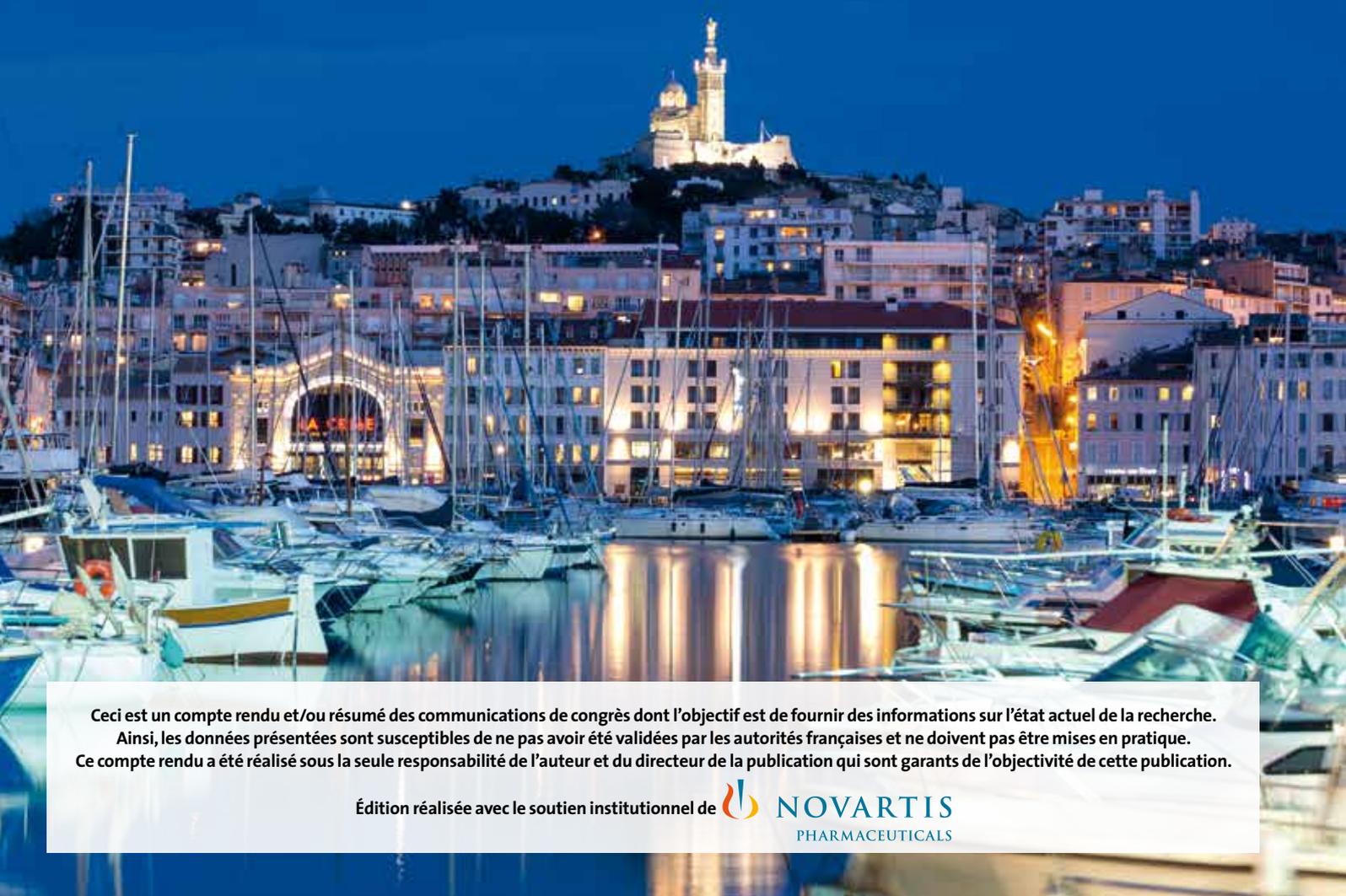


### 10<sup>es</sup> Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque

18-19 septembre 2014 – Marseille

Rédaction : Pr M. Galinier



Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

### COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,  
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,  
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,  
Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,  
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,  
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,  
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,  
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,  
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,  
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,  
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,  
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,  
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,  
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,  
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,  
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,  
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,  
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,  
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,  
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,  
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,  
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,  
Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,  
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,  
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,  
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,  
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,  
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,  
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,  
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,  
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,  
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,  
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,  
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,  
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,  
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,  
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,  
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,  
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,  
Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,  
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,  
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,  
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,  
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,  
Dr B. Vaisse, Pr B. Vergès

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### CONSEILLER SCIENTIFIQUE

#### DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

#### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99  
E-mail : cardio@performances-medicales.com

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

J. Delorme

### CHEF PROJET WEB

J. Nakache

### IMPRIMERIE

Impression : Trulli – Vence  
Commission Paritaire : 0117 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2014

# Sommaire

## Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque 3

D'après les communications de Y. Juillière et M. Galinier

## Carence martiale et insuffisance cardiaque 7

D'après les communications de S. Vaulont, O. Hanon et M. Galinier

## Chimiothérapie et insuffisance cardiaque 10

D'après les communications de A. Pathak, S. Ederhy et P. Gibelin

## Insuffisance cardiaque chronique : changeons de PARADIGMe 14

D'après les communications de T. Damy et A. Cohen-Solal

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : des espoirs 17

D'après les communications de G. Jondeau, F. Bauer et E. Donal

## Comment prévenir les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque ? 19

D'après les communications de M. Galinier, R. Isnard et P. Jourdain

Rédaction : Pr M. Galinier

Service de Cardiologie A, CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : participation à des boards et conférences pour les laboratoires Novartis, Pfizer et Vifor.

Photo de couverture : © Shutterstock

# 10<sup>es</sup> Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque

## 18-19 septembre 2014 – Marseille

Les dernières journées du groupe insuffisance cardiaque et cardiomyopathies de la SFC, qui se tenaient à Marseille les 18 et 19 septembre derniers, auxquelles participaient pour la première fois les patients réunis autour de l'association ASPIC, ont été l'occasion de revisiter les dernières données épidémiologiques, consacrées à cette maladie chronique, à l'origine d'un handicap majeur dans la vie quotidienne du fait de la fatigue et de l'essoufflement qu'elle génère, de décompensations itératives, source d'hospitalisations récurrentes et d'une lourde mortalité.

Les comorbidités, particulièrement fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque, ont fait l'objet de plusieurs sessions, abordant notamment les problèmes posés par la carence martiale, les troubles respiratoires du sommeil et les chimiothérapies. Mais ce sont surtout les progrès constants de son traitement qui ont été au centre des débats. Ainsi, quelques jours après leur présentation à Barcelone à l'ESC, les résultats des études PARADIGM-HF et CONFIRM-HF ont pu être analysés en profondeur, ainsi que les dernières données de l'essai TOPCAT. Enfin, un point a pu être réalisé sur les études en cours en France sur l'amélioration du suivi de cette pathologie chronique, étape essentielle à sa prise en charge.

## Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque

D'après les communications des Prs Y. Juillière (Nancy) et M. Galinier (Toulouse).

**M**algré les progrès thérapeutiques qui ont permis de réduire par plus de deux la mortalité de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (ICFEA) ces 20 dernières années, l'insuffisance cardiaque (IC) reste un problème majeur de santé publique, représentant la maladie du siècle en cardiologie dont l'incidence ne cesse de croître au *pro rata* du vieillissement de nos populations et dont le pronostic demeure sombre, plus sévère qu'un certain nombre de cancers.

**La prévalence de l'insuffisance cardiaque** est évaluée en Europe à 2 à 3 % de la population générale [2-4]. En France, elle est estimée à 2,2 %, soit environ 1 million de patients [5]; elle augmente avec l'âge, intéressant 12 % des sujets âgés de plus de 60 ans et 20 % de ceux de plus de 80 ans. Alors que l'incidence de l'ICFEA semble s'être stabilisée, celle de l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP) continue de progresser [6]. Les résultats du suivi de cohortes sont cependant contradictoires. Si l'étude de Framingham suggère une diminu-

tion de l'incidence de l'IC, un récent travail prospectif, réalisé en Espagne [7] sur les nouveaux diagnostics d'IC entre 2000 et 2007, retrouve une augmentation de l'incidence de l'IC qui est passée de 296/100 000 habitants en 2000 à 390/100 000 habitants en 2007, soit une augmentation de 32 %. Le pronostic s'améliorant, il en résulte une augmentation de la prévalence de l'IC. L'incidence de l'ICFEA est apparue dans ce travail plus élevée que celle de l'ICFEP dont la prévalence croît cependant plus vite que celle de l'IC systolique. Un résultat

identique est retrouvé par l'Observatoire Français de l'IC aiguë (OFICA), réalisé sur une seule journée, où l'ICFEP intéresse 36 % des patients [8].

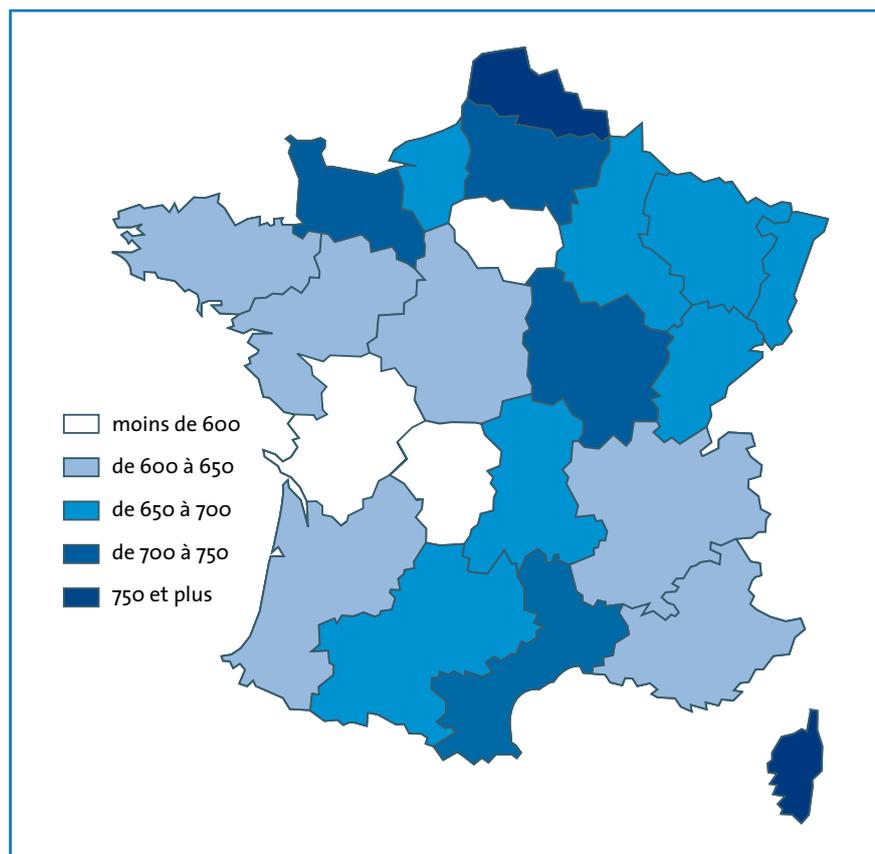
En France, en 2008, à partir de l'examen des bases médico-administratives relatives à l'IC, on dénombre, au sein de la population couverte par le régime général, environ 370 000 personnes exonérées du ticket modérateur au titre de leur IC ou hospitalisées dans l'année pour ce diagnostic, soit 0,7 % de la population couverte par le régime général et 11 % des plus de 85 ans [9]. L'âge moyen de cette population est de 77 ans, 73,5 pour les hommes et 80,2 pour les femmes. Les femmes sont un peu plus nombreuses que les hommes (51 % tous âges confondus), particulièrement chez les patients les plus âgés (68 % des patients de plus

de 85 ans). Le taux annuel de décès est de 16,6 %. Par rapport à la population générale, la mortalité des patients atteints d'IC est quatre fois plus élevée chez les personnes âgées de 75 à 84 ans et près de deux fois plus chez les personnes de plus de 85 ans. Les patients hospitalisés dans l'année sont un peu plus âgés et ont un taux de décès 2,5 fois plus élevé que ceux repérés par ALD. Les comorbidités sont particulièrement fréquentes, dominées par le diabète et l'HTA. Il existe une répartition régionale inégale de l'IC, le taux de patients souffrants d'IC variant de 25 % entre les régions extrêmes après stratification pour l'âge et le sexe. Il est plus élevé dans le Nord-Pas-de-Calais et plus bas en Île-de-France, Poitou-Charentes et Limousin (*fig. 1*). La prévalence plus élevée des cardiopathies ischémiques et des facteurs de risque

d'IC, HTA, diabète, obésité, retrouvée en Nord-Pas-de-Calais en est probablement à l'origine. Les inégalités sociales de santé pourraient également intervenir.

**Le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque**, standardisé sur l'âge et le sexe, varie également du simple au double selon les régions. C'est en Picardie, Basse-Normandie et Nord-Pas-de-Calais que ce taux est le plus élevé. L'hospitalisation est le premier poste de dépense des insuffisants cardiaques, à l'origine de 63,4 % des remboursements recensés dont 61,3 % pour les seuls courts séjours. Toutes prestations confondues, le remboursement annuel moyen est de 10 842 € par patient en ALD pour IC. Or, les analyses de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) font état d'une augmentation du nombre de séjours et du taux d'hospitalisation pour IC de 35 % et 26 % respectivement entre 1997 et 2008 [10]. Cette augmentation est essentiellement due au vieillissement de la population, car le taux standardisé d'hospitalisations pour ce motif est, lui, resté relativement stable durant cette période. L'IC représente ainsi un enjeu de santé publique.

