



D. LOGEART
Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

Insuffisance cardiaque

■ HF-ACTION : LA READAPTATION EST BÉNÉFIQUE... À CONDITION QUE LE PATIENT LA PRATIQUE

HF-ACTION devait être la grande étude démontrant enfin le bénéfice de la réadaptation à l'effort dans l'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG altérée sur un critère de jugement "dur" : mortalité ou hospitalisation toutes causes. Rappelons brièvement que dans cette étude la réadaptation incluait 36 sessions supervisées de 30 minutes, 3 fois/semaine puis, à la maison, des exercices sur bicyclette 5 fois/semaine à raison de 40 minutes/séance. Les résultats principaux présentés à l'AHA 2008 n'ont pas été des plus convaincants, avec une réduction de 7 % seulement du critère principal, majorée à 11 % après ajustement sur les paramètres ayant une forte valeur pronostique comme la FEVG, l'étiologie, etc. Sans grande surprise, il est apparu que 50 % des patients (et même plus au fil du temps) randomisés dans le bras actif "n'ont pas bien joué le jeu" en ne pratiquant qu'insuffisamment, voire pas du tout, les exercices demandés à la maison, d'où probablement le résultat mitigé présenté en novembre dernier.

Dans cette analyse post-hoc présentée à l'ACC, les auteurs ont étudié le lien entre le volume de réadaptation et le bénéfice clinique dans le bras actif. 1 159 patients dont 959 n'ayant pas eu d'événement clinique lors des 3 premiers mois ont été retenus pour l'analyse. Il faut noter que le volume de réadaptation a été considéré, avec le pic de VO_2 à la randomisation, comme les paramètres les plus fortement corrélés au pronostic après 3 mois.

La division du niveau de réadaptation en quartiles définissait 4 populations dont le risque augmentait de façon inverse au volume de réadaptation réalisé. Chaque degré de réadapta-

tion, même aussi modeste que 1 MET-heure/semaine, diminuait le risque de décès ou d'hospitalisation de 5 % (HR : 0,95 ; IC 95 % : 0,92-0,98 ; $p = 0,003$), augmentait le pic de VO_2 à J90 de 0,18 mL/kg/min, la distance parcourue au test de marche de 4,23 m et le score de qualité de vie KCCQ de 0,73 point ($p < 0,001$ pour tous les critères). Si l'on rapporte ces données à l'exemple d'un patient de 59 ans avec FEVG 25 %, NYHA stade II et pic de VO_2 initial à 14, l'extrapolation des résultats de l'étude se traduirait par une diminution du risque d'événements de 18 % pour une réadaptation de 30 minutes 3 fois/semaine à 3,2 km/h (4 MET-heure/semaine) et une diminution de 26 % pour 5 séances de 25 minutes/semaine à 4 km/h (6 MET-heure/semaine), en sachant que 4 MET-heure/semaine représentait la médiane obtenue chez les patients de l'étude.

Ce type d'analyse post-hoc a des limites méthodologiques ; en effet, même si elle conforte l'idée du bénéfice réel de la réadaptation cardiaque, elle ne saurait se substituer à l'étude randomisée elle-même.

■ STICH : ABSENCE DE BÉNÉFICE À UN GESTE DE RECONSTRUCTION VG EN SUS DES PONTAGES AORTOCORONAIRES EN CAS DE FEVG ALTÉRÉE

STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) évaluait deux hypothèses chez plus de 2 000 patients insuffisants cardiaques ayant une FEVG < 35 % et une coronaropathie :
– bénéfice des pontages par rapport au traitement médicamenteux,
– et bénéfice d'un geste de reconstruction du VG – excision des zones cicatricielles et/ou diminution de la sphéricité – par rapport aux pontages seuls.

Ce sont les résultats concernant cette deuxième hypothèse qui ont été présentés. Au terme d'un suivi de 2 ans des 1 000 patients randomisés, aucune différence n'a été constatée sur le critère de jugement: décès toutes causes confondues et hospitalisations pour raison cardiovasculaire (59 *versus* 58 %). Idem pour les tests fonctionnels: NYHA, angor, test de marche. Le volume VG télésystolique était réduit après reconstruction (-19 % vs -6 %; $p < 0,001$). Une explication à ce résultat neutre serait l'absence de bénéfice systématique sur des VG où les "grosses" cicatrices fibreuses et/ou les anévrismes sont maintenant assez rares, même quand la FE est basse.

