



P. JOURDAIN
Unité Thérapeutique d'Insuffisance Cardiaque,
CH R. Dubos, PONTOISE.

Insuffisance cardiaque

Le congrès de l'American College se transforme et fait de plus en plus la part belle à une FMC de qualité. De même, la plupart des sessions de communications orales ont été transformées en sessions de posters où malheureusement il est parfois difficile de croiser les auteurs. Pour autant, de nombreux travaux intéressants ont été présentés au cours de ces journées et plusieurs études ont mis en avant de nouvelles pistes thérapeutiques.

■ INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUE : CHAQUE MINUTE COMPTE

Deux études ont été présentées par l'équipe de Kukin (New York). Ces deux travaux ont (re)mis en avant l'idée bien connue de nos collègues coronarographistes en ce qui concerne l'infarctus du myocarde, à savoir que chaque minute compte dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée.

>>> Les auteurs ont analysé de façon rétrospective une cohorte de plus de 800 patients s'étant présentés aux urgences pour une dyspnée aiguë en relation avec une insuffisance cardiaque aiguë ou décompensée. Dans un premier temps, ils ont analysé chez plus de 150 patients l'impact du temps compris entre l'admission et le premier diurétique par voie intraveineuse (3 groupes : A < 2 h ; B entre 2 et 4 h, C > 4 h). Dans cette étude, 65 % des patients ont bénéficié d'un traitement diurétique intraveineux < 2 h, ce qui est une performance, les dernières données du registre ADHERE montrant un temps moyen aux Etats-Unis d'environ 6 heures, ce qui a été récem-

ment confirmé dans un travail suisse de C. Mueller. La durée de séjour hospitalier était étroitement dépendante de la rapidité de mise en œuvre du traitement diurétique avec des durées de séjour respectives de 4,3 vs 7,4 vs 11,9 jours ($p < 0,001$). De tous les marqueurs analysés, y compris le BNP à l'inclusion, ce temps "door to diuretics" était le facteur prédictif le plus important pour la durée de séjour.

>>> Dans un deuxième essai, les mêmes auteurs se sont intéressés à déterminer si chez les patients présentant conjointement une insuffisance cardiaque décompensée ou aiguë et une insuffisance rénale chronique, l'adjonction de trinitrine IV au traitement diurétique permettait de réduire la mortalité. Dans cette étude portant cette fois sur 430 patients de la cohorte initiale, les patients étaient rétrospectivement séparés en fonction du traitement initialement mis en place. Au terme d'un suivi de 24 mois, la mortalité toutes causes est supérieure dans les groupes n'ayant pas bénéficié d'un traitement IV par dérivés nitrés en complément de leur traitement diurétique ($p = 0,002$). En revanche, les auteurs, du fait de la configuration de l'étude, n'ont pu éliminer la possibilité d'un biais lié à la présence d'une contre-indication tensionnelle, notamment à l'utilisation de trinitrine IV.

Il semble donc important de mettre en place dans le cadre d'une démarche qualité quotidienne le suivi de l'indicateur temps "door to diuretics" aux urgences au même titre que celui déjà en place pour les syndromes coronariens aigus.

■ IMPACT PRONOSTIQUE DE L'IM AU COURS DE L'IC

L'insuffisance mitrale et sa persistance en dépit d'un traitement médical optimal sont des éléments pronostiques indé-

	Événements pendant le suivi	Survie sans événements		
		à 5 ans	à 10 ans	à 15 ans
IM significative à l'inclusion et à 1 an	42 %	58 %	51 %	35 %
IM absente à l'inclusion et significative à 1 an	43 %	89 %	62 %	47 %
IM significative à l'inclusion et absente à 1 an	26 %	86 %	75 %	61 %
IM absente à l'inclusion et à 1 an	18 %	92 %	83 %	74 %

Tableau 1 : Suivi des patients en fonction de l'existence d'une IM à l'inclusion et de sa persistance à 1 an.

pendants dans l'insuffisance cardiaque non ischémique. Une autre équipe italienne basée à Trieste et célèbre pour ses registres concernant l'insuffisance cardiaque sur cardiomyopathies dilatées a présenté un travail rétrospectif intéressant concernant l'insuffisance mitrale. Celle-ci est fréquente en cas d'insuffisance cardiaque systolique et est parfois banalisée. Ce travail présente son impact pronostique non seulement à la phase initiale, mais surtout en tant que marqueur dynamique de l'évolution du pronostic du patient.