Le nombre d'hospitalisations pour IC en France, en 2010, en se basant sur les données extraites du PMSI, s'élevait à 210 490, intéressant 160 092 patients du fait des hospitalisations multiples, avec un âge moyen de 79 ans [11]. L'IC est ainsi la principale cause d'hospitalisation après 60 ans. Il s'agit le plus souvent d'hospitalisation non programmée, participant à l'engorgement des services d'urgence. La durée moyenne d'hospitalisation est longue de 9,6 jours. En moyenne, un insuffisant cardiaque nécessite 1,3 hospitalisations annuelles, soit un temps passé à l'hôpital de 12,7 jours. La mortalité hospitalière de 7,5 % dans ce travail. Après une hospitalisation, 20,6 % des patients ne peuvent retourner à leur domicile et sont dirigés vers des structures médicalisées. À partir d'un coût annuel des hospitalisations



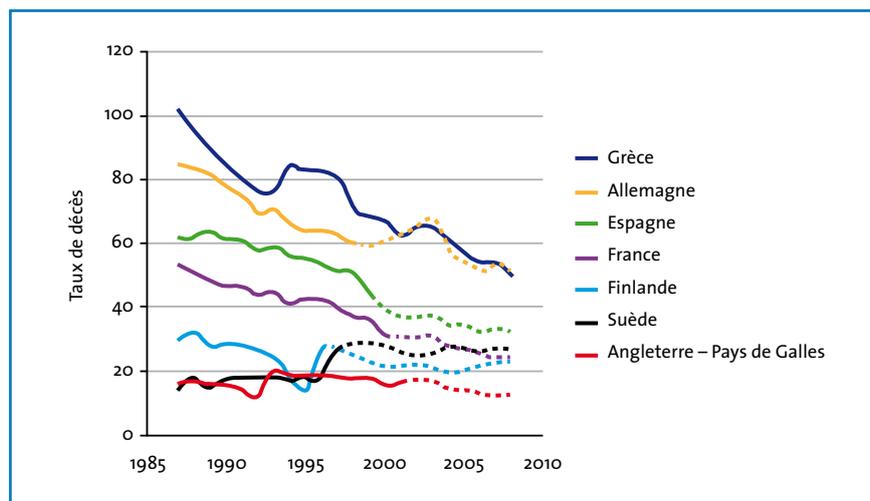
**FIG. 1 :** Nombre d'insuffisants cardiaques par région pour 100 000 habitants en France métropolitaine en 2008. Source CNAM, Point de repère 2012, n° 38 [9].

pour IC qui s'élevaient en 2009 à 4500 €, le coût annuel des hospitalisations pour IC en France peut être estimé à 1 milliard d'euros, représentant 70 % des coûts de cette pathologie. Cependant, dans l'observatoire OFICA, réalisé en 2009, la durée moyenne des hospitalisations étant plus longue, de 13 jours, ce chiffre pourrait être encore plus élevé. Selon l'InVS, en 2008, près de 9 séjours sur 10 pour IC concernaient des personnes âgées de 65 ans ou plus.

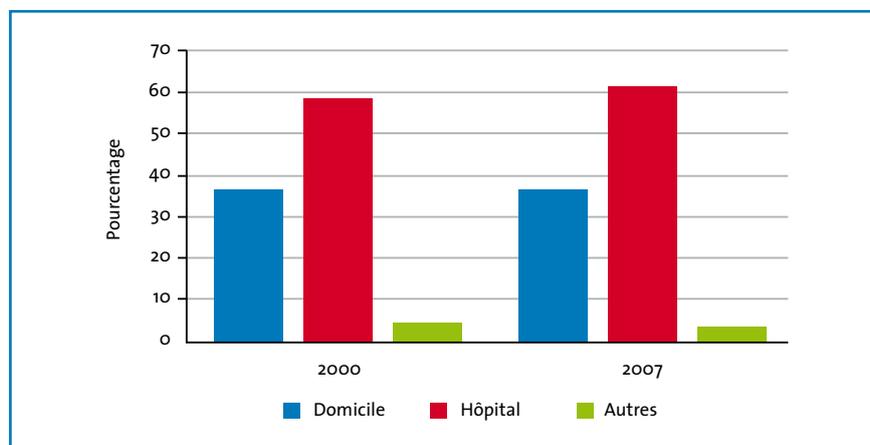
**Le pronostic de l'insuffisance cardiaque**, qui était classiquement sombre, l'étude de Framingham retrouvant un taux de survie à 5 ans de seulement 25 % chez les hommes et de 38 % chez les femmes [12], s'est amélioré en France ces 20 dernières années. En effet, le nombre de décès pour lesquels la cause initiale notifiée est l'IC a diminué de 20 % entre 1990 et 2008 et de 9 % entre 2000 et 2008. Pour les taux standardisés sur l'âge, les réductions correspondantes sont respectivement de 39 % et 20 %. Il en est de même dans la plupart des pays européens (**fig. 2**), notamment en Allemagne et en Espagne [13]. Ainsi, en Europe, le taux de décès par IC pour 100 000 habitants standardisé sur l'âge a diminué de 54,2 à 32,6 de 1987 à 2008. De plus, durant la même période, l'âge moyen de décès par IC est passé en France de 82,4 à 83 ans et est de 5 ans plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Cette tendance favorable à la diminution des décès par IC s'est poursuivie ces dernières années dans notre pays. Cependant, plus de 60 % de ces décès surviennent à l'hôpital (**fig. 3**), et le pronostic de l'IC nécessitant une hospitalisation reste mauvais. L'observatoire OFICA a estimé la létalité intrahospitalière pour IC aiguë à 8,2 % en 2009, soit plus que celle de l'infarctus du myocarde [8]. Une étude réalisée dans le département de la Somme a évalué à 24 % la proportion de patients décédés 1 an après une première hospitalisation pour IC [14]. La létalité était encore plus élevée dans l'étude

EFICA, menée en 2001 auprès des services de soins intensifs et de réanimation, la mortalité 1 an après une hospitalisation pour IC aiguë sévère étant de 46,5 % [15]. Cependant, dans l'étude réalisée par l'InVS, la létalité intrahospitalière à la première hospitalisation a diminué de 2002 à 2008, passant de 8,9 à 7,5 % [16]. Chiffres très proches des données françaises rapportées en 2013 par Tuppin où la mortalité à J30 suivant une hospitalisation pour IC est de 10,8 %, répartie en 6,4 % pour la mortalité hospitalière et 4,4 % pour les décès survenant entre la sortie et J30, le taux

de mortalité étant de 40,3 % à 2 ans. Il en est de même dans l'étude de cohorte réalisée en Espagne où le pronostic en 2007 demeure cependant mauvais, la mortalité après une première hospitalisation étant de 12,1 % à 30 jours, de 28,8 % à 1 an et de 61,4 % à 4 ans [7]. La mortalité hospitalière de l'ICFEP, bien qu'importante, est moins élevée que celle de l'ICFEA, comme le confirme les données d'OFICA (5,2 % vs 8,3 %) [8]. Cette différence de pronostic entre patients ambulatoires ou hospitalisés est confirmée par les dernières données du registre européen, le taux de mortalité



**FIG. 2 :** Évolution des taux de décès par insuffisance cardiaque pour 100 000 habitants standardisés sur l'âge en Europe de 1987 à 2008 [13].