Au-delà du côté spectaculaire d'une telle étude chirurgicale randomisée, ce résultat changera peu nos pratiques, car ce type de reconstruction "systématique" n'est jamais réalisé en dehors des cas où existent de gros anévrismes.

Les résultats concernant la première hypothèse évaluée sont attendus dans 2 ans; ils seront beaucoup plus intéressants et aideront à répondre à un vrai challenge dans notre pratique, à un grand classique de tout staff médicochirurgical (ou "médico-interventionnel"): la revascularisation apporte-t-elle un plus à des coronariens à mauvais VG, en dehors évidemment de tout angor instable/SCA?

■ NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES

De nombreuses innovations thérapeutiques parfois surprenantes ont été proposées, y compris lors des Late Breaker Sessions. Il s'agit le plus souvent d'études encore pilotes et il est donc encore trop tôt pour juger de leur réel intérêt en pratique courante.

1. – Pre-RELAX-AHF (Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure): la relaxine, vasodilatateur à l'essai dans l'IC aiguë

La relaxine est une hormone polypeptidique sécrétée par les ovaires, le tissu mammaire, ou encore le placenta au cours des semaines précédant l'accouchement afin de réduire les contractions utérines et faciliter l'accouchement. La relaxine appartient en fait à la famille de l'insuline, elle agit sur des récepteurs spécifiques liés aux protéines G et augmente la libération de NO responsable d'un effet vasodilatateur. Des propriétés antifibrosantes ont également été décrites.

Obtenu par génie génétique, la relaxine a été évaluée en phase 2 dans l'insuffisance cardiaque aiguë à PA normale ou élevée,

en double insu contre placebo. Plusieurs doses par voie IV étaient testées – 10, 30, 100 ou 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ – pendant 48 heures chez 234 patients et le critère de jugement était un score clinique de dyspnée (échelle visuelle de Likert). Une amélioration significative de la dyspnée au cours des 24 premières heures a été observée avec un bénéfice se prolongeant jusqu'à J14. Cerise sur le gâteau: la relaxine a réduit le risque d'événements cliniques à 2 mois – décès cardiovasculaires ou hospitalisation pour IC ou insuffisance rénale... mais ce n'était pas le critère de jugement principal. A noter que ces bénéfices n'étaient significatifs qu'avec la dose de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ qui sera donc celle développée dorénavant. On attend maintenant confirmation dans les essais de phase 3 (RELAX-AHF-1).

2. – FIX-HF-5: "stimulation" ventriculaire en période réfractaire

Voilà plusieurs années que cette technique était à l'essai chez l'animal et dans de petites populations de malades avec des résultats intéressants: la stimulation du myocarde en période réfractaire absolue (dans le QRS), grâce à un stimulateur implantable, améliore curieusement la fonction VG, via une augmentation des mouvements calciques intracellulaires, mais aussi probablement par activation de la transcription génique des myocytes.

L'étude FIX-HF-5 a testé l'appareil Optimizer dans le cadre d'une étude randomisée portant sur 425 insuffisants cardiaques NYHA III, FEVG < 35 %, rythme sinusal et QRS fins. Sur le critère principal de jugement – seuil anaérobie lors d'une épreuve d'effort réalisée à 6 mois –, aucune amélioration n'a été observée. Il est hélas probable que ce critère de jugement ne soit pas le plus pertinent. Il existait, en revanche, une amélioration significative du pic de VO_2 (+0,5 mL/kg/mn), mais aussi de la qualité de vie et de la NYHA, en sachant que l'évaluation n'était pas obtenue en "aveugle". En pratique, on ne sait toujours pas si cette technique "curieuse" est vraiment efficace ou non.

