



A. COHEN-SOLAL

Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?

L'année 2006, comme l'année 2005, n'a pas apporté de révolution majeure en ce qui concerne le diagnostic ou le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. On a assisté tout au plus à des confirmations ou des mises au point et des espoirs déçus.

Nous envisagerons l'année sous quatre points : épidémiologique, diagnostique, thérapeutique médicamenteuse et thérapeutique non médicamenteuse.

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

On peut citer les études de Bhatia *et al.* et de Owan *et al.* publiées dans le *New England Journal of Medicine* sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Ces études confirment les précédentes montrant que l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée a le même mauvais pronostic que celle à fonction systolique altérée (*fig. 1*). Ces données ne sont pas unanimement acceptées, il est possible que la mortalité par insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée soit quand même moindre. Ces résultats sont tout de même à prendre en considération pour le futur dans la mesure où, d'une part, la population de plus en plus âgée à laquelle nous sommes confrontés présente souvent une FE conservée et, d'autre part, la plupart des essais thérapeutiques à ce jour ont inclus des patients à FE abaissée.

Sur le plan du pronostic, l'obésité se confirme comme un facteur relativement protecteur. L'uricémie confirme également sa valeur pronostique délétère, de même, mais cela était plus connu, que l'insuffisance rénale. Les valeurs de créatininémie et de clairance de la créatininémie sont les déterminants essentiels du pronostic de l'insuffisance cardiaque, plus encore que l'anémie pour laquelle un certain intérêt s'est

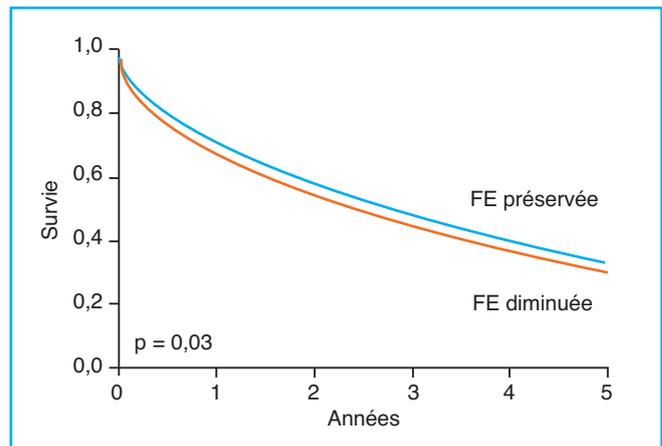


Fig. 1 : Courbes de survie des patients insuffisants cardiaques avec FEVG basse ou conservée, dans le Comté de Olmsted.

réveillé depuis quelques années. Un nouveau marqueur apparaît également : l'apnée. Enfin, si les apnées du sommeil confirment leur valeur pronostique négative, leur correction n'améliore pas la survie ; il s'agit donc bien d'un marqueur et non pas d'un facteur de risque d'insuffisance cardiaque.

ASPECTS DIAGNOSTIQUES

L'imagerie par résonance magnétique prend une place chaque jour de plus en plus importante dans cette pathologie. Elle est remarquablement efficace et reproductible pour évaluer les volumes et la fraction d'éjection des deux ventricules. Elle permet de mieux voir les non-compactions, les fibroses et les nécroses, et d'évaluer l'étendue transmurale d'un infarctus du myocarde. L'IRM est beaucoup plus sensible que l'échocardiographie pour mettre en évidence les thrombus, notamment à l'apex d'un ventricule gauche nécrosé. Une étude a démontré la valeur pronostique importante de l'existence d'une fibrose myocardique visualisée à l'IRM, tant en ce qui concerne le pronostic vital qu'en ce qui concerne le risque de mort subite.