**FIG. 3 :** Lieux des décès pour insuffisance cardiaque en France [13].

à 1 an étant de 7,2 % pour les patients ambulatoires et 17,4 % pour ceux ayant été hospitalisés, alors que le taux de décès ou d'hospitalisation à 1 an est respectivement de 17,6 et 35,8 %.

**Les réhospitalisations itératives** sont particulièrement fréquentes aux deux extrémités de la maladie, après une première hospitalisation pour décompensation cardiaque, avec en moyenne un taux de réhospitalisations de 40 % à 1 an [18-20], ainsi qu'à la phase ultime de la maladie au stade d'insuffisance cardiaque avancée. Une enquête réalisée au Canada a démontré que, du fait de la saturation des services d'aval, 35 % des patients hospitalisés pour décompensation d'une IC quittent directement les services d'urgence de porte sans hospitalisation en cardiologie ou en gériatrie, ce qui favorise les réhospitalisations précoces [17] qui intéressent respectivement 20 et 60 % des patients à 1 mois et 1 an. En Europe, dans le registre *Euro Heart Failure Survey* où les patients étaient inclus après une hospitalisation dans un service de cardiologie, le taux de réhospitalisation est de 24,2 % à 3 mois [21]. En France, dans l'étude de Tuppin [22], le taux de réhospitalisation est de 18 % à J30 et le taux de décès ou de réhospitalisation de 83 % à 2 ans, l'impact économique de ces réhospitalisations itératives étant considérable.

**Le traitement médical** de l'IC peut encore être optimisé, comme le soulignent les données des registres et celles issues des patients en ALD, même si d'important progrès ont été réalisés ces dernières années. Les registres IMPACT-RECO [23, 24], conduits à trois reprises à 2 ans d'intervalle de 2004 à 2007, témoignent d'un taux de prescription d'IEC (ou d'ARA2 en cas d'intolérance) de près de 90 %, d'un taux de prescription des bêtabloquants de près de 80 % et d'un taux de prescription d'ARM de près de 35 %. Cependant, pour les bêtabloquants, les posologies utilisées sont loin des doses maximales préconisées,

seulement 25 % des patients étaient à cette dose et 50 % des patients à la moitié de cette posologie. Concernant les patients en ALD, bien que la distinction entre ICFEA et ICFEP ne puisse être réalisée, il ressort qu'uniquement 47 % des patients souffrant d'IC sont traités par IEC, 44 % par bêtabloquants, 18 % par ARM et 28 % par ARA2. Seuls 19 % des patients sont traités par une association IEC-bêtabloquants-diurétiques, chiffre tombant à 11,1 % chez les plus de 85 ans. Les femmes, quel que soit leur âge, reçoivent moins cette trithérapie. De plus, les patients polypathologiques sont moins souvent traités par bêtabloquants. Dans l'étude de Tuppin [25] un mois après une hospitalisation, uniquement 36,7 % des patients reçoivent cette triple association, chiffre s'élevant à 47,3 % chez les sujets les plus jeunes, âgés de moins de 55 ans. Dans le registre ODIN [26], où les patients étaient inclus par des cardiologues spécialisés en insuffisance cardiaque, 60 % des patients sont traités par cette trithérapie, 65 % dans l'ICFEA et 45 % dans l'ICFEP, avec des posologies correspondant à la moitié des doses recommandées. Or, le simple suivi des recommandations en matière de traitement de l'IC suffit à améliorer le pronostic de cette affection [27].

### Bibliographie

1. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012; 33:1878-1847.
2. ROGER VL, WESTON SA, REDFIELD MM *et al*. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*, 2004;292:344-350.
3. LEVY D, KENCHAIH S, LARSON MG *et al*. Long-term trends in the incidence and survival with heart failure. *N Engl J Med*, 2002;347:1397-1404.
4. NAJAFI F, DOBSON AJ, JAMROZIK K. Recent changes in heart failure hospitalisations in Australia. *Eur J Heart Fail*, 2007;9:228-233.

5. SAUDUBRAY T, SAUDUBRAY C, VIBOUD C *et al*. Prevalence and management of heart failure in France: national study among general practitioners of the Sentinelles network. *Rev Med Interne*, 2005;26:845-850.
6. OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM *et al*. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006;355:251-259.
7. GOMEZ-SOTO FM, ANDREY JL, GARCIA-EGIDO AA *et al*. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*, 2011;151:40-45.
8. LOGEART D, ISNARD R, RESCHE-RIGON M. *et al*. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*, 2012, nov. 27;doi:10.1093/eurjhf/hfs189
9. MERLIÈRE J, COUVREUX C, SMADJA L, JOLIVET A (CNAMTS). Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime général. CNAM, Points de Repère, août 2012, n° 38.
10. DREES. L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011, pp 296-299. Disponible sur: <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/maladies-cardiovasculaires.html>
11. GALINIER M, BOUVET B, ROCCHI M. *et al*. What is the burden of hospitalizations for Heart Failure in France in 2010 (P982). ESC Congress 2012, 25-29 August, Munich (Germany).
12. HO KK, PINSKY JL, KANNEL WB *et al*. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22:6A-13A.
13. LARBI S, AOUBA A, NIKOLAOU M. *et al* and the GREAT Network. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:234-239.
14. TRIBUILLOY C, RUSINARU D, MAHJOUB H *et al*. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population based study. *Eur Heart J*, 2008;29:339-344.
15. ZANNAD F, MEBAZAA A, JUILLÈRE Y *et al*. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail*, 2006; 8:697-705.
16. Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'InVS, n° 41, novembre 2012. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils>
17. EZEKOWITZ JA, BAKAL A, KAUL P *et al*. Acute heart failure in the emergency department: short and long term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2008;10:308-314.
18. KRUMHOLZ HM, PARENT EM, TU N *et al*. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med*, 1997;157:99-104.