3. – Nouveau débouché pour les implantateurs: la stimulation du nerf vague

Le laboratoire BioControl Medical développe des appareils de stimulation électrique du nerf vague dédiés à divers désordres du système nerveux autonome comme l'incontinence urinaire... Ce laboratoire se focalise désormais sur l'insuffisance cardiaque avec un appareil – CardioFit – implanté comme un pacemaker, avec une sonde ventriculaire d'écoute et une sonde de stimulation, positionné chirurgicalement au niveau cervical

autour du nerf vague. La stimulation est ensuite calée sur la fréquence cardiaque (augmentation de la stimulation parasympathique quand la fréquence augmente).

Dans cette petite étude pilote portant sur 32 insuffisants cardiaques sévères, CardioFit a apporté une amélioration significative à 6 mois pour la NYHA, la qualité de vie, le test de marche, la FEVG et les volumes VG indexés. A suivre !

4. – Injection endocoronaire d'un "cicatrisant" à la phase aiguë pour prévenir la dilatation ventriculaire

Afin de limiter le remodelage – la dilatation ventriculaire post-infarctus – une équipe a évalué l'efficacité de l'injection endocoronaire d'un polymère liquide, le BL1040 (BioLineRx, Ltd), dans l'artère coronaire désobstruée. Ce polymère est ensuite naturellement éliminé par l'organisme au bout de quelques semaines. L'hypothèse est que cette substance consolide la zone infarctée, diminue le stress pariétal à ce niveau et limite ainsi le remodelage secondaire. Dans une étude germano-belge de phase 1, non contrôlée, incluant 30 patients avec infarctus aigu reperfusé et FEVG < 45 %, les investigateurs ont rapporté les résultats suivants à 6 mois sur les 5 premiers patients : absence d'effet secondaire lié à la procédure, tendance à l'amélioration de l'état fonctionnel, de la FEVG et du taux de NT-proBNP, et absence de complications. On attend les résultats concernant la totalité des patients...

5. – Assistance ventriculaire gauche implantable : à maturité ?

Le système d'assistance monoventriculaire gauche implantable VentrAssist (société Ventracor) est développé notamment dans l'attente d'une transplantation cardiaque. Ce système, proche du HeartMate II, se caractérise par sa simplicité de fonctionnement et sa taille réduite (298 g). Mue par des aimants, la seule pièce mécanique est un rotor en suspension sous l'effet du sang circulant dans l'appareillage. L'alimentation électrique utilise une batterie externe portable et des électrodes percutanées, facilitant le retour à la maison.

Une étude de phase 2, multicentrique, non contrôlée mais d'envergure – 236 insuffisants cardiaques inscrits en liste de transplantation – évalue la faisabilité et l'efficacité de ce système dans l'attente de la transplantation. Les investigateurs ont présenté des résultats intermédiaires sur 98 patients ayant eu une durée moyenne d'assistance de 155 jours. Fait important, le taux de complications est considéré comme modeste, notamment celui des infections, par rapport aux systèmes plus anciens. Le taux d'événements par patient-années était de

0,09 thrombose, 0,47 infection, 0,24 défaillance cardiaque droite, 0,26 insuffisance rénale. Par ailleurs, la qualité de vie des patients était très améliorée.

6. – Une assistance ventriculaire (partielle) implantable et miniature (25 g) : étude pilote

La société CircuLite développe une pompe miniature (Synergy) de la taille d'une pile AA connectée entre l'artère sous-clavière droite et l'oreillette gauche et implantée sous minithoracotomie en position sous-cutanée comme un pace-maker. Une augmentation du débit aortique de 2-3 L/min est suggérée dans les études précliniques. L'alimentation est assurée par une batterie externe portable.

Une petite étude de phase 1 portant sur 16 insuffisants cardiaques sévères inscrits sur liste de transplantation a démontré la faisabilité et l'excellente tolérance de cette minipompe. Le suivi hémodynamique a montré une augmentation significative de l'index cardiaque dans les 24 heures suivant l'implantation. Huit patients ont eu un suivi hémodynamique complet à plus long terme (2 mois) et le bénéfice s'est maintenu. La PA moyenne a augmenté de 68 mmHg à 81 mmHg ($p = 0,02$) et l'index cardiaque de 2,0 à 2,8 L/min/m² ($p = 0,01$). La PCAP a diminué de 29 à 17 mmHg ($p = 0,003$). Le pic de VO₂ a augmenté de 9,6 à 14,1 mL/kg/mn. La durée moyenne d'assistance a été de 90 jours avec un maximum de 213 jours.

■ MARQUEURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

1. – PRIMA : faut-il monitorer le NT-proBNP dans le suivi en ville et comment ?

Les récentes études STARS, Battle-Scared et TIME-CHF avaient montré que le suivi régulier du taux de BNP ou de NT-proBNP améliorait la prise en charge et le pronostic des insuffisants cardiaques, au moins chez les moins âgés (< 75 ans).

Dans cette nouvelle étude – PRIMA –, l'hypothèse restait globalement la même, mais avec une nuance par rapport aux études précédentes : il ne s'agissait plus d'atteindre une valeur identique pour tous, et volontairement très basse, mais d'essayer de maintenir le patient à une valeur individualisée qui était celle obtenue à la fin de la précédente hospitalisation ou 15 jours après la sortie (la plus basse des deux).

L'étude a donc randomisé 345 patients hospitalisés pour décompensation avec, après la sortie, soit un suivi standard, soit un

suivi incluant le NT-proBNP. Le critère principal de jugement était le nombre de jours en vie sans nécessité d'hospitalisation après la sortie de l'hôpital. A la sortie de l'hôpital, le taux moyen de NT-proBNP était de 2958 pg/mL et finalement la valeur cible moyenne était de 2500 pg/mL (contre 400 pg/mL pour l'étude TIME-CHF par exemple). Après un suivi moyen de 702 jours, il est apparu une différence petite et non significative entre les 2 groupes, que ce soit sur le critère principal (685 jours en vie sans réadmission dans le groupe NT-proBNP *versus* 664 jours) ou sur la mortalité (26,5 % *vs* 33,3 %).

Dans une analyse complémentaire tenant compte des taux de NT-proBNP réellement obtenus au cours du suivi, les auteurs ont constaté que la survie était améliorée dans le groupe NT-proBNP si les taux souhaités de NT-proBNP étaient atteints à au moins 75 % des consultations (60 % des patients) : mortalité de 10,9 % contre 33,3 %, $p < 0,001$... Les modifications de traitement dans les 2 groupes n'ont pas été précisées. Ces résultats continuent donc de souligner la valeur pronostique de ces marqueurs – plus le taux est bas, meilleur sera le pronostic –, sans néanmoins dégager de conclusion claire pour l'intérêt de répéter les dosages au cours du suivi.

2. – ADMIRE-HF : valeur pronostique de la tomoscintigraphie myocardique au MiBG

Le traceur $^{123}\text{IMiBG}$ est un analogue de la norépinéphrine. Ce type de scintigraphie quantifie le niveau d'activité du système

sympathique, et notamment au niveau cardiaque, avec le rapport du niveau de captage du traceur dans le cœur par rapport au médiastin. Ce rapport diminue dans l'insuffisance cardiaque et la valeur seuil choisie est de 1,6.

L'étude ADMIRE-HF a évalué la valeur pronostique de la scintigraphie au $^{123}\text{IMiBG}$ chez 964 insuffisants cardiaques NYHA II-III, avec comme critère principal : première aggravation de la classe NYHA, arythmie menaçant le pronostic vital ou décès d'origine cardiaque. Les patients ont été suivis sur une période de 2 ans maximum. Environ un quart ($n = 238$) ont présenté un événement cardiaque majeur au cours d'une période de suivi médiane de 18 mois : aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 163, arythmie sévère chez 51 et décès d'origine cardiaque chez 24. Le taux d'événements à 2 ans a été de 15 % chez les patients avec un ratio cœur/médiastin (H/M) $\geq 1,60$ *versus* 37 % pour ceux avec un ratio $< 1,60$. Au total, 51 décès sont survenus dans le groupe avec un ratio faible *versus* seulement 2 dans le groupe avec un ratio élevé. La valeur prédictive négative d'un ratio élevé était ainsi de 98,8 % pour les décès. De façon très intéressante mais à confirmer, les taux modérément abaissés (1,2-1,6) pourraient prédire un risque de mort subite plus élevé et les taux $< 1,2$ un risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. ■

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.