Dans cette étude portant sur une cohorte de 417 patients jeunes (45 ± 14 ans) recevant un traitement optimal (IEC ou ARA2 : 92 % ; bêtabloquants : 87 % et diurétiques : 92 %), les auteurs ont réalisé une échographie cardiaque avec analyse de la fuite mitrale à l'inclusion dans le registre et en moyenne après 1 an de suivi (mais avec des extrêmes importants allant de 3 à 36 mois). Un suivi a été réalisé sur une période maximale de 15 années, ce qui en fait une des études avec le suivi le plus important. Les patients ont été répartis en 4 groupes en fonction de l'IM à l'inclusion et de sa persistance à 1 an de suivi (*tableau I*).

Ainsi donc, le fait de présenter une insuffisance mitrale significative persistant sous traitement médical optimal est un élément pronostique majeur alors que la régression de celle-ci serait un élément de bon pronostic à long, voire très long terme.

■ RESYNCHRONISATION ET APPLICATIONS POTENTIELLES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Une session du dimanche matin a été consacrée non pas tant aux nouvelles avancées en termes de resynchronisation qu'aux questions encore en suspens.

>>> Gold a présenté de façon très précise les problèmes que posait l'existence d'une fibrillation auriculaire lors de la mise

en place d'une resynchronisation. L'existence d'une fibrillation auriculaire est un critère aggravant fréquemment l'insuffisance cardiaque, car près de 50 % des patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère présentent une fibrillation auriculaire. La fibrillation est d'ailleurs souvent un critère d'exclusion dans les grandes études sur ce sujet, ce qui rend les données de la littérature peu concluantes pour le clinicien. Dans l'étude de Khan (HRS 2006), la fibrillation auriculaire est une cause majeure d'hospitalisation chez les patients insuffisants cardiaques (21 % des cas), elle augmente les hospitalisations, diminue la qualité de vie et augmente le recours aux inotropes.

D'après Gold, un des problèmes principaux induits par la FA est qu'elle gêne la resynchronisation en provoquant, en cas de réponse ventriculaire rapide, une inefficacité de la resynchronisation. A ce titre, le seuil de plus de 85 % de temps en resynchronisation semble être un élément clef. En revanche, des analyses rétrospectives de l'étude CARE montrent que si cette resynchronisation est effective (> 85 % des QRS), l'impact de la fibrillation auriculaire est faible.

Comme l'a martelé l'orateur, il nous faut être probablement plus agressifs sur le contrôle de la fréquence que sur le contrôle du rythme.

>>> J. Bax a ensuite présenté les données physiopathologiques en lien avec la désynchronisation inter- et intraventriculaire pouvant faire espérer un bénéfice de la resynchronisation chez les patients insuffisants cardiaques à QRS fins en attendant les études randomisées qui permettront peut-être de trancher même si l'étude de la désynchronisation en échographie reste encore difficile, et Abraham *et al.* ont fait un point sur les effets à long terme (3 à 4 ans). Il en ressort que l'effet bénéfique de remodelage inverse se poursuit même au-delà d'un an après l'implantation, même si la plupart des études n'ont porté que sur un suivi court de 6 mois.

Il apparaît donc important pour la resynchronisation, comme pour les traitements médicaux de l'insuffisance

cardiaque, qu'un délai suffisant soit passé entre l'implantation et l'analyse de la réponse ou de la non-réponse au traitement. Un délai d'au moins 6 mois, voire de 1 an, serait nécessaire.