19. McALISTER FA, TEA KK, TAHER M. *et al.* Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am Heart J*, 1999;138:87-89.
20. TSUYUKI RT, MCKELVIE RS, ARNOLD JM *et al.* Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med*, 2001;161:2337-2342.
21. NIEMINEN MS, BRUTSAERT D, DISCKSTEIN K *et al.* EuroHeart Failure Survey II: a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*, 2006;27:2725-2527.
22. TUPPIN P *et al.* *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:570-585.
23. DE GROOTE P, ISNARD R, ASSYAG P *et al.* Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*, 2007;9:1205-1211.
24. DE GROOTE P, ISNARD R, CLERSON P *et al.* Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail*, 2009;11:85-91.
25. TUPPIN P *et al.* *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107: inpress.
26. JUILLIERE Y *et al.* *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:21-32.
27. FONAROW GC, YANCY CW, HERNANDEZ AF *et al.* Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*, 2011; 161:1024-1030.e3

## Carence martiale et insuffisance cardiaque

D'après les communications des Prs S. Vaulont (Paris), O. Hanon (Paris) et M. Galinier (Toulouse).

**L**a carence martiale est particulièrement fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque et entraîne de graves conséquences. Elle est à l'origine d'environ 50 % des anémies retrouvées au cours de cette maladie qui, dès qu'elle évolue, devient générale avec activation de processus inflammatoires. Mais, surtout, le fer étant un élément indispensable au fonctionnement et à la survie des cellules à haute demande énergétique comme les cardiomyocytes et les myocytes squelettiques, la carence martiale participe à l'altération de la capacité à l'exercice des insuffisants cardiaques et possède des effets myocardiques délétères. Elle est ainsi un facteur pronostique indépendant de décès. Sa détection, par le dosage de ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine, et sa correction sont recommandées par les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [1]. Les récents résultats de l'étude CONFIRM-HF confirment que sa correction par voie intraveineuse améliore la performance à l'effort et pourraient diminuer le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.

**Les causes de la carence martiale** au cours de l'insuffisance cardiaque sont nombreuses. Un défaut d'apport favorisé par une malnutrition ou une

malabsorption sont à l'origine d'une diminution du stock en fer et donc d'une carence martiale absolue. Un syndrome inflammatoire, par le biais des cytokines pro-inflammatoires, notamment d'IL6, augmente la sécrétion hépatocyttaire d'hepcidine qui diminue l'absorption du fer qui est trappé par les macrophages, entraînant une diminution de la mobilisation en fer et donc une carence martiale fonctionnelle.

**Le diagnostic des deux types de carence martiale**, absolue et fonctionnelle, repose sur l'analyse de deux biomarqueurs, la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine dont le dosage, à côté de celui de l'hémoglobine, est recommandé chez les patients insuffisants cardiaques par la Société Européenne de Cardiologie, recommandation de classe I et de niveau C. Une ferritinémie basse, inférieure à 100 µg/L, définit une carence martiale absolue, le coefficient de saturation de la transferrine est alors également diminué (< 20 %). Un coefficient de saturation de la transferrine diminué, inférieur à 20 %, en présence d'une ferritinémie normale ou même légèrement élevée, entre 100 et 300 µg/L, définit une carence martiale fonctionnelle (**fig. 4**). Ces deux types de carence martiale peuvent être ou non associés à une anémie, définie par une

hémoglobine inférieure à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme.

**La prévalence de la carence en fer**, ainsi définie, au cours de l'insuffisance cardiaque est de 37 à 50 % selon les études [2, 3]. Si elle est plus fréquente chez les patients présentant une anémie, retrouvée alors chez 57 à 61 % des sujets, elle n'est pas rare chez les patients non anémiques, retrouvée chez 32 à 46 % des sujets. Sa fréquence est plus importante chez les femmes que chez les hommes et s'élève avec la sévérité de la maladie, qu'elle soit appréciée par la classification de la NYHA ou une augmentation des peptides natriurétiques de type B.

**Les conséquences de la carence martiale** au cours de l'insuffisance cardiaque sont sévères. Elle participe à la réduction des capacités à l'exercice [4, 5], un déficit en fer étant associé, qu'il existe ou non une anémie, à une diminution du pic de consommation en O<sub>2</sub> et à une altération de la réponse ventilatoire à l'exercice, ainsi qu'à une réduction de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. De plus, dans deux grandes séries monocentriques [2, 4], la carence martiale est associée à un risque accru de décès ou d'hospitalisation, indépendamment de l'exis-