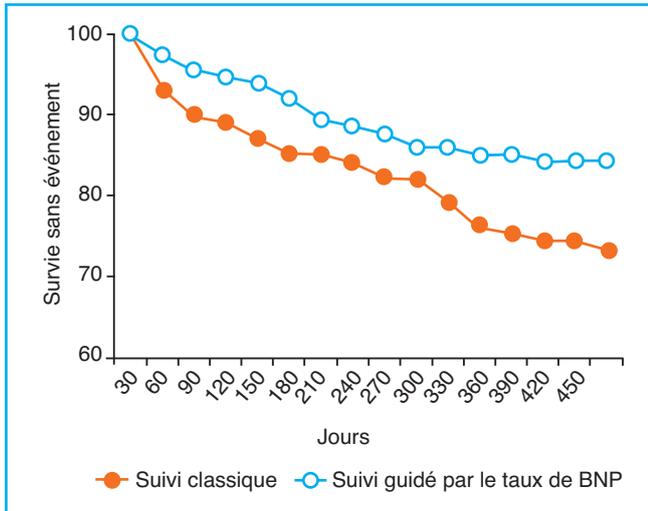


Fig. 2 : Etude STARS : courbe de morbi-mortalité.

Sur le plan biologique, le dosage du peptide natriurétique de type B (BNP) se révèle chaque jour comme indispensable dans la prise en charge diagnostique, tout au moins initiale, d'une insuffisance cardiaque. L'étude STARS, tout récemment publiée par Jourdain *et al.* au nom du Groupe de Travail Insuffisance Cardiaque de la Société Française de Cardiologie, a également montré l'intérêt d'un dosage répété du BNP dans le suivi et l'adaptation thérapeutique d'une insuffisance cardiaque chronique (fig. 2). Par rapport à un suivi thérapeutique classique, une prise en charge thérapeutique guidée par le suivi du taux du BNP se révèle plus efficace avec une réduction des hospitalisations et de la mortalité cardiovasculaire.

Toutefois, de nombreux articles ont été publiés cette année montrant les limites du diagnostic en routine du BNP. Sa valeur diagnostique est en effet beaucoup moindre chez un patient hospitalisé depuis plusieurs jours. La cinétique du BNP par rapport aux variations hémodynamiques reste médiocre. L'inflammation, l'ischémie modifient le taux de BNP. L'insuffisance rénale interfère avec la valeur du NT-pro-BNP (le BNP est moins affecté). Fait curieux, et non encore totalement expliqué, l'obésité affecte de façon importante le dosage du BNP : les obèses ont un taux plus faible de BNP que les non obèses, en rapport peut-être avec une inactivation du BNP par les adipocytes. Enfin, si on a confirmé que l'élément essentiel de la libération du BNP est la contrainte pariétale en diastole, on a également montré qu'il existait, dans certaines insuffisances cardiaques très sévères, une absence de sécrétion du BNP ou du moins la sécrétion d'autres formes de BNP non reconnues par les dosages actuels. Il est donc probable que, dans les années à venir, il faudra au maximum essayer de doser non pas le BNP qui est un produit de dégradation, mais probablement les pro-BNP.

TRAITEMENTS

1. – La prise en charge non médicamenteuse

Différentes méta-analyses ont montré l'intérêt d'une **prise en charge ambulatoire** chez les insuffisants cardiaques, avec une tendance à la réduction de la morbi-mortalité de l'ordre de 25 %. Les contacts téléphoniques réguliers semblent être intéressants et l'étude DIAL, réalisée en Argentine, a montré l'intérêt d'un suivi téléphonique pour réduire les hospitalisations. En revanche, tout récemment, l'étude COACH présentée au congrès de l'ACC de mars 2007 et réalisée aux Pays-Bas n'a pas montré d'effet bénéfique d'une prise en charge ambulatoire par des infirmières spécialisées.

Il n'y a pas eu d'études nouvelles à grande échelle sur la **réadaptation cardiaque**. Un article du *JACC* a montré une baisse du BNP et de la noradrélinémie. On se contente donc pour l'instant d'études évaluant des critères intermédiaires qui confirment toutes l'immense intérêt sur le plan fonctionnel de la réadaptation cardiaque qui a, de plus, un effet bénéfique sur le remodelage, la fraction d'éjection et les taux plasmatiques de BNP et de noradréline. L'étude de morbi-mortalité internationale HF-ACTION a terminé l'inclusion de plus de 2500 patients, le résultat devrait être connu dans 2 ans environ.

Toujours dans le cadre de la prise en charge non médicamenteuse, plusieurs articles ont montré l'importance pronostique de la **dépression**, souvent méconnue chez ces patients, et qu'il convient de prendre en charge tant elle affecte la qualité de vie, la symptomatologie fonctionnelle rapportée, l'observance thérapeutique, l'efficacité thérapeutique et même le pronostic.

