



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

Insuffisance cardiaque

De ces sessions AHA 2008, on retiendra notamment deux grands essais aux résultats contrastés. En effet, avec les résultats neutres de I-PRESERVE, l'insuffisance cardiaque à FE préservée n'a toujours pas d'"evidence-based medicine". HF-ACTION, plus grand essai jamais réalisé sur la réadaptation à l'effort de l'insuffisant cardiaque, n'a pas non plus réussi à démontrer clairement un intérêt majeur sur la morbi-mortalité.

■ INSUFFISANCE CARDIAQUE A FEVG PRESERVEE : LA PRESCRIPTION SYSTEMATIQUE D'UN ARA 2 N'Y A PAS D'INTERET

I-PRESERVE (irbésartan) a été le principal grand essai médicamenteux présenté dans la thématique insuffisance cardiaque (IC), et plus précisément dans l'IC à FEVG préservée. Les résultats ont été présentés par B.M. Massie (Angleterre) en session Late-Breaking Clinical Trials et publiés dans la *New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 1-12).

Cet essai multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, testait en double insu l'efficacité d'un ARA2, l'irbésartan (dose cible 300 mg/j), dans une population de 4 128 patients âgés de plus de 60 ans et souffrant d'insuffisance cardiaque à FE conservée. Les critères d'inclusion étaient : FEVG \geq 45 %, symptômes d'IC, et soit une hospitalisation pour IC dans les 6 mois précédents, soit des symptômes sévères (NYHA 3-4) avec des anomalies ECG ou échographiques (HVG...). Le suivi minimum était de 2 ans. L'utilisation d'IEC était autorisée chez au maximum 1/3 des patients.

L'analyse des résultats ne montre pas de différence sur le critère principal (décès toutes causes, hospitalisation pour IC, IDM, AVC ou arythmie) : RR : 0,95 (IC 95 % : 0,86-1,05 ;

$p = 0,35$). Les taux de décès sont identiques dans les deux groupes (52,6 et 52,3/1 000 patients-années). De même, aucune différence n'est constatée en ce qui concerne les hospitalisations pour cause cardiovasculaire : respectivement 70,6 et 74,3/1 000 patients-années.

La proportion de patients ayant une FEVG préservée (> 50 %) est de plus en plus importante, essentiellement chez les personnes âgées, notamment de sexe féminin et avec un terrain d'hypertension artérielle. Le débat n'est pas clos entre deux théories : pour certains, l'IC à FE préservée s'intègre dans le continuum de l'IC (quelle que soit sa FE) avec plus de points communs que de points divergents ; pour d'autres, l'IC à FE préservée a une physiopathologie très différente de celle de l'IC à FE altérée, relevant essentiellement d'une rigidité excessive du système artériel et du VG et de facteurs déclenchants.

Contrairement à l'insuffisance cardiaque à FE altérée, il n'existe pas de recommandation claire sur l'utilisation systématique de telle ou telle classe thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à FEVG conservée. Pour différentes raisons, l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine semblait logique en raison de leur efficacité sur divers aspects physiopathologiques impliqués dans cette forme d'IC. Les premiers résultats – CHARM-Preserved avec le candésartan, puis PEP-CHF avec le perindopril – avaient montré des tendances favorables. Les résultats négatifs de I-PRESERVE semblent enterrer ces espoirs.

Pour l'instant donc, le traitement de l'IC à FE préservée reste celui de ses étiologies et des facteurs précipitants, adapté à chaque individu... ce qui n'exclut bien sûr pas l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA2 en cas d'HTA non contrôlée, d'insuffisance rénale...

Pour atténuer la portée de cet échec, on peut évoquer plusieurs limites à l'étude: il s'agissait d'IC pas "assez malades" (NT-proBNP moyen autour de 350 pg/mL seulement), déjà lourdement traités (polythérapie chez la plupart, PA systolique autour de 135 mmHg en moyenne) y compris par un IEC, et le critère mortalité de cause cardiovasculaire aurait pu être préféré à la mortalité toute cause au vu de l'âge moyen des patients.

■ READAPTATION A L'EFFORT DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE: EST-CE VRAIMENT EFFICACE SUR LA MORBI-MORTALITE?