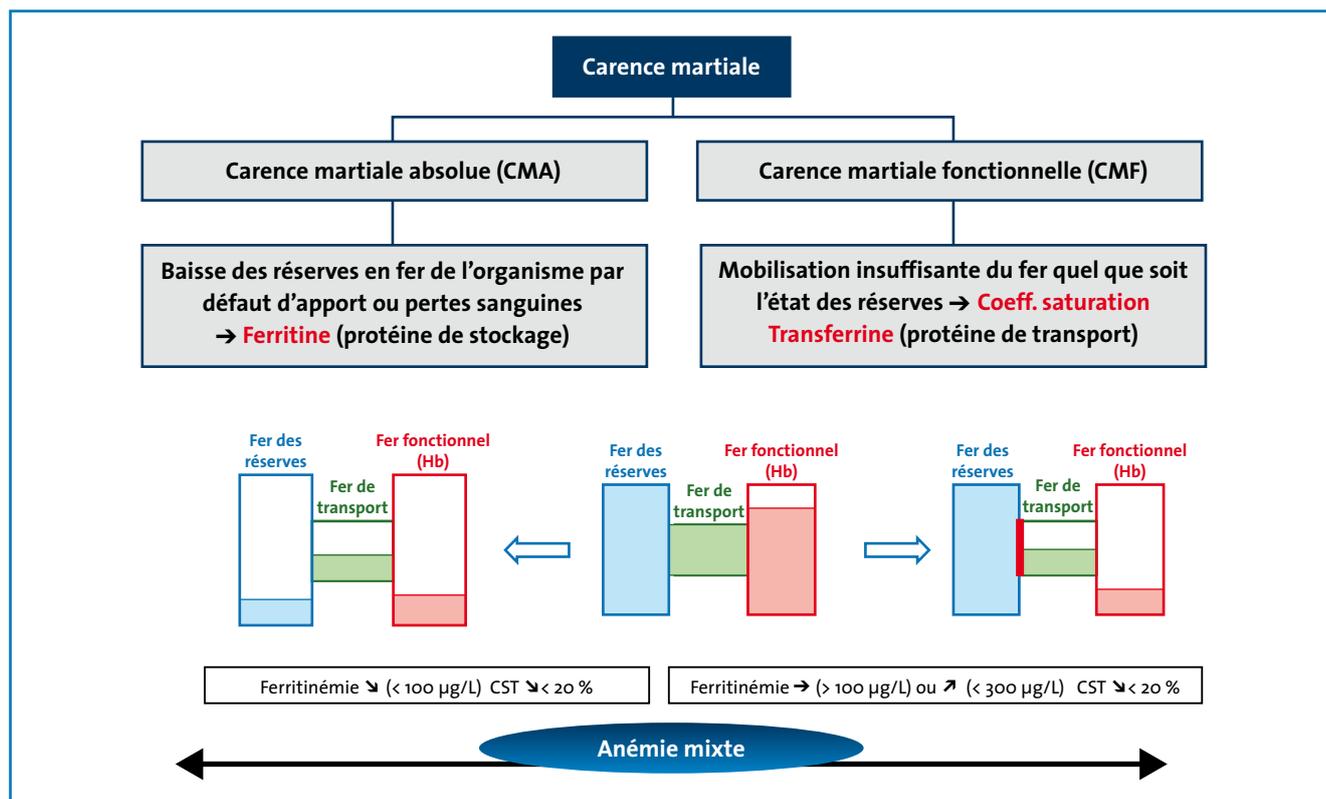


FIG. 4 : Deux types de carence martiale : absolue et fonctionnelle.

tence d'une anémie. Une récente étude multicentrique européenne a confirmé ces données (fig. 5), la carence en fer, et non l'anémie, étant un facteur pronostique indépendant de survie au cours de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, la présence d'une carence martiale multiplie environ par trois le risque de décès, ce surrisque apparaissant précocement au cours du suivi dès le 6<sup>e</sup> mois.

**Le traitement de la carence martiale** est donc nécessaire chez les patients insuffisants cardiaques. Selon les recommandations de l'HAS, la voie orale reste le traitement de première intention avec un apport de 100 à 200 mg/j de fer ferreux au moins pendant 4 mois, du fait de son faible coût et de son caractère non invasif. Néanmoins, cet apport *per os* ne corrige qu'environ 30 % des carences martiales au cours de l'insuffisance cardiaque du fait d'une mau-

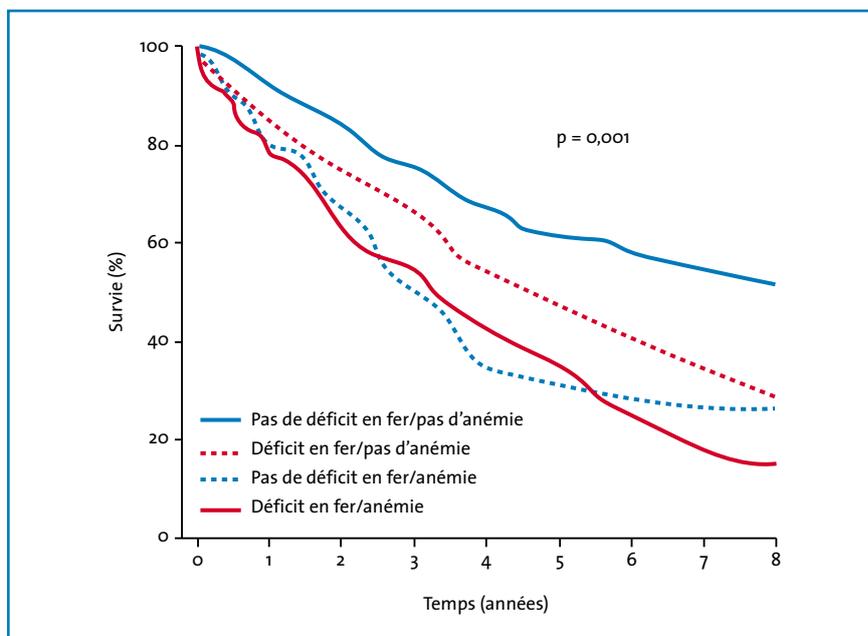


FIG. 5 : Survie des insuffisants cardiaques avec ou sans carence martiale et avec ou sans anémie dans une étude internationale.

vaise absorption digestive, limitée par l'œdème intestinal et la contre-régulation de l'hepcidine secondaire à la fréquence d'un état inflammatoire dans l'insuffisance cardiaque, et d'une mauvaise observance liée aux nombreux effets indésirables gastro-intestinaux du fer *per os* (constipation, dyspepsie, ballonnements, nausées, diarrhées, brûlures) touchant jusqu'à 20 % des patients. Le recours à la voie veineuse est donc fréquemment nécessaire. Le fer peut alors être administré par voie intraveineuse, enveloppé d'hydrates de carbone, du fait de son effet oxydant à l'état libre, préparations qui peuvent être à l'origine de réactions anaphylactiques. Les patients ayant des allergies connues ou souffrant de maladies immunitaires peuvent avoir un risque augmenté. Le dextrane pouvant entraîner des réactions anaphylactiques gravissimes, il faut lui préférer le saccharose ou le carboxymaltose.

**Les premiers essais thérapeutiques** réalisés avec ces différents types de fer administrés par voie intraveineuse sur quelques dizaines de sujets ont rapporté, chez des patients avec ou sans anémie, une amélioration des performances à l'effort, avec une augmentation du pic de consommation en O<sub>2</sub> et du temps d'exercice [6], associée à une amélioration de la fonction myocardique, avec une action inotrope et lusinotrope positive en analyse Doppler tissulaire [7], et à un effet de remodelage inverse avec diminution des volumes télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires gauches ainsi qu'une augmentation de la fraction d'éjection [8]. Ces résultats favorables ont été confirmés par un grand essai multicentrique, conduit en double aveugle chez 459 patients, **l'étude FAIR-HF** [9], qui a retrouvé sous l'effet d'injections de fer carboxymaltose une amélioration des symptômes et de la classe fonctionnelle de la NYHA (critères primaires) ainsi que des scores de qualité de vie et de durée de marche au test de 6 minutes (critères secondaires),

sans effets indésirables, en dehors de quelques troubles gastro-intestinaux, en particulier sans réaction d'hypersensibilité sévère. Ces bénéfices sur les symptômes et la performance à l'effort sont indépendants de l'existence ou non d'une anémie et sont associés à une amélioration du débit de filtration glomérulaire, traduction de l'optimisation de l'hémodynamique cardiaque. Deux méta-analyses [10, 11], ayant inclus respectivement 4 et 5 études, démontrent que l'apport en fer intraveineux, chez des patients présentant une carence martiale avec ou sans anémie, diminue significativement les hospitalisations (-49 et 74 %), sans cependant de réduction significative de la mortalité (27 et 34 %). Deux études, CONFIRM-HF et EFFECT-HF, sont en cours pour confirmer l'amélioration des performances à l'effort sous l'effet du carboxymaltose ferrique IV, avec pour critère primaire respectivement la durée du test de marche et le pic VO<sub>2</sub>.

