

Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?



→ **D. LOGEART**

Département de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les dernières recommandations européennes, publiées en 2008 [1], avaient laissé plusieurs zones d'ombre ou d'incertitudes. A défaut de les avoir toutes comblées, l'année 2009 a apporté quelques progrès significatifs, essentiellement par le biais des *devices* et dans l'utilisation de traitements déjà établis, mais à un peu déçu en termes de nouveautés médicamenteuses. A noter la publication début 2009 aux Etats-Unis d'une mise à niveau de leurs précédentes recommandations sur certains points comme le seuil de FEVG pour la resynchronisation et le défibrillateur ou l'insuffisance cardiaque décompensée [2], leurs recommandations rejoignant finalement celles formulées en Europe.

Resynchronisation : aussi chez les patients pauci-symptomatiques ?

La resynchronisation est actuellement recommandée chez les insuffisants cardiaques avec FEVG ≤ 40 %, QRS larges et qui restent en NYHA 3 ou 4 malgré un traitement optimisé. Au vu de l'efficacité de cette resynchronisation sur le remodelage ventriculaire, la question a été posée sur un intérêt à resynchroniser plus tôt dans l'histoire naturelle des patients afin de prévenir précocement ce remodelage. Deux essais ont été menés chez des patients NYHA 1 ou 2, avec des résultats publiés en 2009.

1. REVERSE

Cette étude [3, 4] a randomisé 610 patients NYHA 1 ou 2, FEVG ≤ 40 % et QRS ≥ 120 msec, appareillés avec un pacemaker (PM) triple chambre, en 2 groupes : CRT-ON et CRT-OFF. Le critère de jugement principal était un critère composite de réponse clinique à 12 mois et le critère secondaire l'évolution du remodelage VG évalué par échographie. En 2008, les premiers résultats publiés avaient montré l'absence de bénéfice significatif sur le critère primaire [5]. En 2009 ont été publiés les résultats à 2 ans, notamment des 287 patients du sous-groupe européen qui restait randomisé pour une année supplémentaire. D'une part, il y avait un bénéfice clinique significatif de la resynchronisation dans ce sous-groupe avec moins d'aggravation des symptômes au fil du suivi (17 vs

34 %). D'autre part, il y avait une réduction significative du volume télé-systolique VG et cela dès les 6 premiers mois, avec une réduction se majorant au fil du temps (gain moyen de 24 mL/m² à 2 ans). Par ailleurs, une autre publication montre une réduction du remodelage VG à 12 mois sur l'ensemble des 610 patients.

2. MADIT-CRT

Cet essai [6] a randomisé un effectif large de 1820 insuffisants cardiaques NYHA 1 ou 2, avec FEVG ≤ 30 % et QRS ≥ 130 msec, en deux stratégies : défibrillateur seul ou défibrillateur + resynchronisation. Le critère de jugement était la survenue de décès toute cause ou la survenue d'un événement lié à l'insuffisance cardiaque. La resynchronisation confère dans cet essai un bénéfice très significatif avec une réduction de 34 % du critère primaire (HR : 0,52-0,84 ; p : 0,001). Une réduction également très significative des volumes télédiaistoliques et télé-systoliques VG (37 et 39 mL respectivement et en moyenne) et une majoration de la FEVG d'environ 7 % ont été observées dans le groupe resynchronisé par rapport à l'autre en fin d'étude. Dans les analyses en sous-groupes, il apparaît que le bénéfice n'est significatif que chez les patients ayant un QRS ≥ 150 msec.

Il s'agit de résultats très encourageants en faveur d'une resynchronisation plus précoce, notamment pour ralentir l'évolution du remodelage VG et espérer un bénéfice clinique secondaire.

L'intérêt d'une resynchronisation précoce se comprend d'autant plus aisément qu'il existe déjà une indication à un défibrillateur comme dans l'étude MADIT-CRT et/ou des QRS très larges. Chez les patients "intermédiaires" (FEVG ou âge n'incitant pas à un défibrillateur ou QRS peu élargis), l'intérêt de la resynchronisation n'est peut-être pas aussi important pour se précipiter et d'autres essais sont attendus pour affiner notre position. Notons par ailleurs que presque tous les patients inclus dans ces études étaient des NYHA 2 et qu'on a finalement peu de données pour les dysfonctions VG asymptomatiques.

Assistance mécanique ventriculaire : le début d'une nouvelle ère

Les systèmes d'assistance ventriculaire sont actuellement indiqués dans l'attente d'une transplantation chez les patients à risque d'aggravation irréversible dans l'attente du greffon, ou dans des situations aiguës dans l'attente éventuelle d'une réversibilité de la dysfonction VG aiguë. Ces systèmes restent encore peu employés en France, soit par méconnaissance des indications, soit par crainte des effets secondaires. Ces derniers sont pourtant en train de diminuer considérablement grâce aux progrès technologiques obtenus sur les systèmes de dernière génération.

