nos données tendent à indiquer que le fait pour une patiente atteinte de CMPP de ne pouvoir donner le sein parce qu'elle prend de la bromocriptine n'est nullement préjudiciable pour son enfant. Nous considérons toutefois qu'il y a lieu de mener de plus vastes études à Soweto et dans d'autres régions du monde en développement afin de confirmer cette notion.

Conclusions

Dans cet essai, l'ajout de bromocriptine au traitement standard de l'insuffisance cardiaque a paru améliorer la FEVG et l'incidence de l'événement cible composite chez les femmes ainsi traitées, bien que le nombre de patientes étudiées ait été faible et que les résultats ne puissent pas être considérés comme définitifs. Des études multicentriques plus vastes et en double aveugle sont actuellement menées pour évaluer cette stratégie de façon plus robuste.

Remerciements

Nous souhaitons remercier les médecins de l'hôpital CH Baragwanath pour nous avoir adressé leurs patientes ainsi que le Dr Peter Zartner pour son aide précieuse dans l'évaluation du devenir des enfants. Nous remercions également Bridget Phooko pour son excellent travail.

Sources de financement

Les examens biologiques ont été financés par le Conseil pour la Recherche médicale d'Afrique du Sud et par l'Université du Witwatersrand. L'étude elle-même a été financée par la Fondation Leducq.

Déclarations

Néant.

Références

1. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006; 368:687–693.
2. Sliwa K, Tibazarwa K, Hilfiker-Kleiner D. Management of peripartum cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2008;5:238–244.
3. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, Shotan A. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111: 2050–2055.
4. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1602–1606.
5. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J*. 2006;27:441–446.
6. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, Shen AY. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100:302–304.
7. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:701–705.
8. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Bergemann A, Hopley M, Sareli P. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2002;4: 305–309.
9. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128:589–600.
10. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, Sundstrom JB, Libhaber E, Tshani W, Becker A, Yip A, Klein G, Sliwa K. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10: 861–868.
11. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, Goldmann B, Podewski E, Struman I, Fischer P, Drexler H. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2354–2355.
12. Jahns BG, Stein W, Hilfiker-Kleiner D, Pieske B, Emons G. Peripartum cardiomyopathy: a new treatment option by inhibition of prolactin secretion. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:e5–e6.
13. Iffy L, Lindenthal J, McArdle JJ, Ganesh V. Severe cerebral accidents postpartum in patients taking bromocriptine for milk suppression. *Isr J Med Sci*. 1996;32:309–312.
14. Hopp L, Weisse AB, Iffy L. Acute myocardial infarction in a healthy mother using bromocriptine for milk suppression. *Can J Cardiol*. 1996; 12:415–418.
15. Loewe C, Dragovic LJ. Acute coronary artery thrombosis in a postpartum woman receiving bromocriptine. *Am J Forensic Med Pathol*. 1998;19:258–260.
16. Dutt S, Wong F, Spurway JH. Fatal myocardial infarction associated with bromocriptine for postpartum lactation suppression. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998;38:116–117.
17. Fett JD. Caution in the use of bromocriptine in peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2083.
18. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58: 1072–1083.
19. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777–802.
20. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167–184.
21. World Health Organization. Girls' percentiles. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/chts_girls_p.pdf. Accessed March 17, 2009.
22. World Health Organization. Boys' percentiles. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/chts_boys_p.pdf. Accessed March 17, 2009.
23. Habedank D, Kuhnle Y, Elgeti T, Dudenhausen JW, Haverkamp W, Dietz R. Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:1149–1151.
24. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18: 173–179.
25. Francis GS, Parks R, Cohn JN. The effects of bromocriptine in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1983;106(pt 1):100–106.
26. Goldberg LI. The role of dopamine receptors in the treatment of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14(suppl 5): S19–S27.
27. Wexler BC, McMurtry JP. Hormonal and metabolic changes during





- acute myocardial infarction in normotensive vs hypertensive rats. *Br J Ex Pathol.* 1983;64:124–136.
28. Nair VD, Sealfon SC. Agonist-specific transactivation of phosphoinositide 3-kinase signaling pathway mediated by the dopamine D2 receptor. *J Biol Chem.* 2003;278:47053–47061.
29. Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA.* 1982;247:1589–1591.
30. James AH, Brancazio LR, Ortel TL. Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2005;3:187–197.

PERSPECTIVE CLINIQUE

La cardiomyopathie du péripartum (CMPP) est une affection cardiaque potentiellement fatale qui touche des femmes jusqu'alors en bonne santé. Nous avons établi que la prolactine, essentiellement sous sa forme de 16 kDa dotée de propriétés anti-angiogéniques et pro-apoptotiques, joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la CMPP. Il a, par ailleurs, été démontré que l'inhibition de la prolactine par la bromocriptine, qui est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D₂, prévient l'apparition d'une CMPP chez la souris ainsi que chez la femme hautement exposée à contracter cette affection pour en avoir déjà été atteinte au cours d'une précédente grossesse. Nous avons étudié 20 femmes qui avaient présenté une CMPP aiguë sévère au cours du mois ayant suivi leur accouchement, lesquelles ont été incluses dans l'essai dans les 24 heures ayant suivi le diagnostic et randomisées en deux groupes : traitement standard (CMPP-Std ; n = 10) ou traitement standard avec ajout de bromocriptine pendant 8 semaines (CMPP-Br, n = 10). Au 6^{ème} mois, le degré de restauration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche s'est révélé meilleur chez les patientes du groupe CMPP-Br que chez celles du groupe CMPP-Std. Quatre femmes du groupe CMPP-Std sont décédées alors qu'un seul décès a été enregistré dans le groupe CMPP-Br. A 6 mois, les patientes du groupe CMPP-Br étaient significativement moins nombreuses que celles du groupe CMPP-Std à avoir présenté l'événement cible composite retenu comme critère d'évolution défavorable et qui comprenait le décès, l'évolution vers la classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association et l'existence d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35 %. Etant donné que les mères du groupe CMPP-Br ne pouvaient allaiter, nous avons étudié l'évolution de leurs enfants. Les bébés qui sont nés ont tous présenté une croissance et une survie normales à 6 mois quel qu'ait été le groupe auquel appartenait leur mère. Il ressort de nos données que l'adjonction de bromocriptine au traitement standard de l'insuffisance cardiaque semble améliorer la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la classe fonctionnelle et la survie chez les femmes atteintes d'une CMPP aiguë sévère, sans que cela cause de préjudice décelable à leurs enfants.