>>> Les résultats de l'étude REVERSE sont rapportés dans l'article de J.Y. Le Heuzey dans ce même numéro. Nous n'en mentionnerons donc que les principales données. L'objectif ambitieux était d'étudier, sur une (petite) population d'insuffisants cardiaques peu symptomatiques (classe I avec ATCD de classe II ou classe NYHA II actuelle), avec une indication "classique (ECG et échographique)" de resynchronisation, l'impact de l'implantation d'un pacemaker éventuellement associé à un défibrillateur réglé en ON (stimulation) versus le même matériel implanté mais inhibé (OFF). Au terme d'un suivi très court (1 an), le pourcentage d'événements est très faible et la resynchronisation ne modifie pas le critère principal de l'étude qui était extrêmement complexe. Par contre, la resynchronisation diminuait le pourcentage de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque et améliorait le remodelage ventriculaire. Somme toute, le faible effectif et le faible suivi rendent les données de l'étude peu exploitables en pratique et des études de plus large ampleur seront nécessaires pour pouvoir trancher.

■ HOME MONITORING ET EDUCATION OU EDUCATION SEULE?

Le home monitoring de la pression artérielle et du poids est un concept séduisant qui n'a pas encore prouvé son intérêt dans l'insuffisance cardiaque chronique. Dans cette étude, les auteurs ont inclus 315 patients insuffisants cardiaques âgés issus des minorités qui sont traditionnellement aux Etats-Unis les patients les moins bien pris en charge et chez lesquels le taux de réhospitalisations est le plus élevé. Les patients ont été randomisés entre une prise en charge éducative et un suivi par le médecin traitant généraliste versus une prise en charge identique mais associée à l'utilisation d'un dispositif de home monitoring. Au terme d'un suivi court, inférieur à 1 an, les patients sont compliants avec un grand nombre d'alertes retransmises au médecin (presque 1/mois et par patient dans le groupe home care monitoring !). Par contre, le nombre de réhospitalisations est comparable dans les deux groupes avec une tendance non significative à une augmentation de la durée cumulée de séjour chez les patients bénéficiant d'un système de home monitoring.

Une éducation simple est donc indispensable et un home monitoring ne dispense pas de cette partie de l'acte médical.

■ MAUVAISE COMPLIANCE AU TRAITEMENT DIURETIQUE

La détection précoce des modifications de volémie, et donc des risques de déshydratation comme d'inflation hydrosodée due à des utilisations inappropriées ou à des oublis de diurétiques, est particulièrement ardue dans l'insuffisance cardiaque.

>>> Dans un travail prometteur portant sur une faible cohorte de patients mais en cours de développement actuellement, Chuen *et al.*, de Birmingham, se sont intéressés à l'utilité de la mesure de la bio-impédancemétrie chez des patients volontaires chez lesquels des diurétiques ont été prescrits, puis arrêtés, puis repris. Dans ce modèle "mimant" les oublis potentiels de nos patients, la mesure de la bio-impédancemétrie permettait de détecter de façon précise les variations de volémie et de façon plus fine que la simple surveillance du poids. A l'heure du développement des matériels implantés, il semble que ce type de mesure puisse apporter beaucoup au clinicien si les études en cours confirmaient cette étude pilote.

■ EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE DES STATINES

Dans un travail présenté le 31/03/2008, G. Parrinello, de l'équipe de cardiologie de Palerme, s'est intéressé aux effets anti-inflammatoires des statines. Dans une étude pilote menée chez 55 patients présentant une péricardite aiguë, il a comparé de façon prospective et randomisée l'utilisation d'indométacine seule (150 mg) versus indométacine (150 mg) + rosuvastatine (10 mg). Les deux groupes de patients recevaient ce traitement jusqu'à normalisation des marqueurs de l'inflammation (essentiellement la CRP) et pour au moins une semaine. Le suivi moyen était de 3 mois.

La normalisation des paramètres biologique a été plus rapide dans le groupe rosuvastatine et indométacine que dans le groupe indométacine seule (5 ± 1 vs 6 ± 2 jours ; $p < 0,05$), de même que la normalisation de l'ECG et la disparition de l'épanchement péricardique échographique. En revanche, il n'y avait pas de différence sur le plan de la symptomatologie clinique. Cette étude pilote a également montré une tendance à la réduction de la durée de l'hospitalisation qui restait quand même de plus de 5 jours, ce qui, d'après les auteurs, est classique en Italie pour ce type de pathologie.

Si ces données étaient confirmées par des études de plus grande ampleur, l'association anti-inflammatoire et statine pourrait être une alternative en cas de récurrence.