HEARTMATE II [7] est un essai qui a randomisé 200 insuffisants cardiaques très sévères, NYHA 3b ou 4, non éligibles pour une transplantation, en deux types de systèmes d'assistance VG implantable : soit l'ancien système de (grosse) pompe pulsatile utilisé dans l'étude de référence REMATCH, soit un système récent de (plus petite) pompe à flux continu (HEARTMATE II). A 2 ans, les résultats sont significativement très en faveur du système

récent et, plus important, la courbe de survie de ces patients est très prometteuse pour des patients aussi sévères : 60 % de survie à 2 ans et 80 % des survivants jugés en NYHA 1 ou 2, avec des résultats de test de marche et de questionnaire de qualité de vie très encourageants.

Cette publication laisse réellement penser que nous sommes peut-être au début d'une nouvelle ère d'indications plus larges et notamment d'implantations définitives chez des patients qui ne seront pas transplantés (*destination therapy*) car non éligibles ou parce qu'ils se trouvent finalement bien avec ces systèmes. A noter que le système utilisé dans l'essai HEARTMATE II a déjà été amélioré depuis... Il va falloir réfléchir activement aux indications raisonnables pour ces systèmes, aux critères sur lesquels se baser et aux moyens à mettre en œuvre pour assurer le suivi de ces patients.

Traitement médicamenteux IEC, ARA2, bêtabloquants, anti-aldostérone : nouvelles données

1. HEAL ou la nécessité de prescrire de fortes doses de bloqueurs du système rénine-angiotensine [8]

Ces résultats sont venus nous rappeler l'importance des fortes doses, en reprenant un schéma d'étude proche de celui de l'étude ATLAS publiée il y a 10 ans. Rappelons que cette dernière avait comparé deux doses d'IEC dans l'insuffisance cardiaque chronique à FEVG altérée, NYHA 2 et 3, et avait montré un gain significatif des fortes doses (lisinopril) sur un critère de jugement combinant décès et réhospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cette étude et d'autres avaient permis d'ériger en règle la nécessité d'une titration des IEC jusqu'aux plus fortes doses tolérées.

L'étude HEAL est une étude randomisée qui a comparé en double aveugle deux doses d'antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II – losartan 50 vs 150 mg/j – chez 3 846 insuffisants cardiaques chroniques intolérants aux IEC (pour cause de toux essentiellement). Le critère de jugement primaire était la survenue de décès ou d'hospitalisation non programmée pour insuffisance cardiaque et le suivi moyen a été de 4 ans. Les fortes doses ont permis de réduire ce critère composite de 10 % (HR : 0,82-0,99 ; p = 0,027). Exprimé en nombre d'événements évités, cela représentait un gain de 30 décès et de 47 hospitalisations à 4 ans, soit un gain de 1 événement pour 31 patients traités par fortes doses pendant 4 ans. En termes de tolérance, il n'y avait pas de différence entre les deux doses. Notons que le losartan n'avait pas eu d'AMM pour l'insuffisance cardiaque pour cause de résultats insuffisants dans des études antérieures qui avaient été conçues avec la dose de 50 mg/j, considérée ensuite comme notablement insuffisante pour cette indication. A défaut d'être révolutionnaires, ces résultats confortent donc un principe de base dans le traitement de l'insuffisant cardiaque : essayer d'atteindre les plus fortes doses tolérées.

2. B-CONVINCED : essayer de ne pas stopper les bêtabloquants au cours d'une décompensation [9]

Les recommandations en vigueur préconisent de stopper les bêtabloquants en cas de décompensation, puis de reprendre après stabilisation [1]. Cela est alors souvent source de retard dans la (ré)optimisation du traitement, voire à des oublis. Par ailleurs, il a été démontré que la sortie de l'hôpital sous bêtabloquant s'accompagnait d'un bénéfice clinique à terme. Avec l'expérience, certains avaient tendance à passer outre la

recommandation dans les décompensations les moins graves. Les résultats de B-CONVINCED leur donnent raison. Dans cette étude française, 167 patients hospitalisés pour décompensation depuis moins de 24 heures étaient randomisés en 2 groupes : arrêt ou poursuite des bêtabloquants ; le critère de jugement était l'appréciation clinique du patient à J3 puis J8 avec pour objectif de démontrer une non infériorité de la stratégie " poursuite des bêtabloquants ". Le résultat fut celui d'une non infériorité. A noter, à 3 mois, un taux de prescription de bêtabloquants significativement supérieur dans le groupe où les bêtabloquants n'étaient pas arrêtés (90 vs 74 % ; $p = 0,04$). N'oublions pas, quand même, que les bêtabloquants ne peuvent être maintenus qu'en l'absence de signes de choc.