2. – Traitement médicamenteux

Cette année a surtout vu la publication de nouvelles études évaluant les antagonistes de la vasopressine dans l'insuffisance cardiaque : SALT 1, SALT 2 et EVEREST avec le tolvaptan. Ces études ont été relativement décevantes et discordantes. Chez ces patients en insuffisance cardiaque avec hyponatrémie, l'administration d'un antagoniste de la vasopressine semblerait plus efficace pour réduire rapidement le surpoids et l'essoufflement qu'un placebo. L'étude EVEREST n'a montré aucun effet bénéfique du tolvaptan sur la morbi-mortalité. Dans cette étude, plus de 4000 patients en insuffisance cardiaque chronique avec hyponatrémie ont reçu du tolvaptan ou un placebo. La mortalité globale était de 25,9 % sous tolvaptan et de 26,3 % sous placebo ; le critère combiné de décès cardiovasculaires ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque était observé chez

Critère	Tolvaptan n = 2072	Placebo n = 2061	HR (IC 95 %)
Mortalité (%)	25,9	26,3	0,98 (0,87-1,11)
Mortalité CV ou hospitalisation pour IC (%)	42,0	40,2	1,04 (0,95-1,14)

Tableau 1 : Résultats de l'étude EVEREST.

42 % des patients du groupe tolvaptan contre 40,2 % du groupe placebo (**tableau 1**). Cette absence d'effet sur la morbi-mortalité était notée alors que le tolvaptan était plus efficace sur le placebo pour réduire le poids, les œdèmes, et améliorer la dyspnée à J1. Il semble donc que cette classe thérapeutique, déjà limitée à une niche de patients hyponatrémiques, ne représentera pas un bouleversement majeur de nos prises en charge thérapeutiques, surtout si les coûts de traitement sont élevés.

L'étude FUSION, récemment réalisée avec le nesiritide, n'a pas confirmé les craintes que l'on avait évoquées avec ce produit en ce qui concerne la fonction rénale. En effet, le nesiritide, analogue du BNP utilisable par voie intraveineuse, s'était révélé, dans les études antérieures, efficace pour réduire la dyspnée et baisser la pression capillaire pulmonaire des patients en œdème pulmonaire cardiogénique ou en insuffisance cardiaque décompensée. Néanmoins, diverses méta-analyses avaient suggéré un effet délétère, notamment sur la fonction rénale. Cette crainte semble avoir été levée par l'étude FUSION. Quoiqu'il en soit, même si une grande étude à large échelle semble tarder à démarrer, le nesiritide a déjà fait exploser le marché américain du traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée...

L'augmentation de l'uricémie fréquemment notée dans l'insuffisance cardiaque n'est pas tant due aux diurétiques qu'à la maladie elle-même. En effet, l'uricémie semble augmenter parallèlement à l'augmentation du stress oxydant, et plusieurs études ont montré une valeur prédictive négative de l'uricémie. Il était donc tentant d'essayer de traiter systématiquement l'hyperuricémie de ces patients. Mais une étude réalisée avec l'oxypurinol s'est révélée négative sur la morbi-mortalité.

Une étude non publiée dans la presse médicale mais rapportée dans des journaux financiers (!) n'a pas montré d'efficacité du levosimendan par voie orale chez des patients en insuffisance cardiaque chronique modérée en classe II ou III de la NYHA. On attend pour cette année la publication de l'étude SURVIVE avant de pouvoir conclure.

Deux études publiées dans le *New England Journal of Medicine* ont montré une tendance négative, en termes de mortalité, de l'augmentation trop rapide et trop importante de l'hémoglobine sous EPO chez des patients en insuffisance rénale chronique sévère. Un essai réalisé chez des patients cancéreux avec de l'érythropoïétine a également montré une tendance délétère. Il est donc indispensable, pour ne pas être déçu comme cela a été souvent le cas, de réaliser un essai de morbi-mortalité avec une érythropoïétine avant d'administrer à tort et à travers cette molécule par ailleurs fort coûteuse à nos insuffisants cardiaques anémiques. Une étude a été réalisée avec l'Aranesp, une érythropoïétine utilisable par voie intraveineuse en injection discontinue tous les 15 jours, chez des patients en insuffisance cardiaque chronique ayant une FEVG inférieure à 35 % et une hémoglobine comprise entre 9 et 12 g. Cette étude a montré un effet modérément bénéfique (moindre que celui qui était attendu) sur les symptômes et la qualité de vie. L'hémoglobine était augmentée de façon effective au bout de 3 mois de traitement (**fig. 3**). La mortalité, qui n'était pas un des facteurs principaux, tendait à être réduite. Cette information est très importante sur le plan sécuritaire en attendant l'étude RED-HF qui évalue les effets de l'Aranesp sur la morbi-mortalité chez plus de 3000 insuffisants cardiaques chroniques sévères avec anémie.