■ MARQUEURS : LE BNP ET AU-DELA

Plusieurs marqueurs de nouvelle génération ont été mis à l'honneur au cours de cette édition de l'American College. Cette transformation est liée, d'une part, à la "vulgarisation" du BNP et du NT-pro-BNP et, d'autre part, aux limites que présentent ces marqueurs (interaction avec la fonction rénale, le poids, existence de formes alternatives du BNP et interférences entre BNP-NT pro-BNP et leur précurseur le pro-BNP).

Quelques posters et communications ont été particulièrement marquants :

>>> P.J. Rozentryt *et al.* ont étudié la combinaison du dosage du NT-pro-BNP et de la cystatine C dans une cohorte de 555 patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et traités conformément aux recommandations. L'objectif était de déterminer si le couplage d'un marqueur de la fonction glomérulaire (la cystatine C) à un marqueur de pression intra-cardiaque (NT-pro-BNP) permettait une meilleure analyse que les deux marqueurs pris séparément. Au terme d'un suivi de près de 2 ans, l'efficacité respective des différents marqueurs était analysée au moyen de courbes ROC, l'aire sous la courbe pouvant être vue comme l'acuité "pronostique". L'AUC était respectivement pour le NT et la cystatine seuls de 0,645 et de 0,624 ($p < 0,001$) et de 0,733 $p < 0,0001$ pour la combinaison des deux. A l'ère du BNP, il reste donc important de ne pas oublier les autres facettes de la maladie, dont la dégradation de la fonction rénale, ce que montre bien cette étude en cours de publication.

>>> Cette valeur ajoutée du dosage de la cystatine C a été également mise en avant par Y. Mitsuke *et al.* Dans cette étude chez le patient âgé, les auteurs ont cherché à déterminer un score pronostique en utilisant les marqueurs biochimiques usuels de suivi (NT-pro-BNP, débit de filtration glomérulaire) et autres éléments : imagerie (scintigraphie à la MIBG permettant de déterminer l'innervation adrénergique), cystatine C ou interleukine 6. Au terme d'un suivi de 27 mois, les seuls critères pronostiques en analyse multivariée étaient le taux de BNP et de cystatine C, mais pas le débit de filtration glomérulaire. Pour cette équipe, le débit de filtration glomérulaire n'est pas adapté pour déterminer la fonction rénale réelle des patients du fait d'un fort impact de l'âge.

Dès lors, et si ces données devaient être confirmées sur une population plus large, il sera peut-être temps de demander ce dosage pour pouvoir analyser la fonction rénale et donc le pronostic de nos patients insuffisants cardiaques âgés.

>>> L'équipe de J. Januzzi, de Boston, a présenté les premières données concernant le dosage du ST2 : un récepteur des interleukines (IL 33) dont une partie soluble est dosable dans le sérum. Ce marqueur est sécrété par les fibroblastes et les myocytes en cas de stress mécanique. Du fait de sa sécrétion par les fibroblastes, il est moins spécifique que le BNP et ne devrait pas être employé dans un but diagnostique. Par contre, il ne présente aucune interaction avec l'âge, la fonction rénale, le poids et la fibrillation auriculaire. Cette étude portant sur plus de 300 patients présentant une insuffisance cardiaque sévère démontre l'intérêt pronostique de ce nouveau marqueur en association au NT-pro-BNP. En effet, au terme d'un suivi de plus d'un an, le risque des patients présentant un taux de ST2 et de NT-pro-BNP supérieur à leur médiane respective est 8 fois supérieur à celui des patients présentant un taux de ST2 et de NT-pro-BNP inférieur à la médiane.

A ce titre, le ST2 nous permettra peut-être (enfin) de pouvoir analyser la composante inflammatoire de l'insuffisance cardiaque. Une étude de suivi chez le patient insuffisant cardiaque ambulatoire est en cours.

■ IMMUNOMODULATION, INFLAMMATION ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'immunomodulation a été également largement abordée dans les sessions de posters avec plusieurs travaux expérimentaux intéressants.