3. AREA-CHF : intérêt pas encore démontré des anti-aldostérones chez les patients peu graves [10]

Les anti-aldostérones ne sont actuellement recommandés que chez les patients les plus sévères, NYHA 3 et 4. Au vu du rôle délétère de mieux en mieux compris de l'aldostérone, notamment dans l'histoire naturelle du remodelage ventriculaire, cette prescription semble intéressante plus précocement, dès le stade NYHA 2.

AREA-CHF a testé cette hypothèse chez 467 insuffisants cardiaques NYHA 2 avec FEVG < 45 % dans un essai randomisé contrôlé de phase 2, en utilisant la canrénone, et avec un critère primaire de jugement qui était la variation de volume télédiastolique VG à 12 mois. Il n'y a pas eu de différence. A noter néanmoins quelques résultats encourageants : augmentation de la FEVG, diminution de la masse VG, des taux de BNP et du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ce qui justifie d'autres essais cliniques.

Titration du traitement en s'aidant du dosage du BNP ou NTproBNP : oui mais...

Après les résultats très positifs de l'étude française STARS-BNP publiés en 2008 [11], trois autres essais ont été récemment publiés ou présentés avec des résultats... plus mitigés.

1. BATTLESCARED

Cet essai monocentrique néozélandais [12], randomisé, a comparé trois stratégies initiées 2 semaines après la sortie de l'hôpital chez 364 patients quelle que soit leur FEVG : suivi "normal", suivi "intensif" avec consultation tous les 3 mois et optimisation systématique du traitement, suivi tous les 3 mois avec l'aide du NT pro-BNP (cible de 1 300 pg/mL). Les critères primaires de jugement étaient la mortalité toute cause et un critère composite associant décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La stratégie NT pro-BNP était supérieure au suivi "normal" mais pas au suivi "intensif", sauf chez les moins de 75 ans avec supériorité légèrement significative.

2. TIME-CHF

Il s'agit d'un essai suisse [13] multicentrique, randomisé et contrôlé chez 499 patients de plus de 60 ans, NYHA 2 à 4 avec FEVG de moins de 45 %, comparant l'apport du dosage du NT pro-BNP dans l'optimisation du traitement au cours d'un suivi en consultation à 3, 6, 12 et 18 mois. La cible de NT pro-BNP était de 400 pg/mL et 800 pg/mL chez les plus de 75 ans. Le critère primaire de jugement était l'hospitalisation toute cause et la qualité de vie. La dose cible d'IEC ou de bêtabloquants était plus souvent atteinte dans le groupe NT pro-BNP. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. Seule l'analyse en fonction de l'âge montrait une réduction tout juste significative de 30 % (HR: 0,49-1,01 ;

$p = 0,05$) chez les moins de 75 ans. A noter l'absence de différence significative en termes de changement des taux de NT pro-BNP entre les deux groupes.

3. PRIMA

Cet essai multicentrique néerlandais [14] a été conduit chez 345 patients avec, à la sortie d'une hospitalisation, une randomisation entre suivi sans et suivi avec NT pro-BNP dans l'optimisation du traitement. Les patients étaient vus en consultation à 3, 6, 12 et 18 mois. La valeur cible de NT pro-BNP était la valeur la plus basse pour chaque patient entre un dosage à la sortie et un dosage 15 jours après. Le critère principal était le nombre de jours en vie et en dehors de l'hôpital et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. A nouveau seule une analyse en sous-groupe montrait un bénéfice chez les patients qui étaient sous la "cible" de NT pro-BNP.

A la vue de ces résultats, il est peu probable que la titration du traitement à l'aide du BNP ou du NT pro-BNP soit formellement recommandée dans un avenir très proche. On peut évoquer un problème initial de concept mais on peut aussi évoquer des méthodologies imparfaites avec par exemple une inclusion peu sélective des patients, des délais entre chaque consultation trop longs ou l'absence de protocole de titration des traitements, pour espérer un quelconque avantage d'une stratégie sur l'autre. Le problème pourrait être d'abord de déterminer la façon idéale d'utiliser les résultats de ces biomarqueurs.

Antagonistes des récepteurs A1 à l'adénosine : une grosse déception

Les antagonistes des récepteurs à l'adénosine avaient beaucoup d'arguments à faire valoir pour devenir un nouveau

traitement efficace de l'insuffisance cardiaque sévère ou décompensée: un effet natriurétique modeste mais potentialisant celui des diurétiques de l'anse et surtout un effet vasodilatateur rénal, "protecteur" quant au risque de dégradation de la fonction rénale, et bien sûr des essais de phase 2 très prometteurs.