Cette prudence concerne également les statines pour lesquelles on attend un effet bénéfique même en cas d'origine non ischémique du fait des propriétés de cette classe thérapeutique. Or une étude (UNIVERSE) publiée récemment avec la rosuvastatine n'a pas retrouvé d'effets bénéfiques en termes de remodelage et de fraction d'éjection chez des patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique. Rappelons que dans HPS, chez les patients ayant les taux les plus élevés de NT-pro-BNP (censés être des patients avec une dysfonction ventriculaire), la simvastatine avait réduit les événements cardiovasculaires. On attend donc avec impatience les résultats des essais CORONA et GISSI-HF qui évaluent les effets vs placebo d'une statine sur la mortalité.

Une étude réalisée chez les insuffisants cardiaques chroniques semble montrer un effet différentiel du carvedilol selon le polymorphisme génétique du bêtarécepteur. Cette étude venant à la suite d'autres, réalisées avec le bucindolol, devra peut-être nous amener dans les années à venir à modifier notre attitude thérapeutique en fonction du profil génétique du patient.

Parmi les autres stratégies médicamenteuses originales ou hardies, signalons d'une part le thalidomide et, d'autre part, l'immunomodulation. Le thalidomide, molécule à l'horrible réputation depuis plusieurs années (elle avait donné il y a 30 ans une

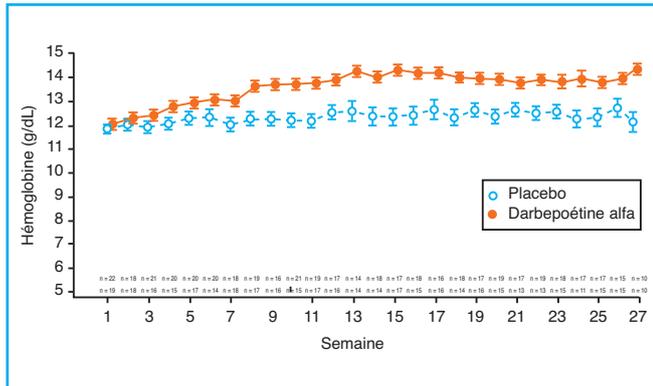


Fig. 3 : Augmentation des taux d'hémoglobine sous darbeopéine alpha et sous placebo.

épidémie de malformations congénitales), s'est récemment révélé très efficace dans le myélome. Il a été utilisé, cette année, dans l'insuffisance cardiaque chronique et a montré un effet bénéfique sur la géométrie ventriculaire gauche et la fraction d'éjection. Le Celacade consiste en la réinjection (mensuelle) de sang autologue soumis à un stress oxydant ex vivo censé stimuler une réponse immune. Dans ACCLAIM, il n'y avait pas d'effet bénéfique sur la population étudiée en termes de réduction de morbi-mortalité, mais une tendance favorable chez les patients les moins sévères en classe NYHA II.

L'étude SIRIUS II réalisée avec l'ulratide, un peptide natriurétique synthétisé au niveau du rein, s'est révélée efficace pour réduire la pression capillaire pulmonaire et améliorer la symptomatologie fonctionnelle des patients en insuffisance cardiaque chronique décompensée. Néanmoins, comme avec le nesiritide, on attend des études à plus large échelle afin de confirmer l'effet bénéfique de ce nouveau peptide natriurétique sur la morbidité. En effet, l'administration de fortes doses de diurétiques, si elle est efficace pour augmenter la natriurèse, s'accompagne souvent d'une dégradation de la fonction rénale. Un antagoniste des récepteurs A1 de l'adénosine, le KW-3902, semble améliorer la perfusion rénale et prévenir cet effet délétère lorsqu'il est associé aux diurétiques de l'anse (l'effet diurétique propre de ces substances est en effet relativement faible). Une étude à plus large échelle est actuellement en cours avec cet antagoniste de l'adénosine.