HF-ACTION (the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training) est un essai très ambitieux, institutionnel (financement par le NIH), visant enfin à démontrer que la réadaptation à l'effort a toute sa place dans le traitement de l'IC à FE altérée, au même titre que les IEC et les bêtabloquants. Pour cela, les investigateurs ont inclus 2500 patients en IC chronique (FEVG \leq 35 %) modérée à sévère (stades NYHA II à IV dans les 3 mois précédant l'inclusion) sous traitement conventionnel d'au moins 6 semaines (inhibiteurs du système rénine-angiotensine et bêtabloquants). Dans le bras actif, le programme d'activité physique comportait 36 séances initiales de 30 min, 3 fois/semaine, dirigées, puis un tapis roulant ou une bicyclette d'appartement était donné au patient pour poursuivre au domicile. Dans le bras contrôle, les patients avaient néanmoins une éducation et un suivi strict. La période de suivi de cette étude était en moyenne de 2,5 ans.

Les résultats sur le critère principal – mortalité toutes causes et hospitalisation – ne montrent pas de différence significative entre les deux bras: RR: 0,93 (IC 95 %: 0,84-1,02; $p = 0,13$). Dans une analyse secondaire, après ajustement à des facteurs de risque majeurs et présélectionnés (FEVG, dépression, AC/FA...), les auteurs ont réussi à démontrer une efficacité significative sur le critère principal composite (-11 %; $p = 0,03$) et sur la combinaison de mortalité CV et d'hospitalisation pour IC (-15 %). Concernant la qualité de vie, les auteurs l'ont évalué, par le questionnaire Kansas City Cardiomyopathy (23 items, score de 0 à 100) à l'inclusion, à 3, 6, 9, 12 mois, puis tous les ans jusque la fin de l'étude. Il y a eu une amélioration significative ($p < 0,001$) sur l'ensemble du suivi mais, de façon intéressante, ce bénéfice survient uniquement dans les trois premiers mois. Il y avait une amélioration du score de plus de 5 points chez 54 % des patients entraînés contre 28 % des patients non entraînés ($p < 0,0001$). Ensuite, il n'y a pas de perte du bénéfice, mais pas de gain supplémentaire.

Il existe de nombreuses données montrant un bénéfice de l'exercice physique sur la capacité d'effort bien sûr, mais aussi sur des paramètres de remodelage cardiovasculaire, sur le système sympathique... laissant présager un bénéfice sur un critère de jugement "dur". On peut donc regretter l'absence de résultat "net et sans bavure" sur le critère principal. La perte d'adhérence au fil du temps, après les 3 mois de séances dirigées, a probablement un rôle sur le gain modeste à la fin du suivi. A la fin du suivi, seuls 30 % faisaient la totalité des exercices à domicile. L'analyse per-protocole montrera peut-être des résultats plus probants.

Néanmoins, on retient déjà que la réadaptation à l'effort bien menée est sans risque chez ces patients et procure un bénéfice en termes de qualité de vie. Finalement, on peut aussi s'interroger d'une part sur le rôle spécifique de l'exercice par rapport au bénéfice procuré par le seul contact rapproché avec l'équipe soignante, et d'autre part sur l'impact de l'âge et des comorbidités sur les résultats enregistrés.

■ NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES

1. – Interféron dans certaines cardiomyopathies dites "virales" ?

L'équipe berlinoise de Schultheiss H.P. défend avec persévérance la théorie des cardiomyopathies "virales". Dans les cardiomyopathies dilatées supposées idiopathiques, essentiellement chez les sujets jeunes, du génome viral – adénovirus, entérovirus et/ou parvovirus – est retrouvé dans près de 50 % des cas et pourrait entretenir le processus de myocardite à bas bruit, d'où l'idée de diminuer la "charge virale" de ces myocardiens.

Cette étude de phase 2, randomisée, contrôlée contre placebo, a inclus 172 patients avec IC stable et porteurs de cardiomyopathies dilatées avec FE basse et présence de génome viral sur la biopsie endomyocardique. Le traitement actif était de l'interféron β -1b en sous-cutané, quotidien (2 posologies testées) pendant 24 semaines. Le suivi était de 48 semaines. Le critère principal de jugement portait sur la persistance du génome viral lors du contrôle biopsique à 12 semaines. La présence virale était significativement abaissée (les virus disparaissent dans de rares cas) sous l'effet de l'interféron, sauf pour le sous-groupe des patients infectés par le parvovirus. L'interféron réduit de moitié la présence de l'entérovirus et de l'adénovirus. Les deux posologies ont une efficacité comparable, sans effets indésirables majeurs. Si les patients traités signalaient une amélioration fonctionnelle significative, les critères

plus objectifs ne s'amélioreraient pas significativement (test de marche, FEVG, paramètres échocardiographiques).