L'essai PROTECT [15] était l'essai randomisé, contrôlé, de phase 3, qui devait ou non confirmer les espoirs placés dans la rolofylline, chef de file de cette classe. Dans cet essai, 1 033 patients avec insuffisance cardiaque décompensée et insuffisance rénale légère/modérée ont été randomisés (2 pour 1) et le critère primaire de jugement était un critère composite aboutissant à 3 possibilités: succès du traitement (évalué essentiellement sur une évaluation de la dyspnée à J2-3), absence de changement, échec. Il n'y a eu aucun bénéfice de la rolofylline, ni même aucun bénéfice sur la fonction rénale. La seule différence était un taux significatif de crise d'épilepsie (effet secondaire attendu) sous rolofylline.

Traitement de l'anémie: traitement complémentaire utile mais par quel moyen ?

L'insuffisance cardiaque est associée à des comorbidités fréquentes. Une d'elles est l'anémie et la carence ferrique avec des conséquences négatives évidentes sur le transport sanguin de l'oxygène et sur la capacité à l'effort. Plusieurs essais avec différentes érythropoïétines avaient montré des résultats plutôt positifs mais sans réellement convaincre à ce jour.

En 2009, c'est une méthodologie différente qui a abouti aux résultats de l'essai FAIR-HF [16]. FAIR-HF est un essai randomisé et contrôlé qui a testé en double aveugle le bénéfice du fer injectable chez 459 insuffisants cardiaques NYHA 2 à 3 avec FEVG \leq 40 %

et sélectionnés sur la présence d'une Hb entre 9 et 13,5 g/dL et d'une ferritinémie \leq 100 μ g. Le protocole actif était une injection de 200 mg de fer toutes les semaines puis tous les mois après normalisation du taux de ferritinémie. Le critère de jugement était simplement l'auto-évaluation clinique du patient et la classification NYHA à 2 ans. Il a eu un bénéfice significatif sur les différents questionnaires d'auto-évaluation mais aussi sur les critères secondaires comme le test de marche de 6 min. De façon intrigante, l'efficacité était la même qu'il y ait ou pas une anémie, quel que soit le taux d'hémoglobine initial. Il est possible que le bénéfice du fer aille au-delà de la seule stimulation de l'érythropoïèse (rôle sur le métabolisme musculaire...). Ces résultats intéressants sont à confirmer sur des critères de jugement plus durs pour convaincre pleinement.

Bibliographie

- DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-442.
- HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH *et al.* 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1-90.
- DAUBERT JC, GOLD MR, ABRAHAM WT *et al.* Prevention of Disease Progression by Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Asymptomatic or Mildly Symptomatic Left Ventricular Dysfunction Insights From the European Cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1837-46.
- St. JOHN SUTTON M, GHIO S, PLAPPERT T *et al.* Cardiac Resynchronization Induces Major Structural and Functional Reverse Cardiac Resynchronization Induces Major Structural and Functional Reverse Failure. *Circulation*, 2009; 120: 1858-65.
- LINDE C, GOLD MR, ABRAHAM WT *et al.* Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1834-43.
- ARTHUR J, MOSS AJ, HALL J *et al.* Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1329-38.
- SLAUGHTER MS, ROGERS JG, MILANO CA *et al.* Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2241-51.
- KONSTAM MA, NEATON JD, DICKSTEIN K *et al.* Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2009; 374: 1840-48.
- JONDEAU G, NEUDER Y, EICHER JC *et al.* B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2186-92.
- BOCCANELLI A, MUREDDU GF, CACCIATORE G *et al.* Anti-remodelling effect of carvedilol in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *Eur J of Heart Fail*, 2009; 11: 68-76.
- LAINCHBURY JG, TROUGHTON RW, STRANGMAN KM *et al.* N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. Results From the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 53-60.
- PFISTERER M, BUSER P, RICKLI H *et al.* BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy. The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA*, 2009; 301: 383.
- EURLINGS L, PINTO Y *et al.* Can pro-brain natriuretic peptide guided therapy of heart failure improve heart failure morbidity and mortality? Main outcome of the PRIMA study. *Am Coll Cardiol Scientific*, session 2009.
- METRA M *et al.* Effects of RoloFylline in Patients with Acute Heart Failure and Renal Impairment: Results of the PROTECT Study. ESC congress, 2009;
- ANKER SD, COLET JC, FILIPPATOS G *et al.* Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2436-48.
- ANKER SD, COLET JC, FILIPPATOS G *et al.* Ferric Carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009. 10.1056/NEJMoa0908355.

L'auteur a déclaré percevoir des honoraires de Roche Diagnostics.