Le traitement vasodilatateur, qui n'était plus de mode depuis longtemps, va peut-être retrouver une nouvelle jeunesse avec l'étude AHe-FT. En effet, cette étude réalisée chez des insuffisants cardiaques de couleur noire optimalement traités par des diurétiques, des IEC et des bêtabloquants a montré une efficacité remarquable de l'association hydralazine-isosorbide dinitrate vs placebo. On note en effet une réduction de

40 % de la mortalité. Aux Etats-Unis, le Bidil, nom commercial de ce produit, a reçu une autorisation de la FDA pour les insuffisants cardiaques de couleur noire. Le tout est de savoir si cette efficacité sera retrouvée chez l'ensemble des insuffisants cardiaques. En effet, le rationnel à la base de l'étude AHe-FT est qu'il existe, chez les sujets noirs, une moins bonne réponse aux IEC et aux diurétiques que chez les sujets blancs et, à l'inverse, une meilleure réponse aux dérivés nitrés en raison d'un polymorphisme différent de la NO synthase qui forme l'oxyde nitrique.

En ce qui concerne l'insuffisance cardiaque diastolique, il faut mentionner l'étude PEP-CHF réalisée avec le perindopril chez des insuffisants cardiaques chroniques avec FE supérieure à 40 %. Cette étude a été arrêtée avant son terme du fait d'un recrutement insuffisant. Il est donc difficile de conclure, mais, globalement, on a l'impression d'un effet bénéfique du perindopril par rapport au placebo sur la morbi-mortalité. Tout récemment, l'étude VALIDD réalisée avec le valsartan a été présentée. Elle a inclus des hypertendus sans insuffisance cardiaque ni hypertrophie ventriculaire gauche, mais avec un trouble de la relaxation défini au Doppler tissulaire par une réduction de la vitesse de l'onde E'. Cet essai s'est révélé négatif sans effet supplémentaire du valsartan par rapport au placebo. Il semble bien que l'augmentation observée de la vitesse de E' et donc de la fonction diastolique soit essentiellement en rapport avec la baisse de la pression artérielle qu'avec le traitement administré, ce qui n'est pas à proprement parler une surprise.

Les glitazones ont-elles réellement un effet délétère chez le diabétique insuffisant cardiaque? On sait en effet que les glitazones entraînent une réduction hydrosodée et peuvent décompenser des insuffisants cardiaques, ce qui fait qu'ils sont contre-indiqués à ce jour dans l'insuffisance cardiaque. Néanmoins, l'étude ADOPT récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine* ne semble pas montrer plus d'insuffisance cardiaque sous glitazones que sous metformine. Une autre étude publiée récemment chez 224 patients traités par rosiglitazone 4 à 8 mg vs placebo pendant 52 semaines a bien montré plus d'œdèmes sous glitazones que sous placebo, sans toutefois d'effet délétère sur la fraction d'éjection.

3. – Le traitement non médicamenteux

Le traitement des patients en insuffisance cardiaque chronique sévère avec rétention hydrosodée majeure, hyponatrémie et insuffisance rénale fonctionnelle est difficile. Les diurétiques sont souvent inefficaces et l'ultrafiltration ou la

dialyse péritonéale souvent difficiles à mettre en œuvre. L'étude UNLOAD a testé un nouveau dispositif d'ultrafiltration beaucoup plus simple à mettre en place que des systèmes classiques (ponction veineuse uniquement). Ce système s'est révélé efficace pour réduire plus rapidement la dyspnée et le poids qu'un traitement diurétique standard, avec un effet bénéfique sur la morbidité à 6 mois.

L'étude CORCAP réalisée avec un filet de nitinol posé chirurgicalement autour d'un cœur dilaté pour freiner le remodelage ventriculaire gauche a montré des résultats plutôt favorables à moyen terme. Reste à connaître les effets de ce dispositif à long terme qui n'a pas eu l'accord de la FDA et les meilleures indications.