Cette étude est audacieuse à défaut d'être convaincante (il ne s'agit que d'une phase 2 et une phase 3 est à l'étude), mais cette hypothèse de la cardiomyopathie "virale" n'a pas encore fait toutes ses preuves et reste assez confidentielle... peut-être à tort.

2. – Thérapie cellulaire dans le post-infarctus : résultats de l'étude française BONAMI

F. Moquet (Lille) a présenté les résultats de cette étude multicentrique, randomisée et contrôlée, qui testait l'efficacité d'une injection endocoronaire de cellules autologues de la moelle osseuse, dans les jours suivant un infarctus reperfusé. Le critère de jugement principal était l'amélioration de la viabilité, estimée par un score scintigraphique de repos, entre l'inclusion et 3 mois. Ont été randomisés 101 patients avec FEVG < 45 % qui ont donc reçu soit un placebo, soit $100 \cdot 10^6$ de cellules dans l'artère reperfusée, en moyenne 9 jours après l'infarctus. Le score de perfusion était amélioré chez 34 % des patients traités contre 16 % des contrôles ($p = 0,06$). Aucune différence n'était observée entre les deux groupes sur la FEVG et la taille de la cicatrice d'infarctus. Donc, on note encore une tendance favorable, mais toujours pas de résultat définitif pour cette technologie.

3. – Insuffisance mitrale fonctionnelle des cardiomyopathies dilatées : quel avenir pour l'annuloplastie mitrale percutanée ?

Expérience clinique préliminaire, multicentrique et internationale, sur un système d'annuloplastie percutanée mis en place dans le sinus coronaire (PTMATM, Viacor Inc.) chez des patients en IC avec fuite mitrale fonctionnelle. Sur 27 patients, seuls 4 ont pu avoir un anneau correctement mis en place, sans complication à court terme et avec une efficacité significative sur le volume de la fuite. Technique prometteuse mais pas encore mature.

4. – Avancées de la thérapie génique

Il s'agit de la première étude de phase 1, non randomisée et non contrôlée, testant la faisabilité et la sécurité de la thérapie génique dans l'IC. Dans l'IC avancée, il existe un remodelage moléculaire des protéines (enzymes, canaux...) liées au cycle du calcium intracellulaire, incluant une sous-expression de la calcium-ATPase du réticulum sarcoplasmique (SERCA2a), acteur majeur du repompage du calcium après chaque contraction et finalement du taux de calcium intracellulaire.

Son rétablissement par thérapie génique chez l'animal a montré des résultats prometteurs. Par ailleurs, la thérapie génique est une technologie qui mûrit, avec des vecteurs plus efficaces et sûrs, capables de cibler tel ou tel organe. Pour le myocarde, c'est un Adeno-Associated-Virus (virus de petite taille "inoffensif"). Une construction AAV1-SERCA2a est développée (Mydicar). B.E. Jaksi *et al.* ont présenté les premières données obtenues chez 9 IC sévères chez lesquels ont été injectées par voie endocoronaire et percutanée (simple coronarographie !) plusieurs doses. Aucun effet secondaire sévère lié au virus n'a été observé après 1 an de recul et il y avait une amélioration de quelques paramètres (FEVG, NYHA, NT-proBNP). Une étude de phase 2 est en cours.

5. – Patches de testostérone chez les femmes insuffisantes cardiaques et âgées

Etude italienne préliminaire sur 32 patientes, mais randomisée, contrôlée avec insu, testant l'effet de testostérone à faibles doses (en patch quotidien) pendant 6 mois. Il s'agissait de femmes ménopausées de plus de 60 ans, avec FEVG < 40 % et NYHA 3. Les auteurs ont rapporté une amélioration de divers paramètres sous testostérone : NYHA, pic de VO_2 (+28 %), test de marche (+41 %), force de contraction musculaire périphérique et également l'indice métabolique HOMA (-15 %). Ce bénéfice est d'abord lié à des effets anaboliques périphériques. Ce résultat est potentiellement intéressant, son efficacité nécessite d'être confirmée sur un plus large effectif et dans d'autres centres.

■ BIOMARQUEURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : QUOI DE NEUF ?

1. – Dosage de la proadrénomédulline aux Urgences : étude BACH (Biomarkers in the Assessment of Congestive Heart failure)

Dans une étude prospective, observationnelle, multicentrique, A. Maisel (San Diego) et S. Anker (Berlin) ont comparé la valeur pronostique du dosage de la proadrénomédulline (proADM) à celle du BNP et du NT-proBNP chez 1 641 patients admis dans un service d'urgences pour une dyspnée aiguë dont 35 % étaient en insuffisance cardiaque aiguë. La proADM est un polypeptide vasodilatateur sécrété essentiellement par l'endothélium dans diverses situations pathologiques d'origine cardiovasculaire ou non. Le dosage de la proADM permettait de mieux prédire la mortalité à 1 mois et à 3 mois que les peptides natriurétiques (risque de décès à 1 mois : surface sous la courbe ROC à 0,74 contre 0,64 pour



le NT-proBNP et 0,55 pour le BNP). En analyse multivariée et en incluant aussi la troponine, seuls les taux de proADM et de troponine étaient prédictifs. A noter que cela était valable autant pour les IC que pour les dyspnées d'origine non cardiaque. L'histoire ne dit pas évidemment dans quelle mesure cela peut rendre service au malade ou au médecin...

2. – Stratégie multibiomarqueurs

La valeur pronostique de plusieurs biomarqueurs (BNP, troponine, CRP...) a été bien établie. Dans une cohorte monocentrique de 566 patients (77 ± 13 ans) avec IC chronique, l'équipe de M. Redfield (Mayo Clinic) a montré que la combinaison de 2 et a fortiori 3 biomarqueurs – BNP (seuil discriminant à 341pg/mL), CRP (12,1 mg/L), troponineT (0,01 ng/mL) – fait mieux qu'un seul pour prédire la mortalité à 6 mois (15 % dans cette série). La valeur prédictive de chacun de ces biomarqueurs était indépendante et additive aux paramètres classiques (FEVG, NYHA...). La combinaison de 2 puis 3 permettait d'améliorer encore plus la prédiction du risque de décès: l'utilisation d'un seul des biomarqueurs permettait de reclasser correctement environ 10 % de patients qui ne l'avaient pas été par le modèle classique, l'association des 3 biomarqueurs en reclasait presque 20 %. L'avenir semble être à l'utilisation combinée de plusieurs biomarqueurs en sus des paramètres usuels.

■ EPIDEMIOLOGIE

1. – Insuffisance cardiaque : toujours à la hausse chez les seniors

D'après l'analyse d'une base de données nord-américaine (*National Hospital Discharge Surveys*) portant sur plus de 2 millions d'hospitalisations toutes causes, enregistrées entre 1980

et 2006, L.L. Drexel *et al.* ont montré que le risque d'être admis pour IC augmente année après année chez les hommes (+1,20 %/an) et chez les femmes (+1,55 %/an). Les sujets de plus de 65 ans ont vu ainsi leur risque d'hospitalisation pour IC augmenter de 37 % entre les années 1980-84 et les années 2002-06. Ce risque augmente davantage chez les plus de 85 ans (x 4).

Parmi les trois grandes pathologies CV (IC, cardiopathie ischémique et AVC), il faut noter que cette tendance n'apparaît que pour l'IC. Dans une étude australienne portant sur la période 1990-2006, T.H.K. Teng *et al.* observent aussi une augmentation de la prévalence de l'IC (x 2,26 entre 1990-93 et 2002-06), particulièrement marquée chez les septuagénaires (x 3). Cela semble dû bien sûr au vieillissement de la population, mais aussi dans cette étude à une amélioration de la survie (environ 7 % de gain absolu à 5 ans sur les dernières années de l'étude).

2. – Et si les insuffisants cardiaques âgés privilégiaient d'abord leur survie à la qualité de vie ?

C'est à cette conclusion assez surprenante que sont arrivés des auteurs suisses (H.P. Brunner-La Rocca *et al.*). Dans une étude multicentrique incluant 622 insuffisants cardiaques de plus de 60 ans (79 ± 8 ans), il était demandé aux patients s'ils préféreraient une vie plus courte mais asymptomatique ou encore s'ils souhaitent être réanimés : 74 % préféreraient d'abord vivre plus longtemps, 51 % souhaitent être réanimés, 39 % non et 10 % ne se prononçaient pas. Par contre, on est moins surpris de voir que les patients les plus symptomatiques, déprimés et/ou vivant seuls privilégient la qualité de vie. L'âge intervient peu ici. Ceux qui ne souhaitent pas être réanimés sont plus souvent très âgés et plus souvent vivant seuls et/ou déprimés.