**L'étude CONFIRM-HF** [12] a été réalisée chez 304 patients présentant une ICFEA et une carence martiale, définie par une ferritinémie < 100 mg/mL ou comprise entre 100 et 300 mg/mL mais avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, recevant de manière randomisée et en double aveugle, soit du fer carboxymaltose à raison initialement de deux perfusions à une semaine d'intervalle de 500 à 1 000 mg, phase de correction, suivie si nécessaire par une phase d'entretien comportant des perfusions de 500 mg en cas de persistance d'une carence martiale. L'analyse des résultats montre à la 24<sup>e</sup> semaine du suivi une amélioration de 31 ± 11 m (p = 0,002) de la distance parcourue au test de marche de 6 min qui était le critère primaire de jugement dans le groupe traité *versus* le groupe placebo, bénéfique s'amplifiant avec le temps puisque plus marqué à la fin de l'étude à la 52<sup>e</sup> semaine, associée à une amélioration de la classification de la NYHA et des scores de fatigue et de qualité de vie.

Parmi les critères secondaires, on note une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, apparaissant rapidement et s'accroissant avec le temps, dont la fréquence varie de 19,4 % dans le groupe placebo à 7,6 % dans le groupe traité (RR = 0,39; IC 95 % : 0,19-0,82; p = 0,009), ainsi que des hospitalisations toutes causes dont l'incidence varie de 26,3 % dans le groupe placebo à 16,6 % dans le groupe traité (RR = 0,63; IC 95 % : 0,37-1,0 %; p = 0,097), sans variation significative de la mortalité qui est de 9,9 % dans le groupe placebo et 8,9 % dans le groupe traité. L'analyse en sous-groupe démontre l'homogénéité des résultats mais avec une efficacité supérieure chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. Quant aux effets secondaires, ils sont identiques dans les deux groupes.

**En pratique**, en cas de carence martiale associée à une anémie ferriprive sévère ou en cas de carence martiale isolée non corrigée par l'apport en fer par voie orale, du fait d'une mauvaise tolérance ou d'un manque d'efficacité lié à une malabsorption, un apport en fer par voie intraveineuse est justifié. Si le patient nécessite une hospitalisation prolongée ou des séjours itératifs, le fer sucrose peut être utilisé à raison de 100 à 300 mg par injection et de 1 à 3 injections par semaine avec 48 h d'intervalle entre chaque injection. Dans les autres cas, il est plus aisé de recourir au fer carboxymaltose, qui permet une administration en perfusion dans du NaCl 0,9 % de 500 à 1 000 mg à raison d'une fois par semaine, la posologie totale allant de 1 000 à 1 500 mg selon l'existence ou non d'une anémie associée et le poids. En raison du risque de réactions anaphylactiques, ces complexes de fer doivent être administrés dans un environnement doté d'un personnel capable de reconnaître et de traiter les réactions d'hypersensibilité, où des moyens de réanimation sont disponibles. Une surveillance étroite des signes d'hypersensibilité pendant au moins 30 minutes après chaque

administration est recommandée selon les récentes directives de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Après supplémentation, un contrôle régulier, par exemple semestriel, de la ferritinémie et du CST est nécessaire pour s'assurer que les réserves en fer sont corrigées et maintenues.

Ainsi, la correction de la carence martiale, qu'elle soit associée ou non à une anémie, du fait de son impact négatif sur les performances à l'effort et le pronostic des patients, est devenue un des buts du traitement de l'insuffisance cardiaque, et un déficit en fer mérite d'être systématiquement recherché comme le soulignent les dernières recommandations. Sa correction par voie intraveineuse de la carence martiale améliore le statut fonctionnel, les symptômes, la qualité de vie et la performance à l'effort des patients atteints d'ICFEA et pourrait diminuer le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. L'étude CONFIRM-HF, qui confirme les résultats de FAIR-HF, ouvre la voie à un essai de morbi-mortalité.

## Bibliographie

1. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
2. JANKOWSKA EA, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A *et al.* Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2010;31:1872-1880.
3. KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013;165:575-582.e3
4. OKONDO DO, MANDAL AK, MISSOURIS CG *et al.* Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58:1241-1251.
5. JANKOWSKA EA, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A *et al.* Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Cardiac Fail*, 2011; 17: 899-906.
6. OKONDO DO, GRZESLO A, WITKOWSKI T *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:103-112.
7. GABER R, KOTB NA, GHAZY M. *et al.* Tissue doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography*. 2012; 29:13-18.
8. TOBLLI JE, LOMBRANA A, DUARTE P *et al.* Intravenous iron reduces NT-prBrain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50: 1657-1665.
9. ANKER SD, COMIN-COLET J, FILIPPATOS G *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009;361:2436-2448.
10. AVNI T, LEIBOVICI L, GAFTER-GVILI A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:423-429.
11. KAPOOR M, SCHLEINIZ MD, GEMIGNANI A *et al.* Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2013;13:35-44.
12. PONIKOWSKI P, VAN VELDHUISEN DJ, COMIN-COLET J *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2014;10.1093/eurheartj/ehu385

# Chimiothérapie et insuffisance cardiaque

D'après les communications des Prs A. Pathak (Toulouse), S. Ederhy (Paris) et P. Gibelin (Nice).

**L**a complication cardiaque la plus sévère des thérapies anticancéreuses est l'insuffisance cardiaque congestive, liée principalement à l'utilisation des anthracyclines, du cyclophosphamide ou du trastuzumab. Selon l'*American College of Cardiology* et l'*American Heart Association* (ACC/AHA), les patients recevant une chimiothérapie peuvent être considérés comme appartenant au groupe à risque d'insuffisance cardiaque de stade A. Il existe deux types de cardiotoxicité des chimiothérapies. Dans le type 1, comme les anthracyclines, les lésions sont doses-dépendantes et irréversibles. Dans

le type 2, avec le trastuzumab, les lésions sont indépendantes de la dose et réversibles (**tableau I**).