L'étude MAGIC réalisée par le groupe de Philippe Menasché a été présentée à l'AHA 2006. Cette étude évaluait l'efficacité de l'injection chirurgicale de myoblastes au niveau du myocarde ischémique de patients devant bénéficier d'un pontage aorto-coronarien. Chez tous ces patients était implanté de façon préventive un défibrillateur intracorporel (il existait sur les premières études pilotes une augmentation apparente des troubles du rythme ventriculaire). Cette étude n'a pas montré d'efficacité de l'injection de myoblastes par rapport au groupe témoin sur le critère principal, la fonction systolique globale et régionale et le remodelage échographique. Néanmoins, cette recherche passionnante se poursuit avec maintenant une orientation un peu plus prononcée vers les cellules souches.

Les stimulateurs cardiaques mono-, double- ou triple-chambre sont de plus en plus souvent bardés de systèmes de monitoring. Le système Chronicle permet, par le biais d'un capteur présent dans le stimulateur, de mesurer les variations d'impédance intrathoracique qui sont un reflet de l'eau intrapulmonaire. On pourrait ainsi surveiller, heure après heure, l'augmentation des pressions pulmonaires et prévenir ainsi les poussées d'insuffisance cardiaque chronique congestive. Cela revient finalement à des dosages plus répétés de BNP, mais indiscutablement avec une facilité plus grande. L'étude COMPASS-HF a montré effectivement qu'il était possible, de façon toutefois non significative, de réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec ce système.

La resynchronisation myocardique est indiquée chez les patients essentiellement en classes III et IV de la NYHA. Il n'y avait, à ce jour, que peu de patients en classe IV inclus dans les essais thérapeutiques, et très peu en classes I et II. Diverses analyses réalisées a posteriori sur les études anté-

rieures semblent montrer un bénéfice similaire chez ces patients. Une analyse socio-économique de l'implantation en prévention primaire de défibrillateurs implantables chez les insuffisants cardiaques chroniques, ischémiques, non ischémiques, avec FEVG abaissée a été publiée dans *Circulation*. Cette étude semble montrer que le rapport coût/bénéfice de cette stratégie thérapeutique est tout à fait correct. Ce n'est pas du tout l'opinion rapportée dans l'éditorial associé à l'article écrit par L.W. Stevenson qui considère qu'en pratique le coût rapporté devrait être multiplié par 5 ou 10... Signalons un travail récent montrant que 20 % des sondes de défibrillateurs présenteront un problème justifiant une réintervention dans les 10 ans qui suivent leur implantation ; cette éventualité n'est naturellement pas été prise en compte dans l'article.

On citera de façon anecdotique une étude réalisée par le groupe de Yacoub à Londres qui a montré qu'une assistance ventriculaire gauche prolongée associée à une stimulation bêta-2 adrénergique par du clenbuterol permet une régression impressionnante du remodelage ventriculaire gauche et une augmentation franche de l'hypertrophie myocardique chez ces patients. Cela permettrait, selon les auteurs, de sevrer la majorité des patients de l'assistance circulatoire au bout de quelques mois. Un certain scepticisme a néanmoins entouré cette publication...

Signalons également des articles sur l'efficacité très modeste dans l'étude Fix-CHF 4 d'un système de stimulation électrique synchronisable qui délivre des influx de très faible intensité pendant la phase réfractaire du potentiel d'action qui sera à même d'augmenter la contractilité sans provoquer d'excitation (système Optimizer).

Enfin, les cardiologues devront s'interroger sur leur stratégie de revascularisation large des insuffisances cardiaques ischémiques. En effet, l'étude COURAGE réalisée chez les insuffisants cardiaques chroniques n'a pas montré d'effet sur la morbi-mortalité de la revascularisation par angioplastie par rapport à un traitement médical optimal (mais cette étude ne comportait pas de patients insuffisants cardiaques sévères). L'étude OAT n'a pas montré de bénéfice de la recanalisation systématique d'une artère occluse dans les suites d'un infarctus du myocarde alors que nous avons tous été bercés par la belle histoire de l'effet bénéfique de la recanalisation même tardive en ce qui concerne le remodelage ventriculaire gauche et les troubles du rythme. Néanmoins, une sous-étude de OAT, TOSCA, semble montrer quand même une tendance favorable sur le remodelage ventriculaire gauche. ■