3. – Poids, cholestérolémie et pression artérielle : des chiffres trop bas ne font pas bon ménage avec l'insuffisance cardiaque

Au sein d'une cohorte de 633 insuffisants cardiaques chroniques (NYHA 2-3 dans 73 % des cas), Guder *et al.* montrent des données contre-intuitives : l'index de masse corporelle, la cholestérolémie et le niveau de pression artérielle sont inversement corrélés à la mortalité. Ils montrent même un effet additif avec un risque majeur quand ces trois paramètres sont tous dans leur plus bas tertile (HR 5,43 ; IC 95 % : 1,33-22,1 ; $p = 0,018$ après ajustement à l'âge, le sexe et la classe NYHA). Ces données en confirment d'autres, similaires, récemment publiées. A côté des mécanismes physiopathologiques impliqués, cela pose des questions de prise en charge, notamment sur l'utilisation des statines dans l'insuffisance cardiaque chronique évoluée.

■ DIVERS

1. – Interaction aspirine-IEC dans l'insuffisance cardiaque : controverse toujours d'actualité ?

Cette nouvelle étude n'a pas observé d'interaction négative dans l'important registre OPTIMIZE-HF (insuffisance cardiaque décompensée). Les auteurs y ont donc cherché l'existence d'une interaction entre la prise d'aspirine, d'IEC/ARA2 et la survenue d'événements cliniques 3 mois après la sortie des patients de l'hôpital chez les 5701 patients analysables. Après ajustement aux facteurs de risque connus, la prise d'IEC et d'ARA2 était associée à un moindre taux de décès ou réhospitalisation, que ce soit dans les IC ischémiques (HR : 0,72 ; IC 95 % : 0,55-0,95 et HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,51-0,99) ou non-ischémiques (HR 0,70 ; IC 95 % : 0,54-0,89 et 0,70 ; IC 95 % : 0,54-0,92). L'association n'était pas significative avec la mortalité seule. Enfin, il n'y avait pas d'interaction significative avec la prise d'aspirine que ce soit les ischémiques ($p = 0,182$ et $0,116$ pour les 2 critères de jugement) ou les non ischémiques ($0,625$ et $0,757$).

2. – Suivi des recommandations thérapeutiques : quid des inhibiteurs de l'aldostérone ?

A partir d'un programme destiné à une meilleure application des recommandations chez plus de 45 000 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque ("In the Get With The Guidelines") entre 2005 et fin 2007, les auteurs ont analysé la pres-

cription d'anti-aldostérone au sein des 242 hôpitaux concernés et "éduqués". Chez les patients éligibles ($FEVG \leq 35\%$, créatininémie $< 2,5$ mg/dL, $K^+ < 5,5$), le taux de prescription n'était que de 34 % avec néanmoins une augmentation significative sur le temps. A défaut d'être nombreux, les patients traités l'étaient de façon correcte avec une kaliémie et une créatininémie dans les valeurs recommandées. Sans surprise, l'utilisation d'anti-aldostérone était liée à une créatininémie $< 2,5$ mg/dL et à l'application des autres recommandations. Reste à mieux préciser les raisons motivant ce défaut de suivi des recommandations pour cette classe thérapeutique.

3. – La CPAP accélère l'amélioration des OAP

Etude française multicentrique randomisée et contrôlée, sans insu, testant l'efficacité de la CPAP débutée en préhospitalier et poursuivie en unité de soins intensifs dans l'OAP, à l'exclusion des chocs cardiogéniques. Dans cet essai coordonné à l'hôpital Lariboisière (Paris) ont été inclus à domicile, via les Smur, 207 patients âgés en moyenne de 80 ans. Le traitement standard était identique dans chaque groupe. La CPAP a permis une réduction de 42 % du critère de jugement principal qui était évalué à 48 heures et combinait décès, présence de critères d'intubation, réaggravation de la détresse respiratoire ou état de choc. Cette étude ajoute un argument soutenant l'utilisation précoce de la CPAP dans les OAP. ■

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