>>> Consolli *et al.*, de Rome, ont présenté une élégante étude consistant à cultiver des cellules cardiaques murines soit avec du sérum de patients en insuffisance cardiaque légère à sévère, soit avec du sérum de patients non insuffisants cardiaques. La mise en contact de cellules murines avec le sérum de patients insuffisants cardiaques sévères a conduit à l'apparition d'une apoptose cellulaire spontanée qui n'était pas retrouvée quand le sérum était celui des patients contrôles ou celui des patients insuffisants cardiaques stables peu sévères. Dans ce même travail, les auteurs ont mis en évidence des taux élevés de TNF alpha pouvant expliquer cette apoptose.

>>> Dans un essai très voisin, Torre-Amione *et al.*, de Houston, ont mis en évidence, au cours des poussées d'insuffisance cardiaque aiguë, des dépôts d'IgG anti-cardiomyocytes chez des patients en insuffisance cardiaque chronique (sur des cœurs explantés, 70 % des patients présentent de tels

dépôts). Dans un second temps, ils se sont intéressés à mesurer la réponse immunitaire en se basant sur l'expression des leucocytes CD69/CD19, qui sont fortement corrélés au dépôt des IgG anti-cardiomyocytes. Ce taux est trois fois plus élevé lors de la décompensation et ne revient à la normale qu'au bout de 6 semaines.

Pour les auteurs, cet “emballement” de l'auto-immunité semble être une piste intéressante en tant que marqueur pronostique et en tant que cible thérapeutique.

■ ANTAGONISTES DES RECEPTEURS A1 DE L'ADENOSINE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUE OU DECOMPENSEE

Les résultats de l'étude pilote PROTECT dont nous vous avons parlé lors des congrès précédents ont été présentés à cette session de l'ACC décidément très riche. Connor *et al.* ont présenté les données de cette étude portant sur 301 patients

présentant une insuffisance cardiaque aiguë ou décompensée et randomisés entre un traitement usuel (dérivés nitrés et diurétiques) vs traitement diurétique + rolofylline (un antagoniste des récepteurs A1 de l'adénosine). Au terme d'un suivi de 14 jours, les patients du bras rolofylline présentaient une perte de poids deux fois supérieure à celle du groupe traitement usuel et une altération significativement moindre de la créatinine (augmentation de 44 % des succès thérapeutiques et réduction de 40 % des échecs thérapeutiques et/ou augmentation de la créatininémie). Le critère principal de l'étude était un critère combiné : arrêt du traitement diurétique IV/modification significative de créatinine/ décès/réhospitalisation et, même s'il y avait une tendance en faveur du traitement par rolofylline, les faibles effectifs ne permettent pas d'obtenir une dif-



férence significative. Pour les auteurs, l'important était de déterminer la dose la plus efficace de traitement : 30 mg IVSE sur 4 heures pendant 3 jours, dose actuellement en cours d'analyse dans l'étude PROTECT “finale”.

■ ISTAROXIME ET INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUE : DES DONNEES PROMETTEUSES

Nous en avons parlé dans un précédent numéro de *Réalités Cardiaques* consacré à la dernière session de l'ACC.

Les résultats du premier grand essai chez l'Homme de l'istaroxime dans l'insuffisance cardiaque aiguë (essai HORIZON-HF) ont été dévoilés à Chicago. Rappelons que ce nouveau traitement agit via l'inhibition de la Na/K-ATPase et possède également une action lusitrope (favorisant la diastole) via la stimulation des protéines SERCA2a. Dans cette étude portant sur 144 patients monitorés au moyen d'une sonde Swan-Ganz, les plus

fortes doses d'istaroxime (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ont permis de réduire significativement et rapidement la pression capillaire pulmonaire, la POD, le temps de demi-décroissance de l'onde E et les volumes ventriculaires. Aucune action sur le BNP n'a été mise en évidence. A contrario, les auteurs ont noté une augmentation significative de la pression artérielle moyenne même aux faibles doses de traitement. Par ailleurs, la fréquence cardiaque des patients s'est spontanément réduite sous istaroxime.

Ces données sont donc prometteuses et ouvrent la voie à des études comparatives vis-à-vis de la dobutamine, inotrope largement utilisé en dépit de ses nombreux effets secondaires et de l'absence de données de morbi-mortalité probantes. ■