## 1. Anthracyclines

**>>> Type d'effets indésirables:** le risque de cardiotoxicité avec les anthracyclines est dose-dépendant et cumulatif. La prévalence des cardiomyopathies augmente significativement pour une dose cumulée de doxorubicine de 400 mg/m<sup>2</sup>. On identifie deux modes d'expression de ces complications. La cardiotoxicité aiguë ou subaiguë qui reste rare (< 1 %) et survient généralement immédiatement,

ou dans un délai d'une semaine après l'administration d'une dose unique d'anthracyclines. Celle-ci s'objective par une diminution aiguë de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), une péricardite ou, dans de très rares cas, en un syndrome de myopéricardite généralement d'issue fatale [1]. Dans le cas où la toxicité cardiaque est persistante et/ou est progressive, même après l'arrêt du traitement, elle conduit à la survenue d'une cardiomyopathie dilatée chez les adultes; on parle de cardiotoxicité chronique. Une cardiotoxicité retardée à type de dysfonction ventriculaire gauche qui peut se compliquer d'insuffisance car-

Agent antitumoral	Incidence (%)	Commentaires
<b>Anthracyclines</b>		
Doxorubicine	3-26	Dose cumulative totale (DCT) conseillée = 550 mg/m <sup>2</sup> (50 % patients présentent une diminution de 30 % de la FEVL)
Épirubicine	1-3,5	DCT conseillée = 900 mg/m <sup>2</sup>
Idarubicine	5-18	DCT conseillée = 93 mg/m <sup>2</sup>
Mitoxantrone	7,1-13,5	DCT conseillée = 160 mg/m <sup>2</sup>
<b>Alkylants</b>		
Cyclophosphamide [11]	7-28	À des doses > 150 mg/kg
Ifosfamide	17	
<b>Poisons du fuseau</b>		
Docétaxel	2,3-8	En association avec les anthracyclines
Paclitaxel	5	Rôle prépondérant du crémosphore dans la survenue de la toxicité
<b>Anticorps monoclonaux</b>		
Bévacizumab	1,7-3	L'IC est une complication d'une HTA non contrôlée
Trastuzumab	2-28	IC majorée par une association ou lors d'un traitement antérieur aux anthracyclines
Dasatinib	2-4	
Imatinib		
Sunitinib	2,7-15	
Lapatinib	0,2	Toxicité majorée par administration antérieure d'anthracyclines ou de trastuzumab

**TABLEAU 1 :** Incidence estimée de l'insuffisance cardiaque (IC) associée à un traitement par chimiothérapies antitumorales.

diacque (IC) ou d'arythmies peut survenir des années après l'arrêt de l'exposition aux anthracyclines [2]. Une apparition tardive de cette toxicité concerne entre 1,6 et 5 % des patients exposés.

**>>> Mécanisme de survenue d'effet indésirable :** Le stress oxydatif induit par les anthracyclines est le mécanisme essentiel, secondaire à une production de radicaux libres oxygénés. La structure, de type quinone, peut subir une réduction et former un dérivé semi-quinone radicalaire. Ce dérivé peut à son tour subir une réduction ou revenir à la forme quinone produisant ainsi des radicaux superoxydes (O<sup>2-</sup>). Une deuxième voie de génération de radicaux libres par les anthracyclines fait intervenir la forma-

tion d'un complexe organométallique entre les anthracyclines et le fer. Au sein de la cellule, les anthracyclines stimulent la libération de l'ion ferrique Fe<sup>3+</sup> à partir de la transferrine et de la ferritine pour former un complexe très stable : Fe<sup>3+</sup> – (anthracycline) 3. Ce complexe peut subir un cycle interne d'oxydoréduction puis aboutir à la formation de radicaux O<sup>2-</sup> [3-6]. Cette voie de production de radicaux libres serait, en partie, à l'origine des atteintes irréversibles observées au niveau des cardiomyocytes [7]. Les recommandations prévoient que la dose cumulée ne doit pas dépasser 600 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine et 900 mg/m<sup>2</sup> pour son isomère l'épirubicine. Les données cliniques indiquent un risque de cardiotoxicité moindre avec des perfusions

continues par rapport à des injections en bolus ; mais dans la pratique, cette stratégie ne permet pas de réduire totalement la cardiotoxicité [8].

**>>> Recommandations de prise en charge thérapeutique :** De nouvelles formes galéniques ont été développées comme la doxorubicine liposomale et des chélateurs comme le dexrazoxane pour tenter d'atténuer la cardiotoxicité des anthracyclines. L'épirubicine et l'idarubicine à dose équivalente seraient moins cardiotoxiques que la doxorubicine, mais les données restent controversées [9]. Le dexrazoxane se lie au fer intracellulaire et permet la dissociation du complexe Fe<sup>3+</sup> – (anthracycline) 3 dont l'objectif est de prévenir la formation de radicaux libres. Dans un essai randomisé en double aveugle de phase 3 [10], 15 % des patients avaient des effets indésirables cardiaques sous dexrazoxane contre 31 % dans le groupe placebo (p < 0,001). La protection demeure incomplète, et le recul nécessaire pour confirmer l'effet protecteur du dexrazoxane à long terme reste limité. Plusieurs études ont démontré le bénéfice cardioprotecteur de cet agent mais, paradoxalement, le mécanisme d'action expliquerait que le dexrazoxane puisse réduire l'efficacité antitumorale des anthracyclines et augmenter ainsi le risque de rechute tumorale. De plus, il a été mis en évidence, d'abord chez les enfants puis chez l'adulte, une augmentation du risque de cancers secondaires, en particulier des cas de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique suite à une exposition au dexrazoxane, et ce sans preuve évidente d'efficacité clinique conduisant à une restriction drastique d'utilisation du dexrazoxane. Certains facteurs de risque pour le développement d'une cardiotoxicité lors d'un traitement par anthracycline ont été identifiés : les sujets âgés, le genre féminin, l'association avec un agent alkylant, le trastuzumab ou un taxane et enfin le traitement par irradiation médiastinale sont à surveiller

particulièrement. Les enfants semblent plus sensibles à cette cardiotoxicité [11].

## 2. Agents alkylants

**>>> Type d'effets indésirables :** Bien que le cyclophosphamide soit largement utilisé et généralement plutôt bien toléré aux doses faibles, il peut cependant provoquer une cardiotoxicité qui se manifeste par la survenue d'une insuffisance cardiaque, aux doses élevées (> 60 mg/kg/jour). L'ifosfamide est également associé à une dysfonction ventriculaire gauche sévère et à la survenue d'arythmies [11].

**>>> Mécanisme de survenue d'effet indésirable :** Les mécanismes à l'origine de ces complications ne sont pas entièrement élucidés, mais l'inactivation du cycle d'oxydoréduction du glutathion a été proposée, ainsi qu'une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés via l'oxazophosphorine [12]. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque aiguë est souvent associée à un épanchement péricardique. On note enfin des nécroses hémorragiques du myocarde, des œdèmes interstitiels et des dépôts de fibrine qui sont liés à la survenue de blessures endothéliales et de thrombus microvasculaires qui, à leur tour, pourraient favoriser la survenue d'une insuffisance cardiaque [12-15].

## 3. Taxanes

**>>> Type d'effets indésirables :** Les taxanes peuvent être associés à une dysfonction ventriculaire gauche, ainsi qu'à l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque sévère survenant généralement dans les 48 h suivant le début de l'exposition. De plus, les taxanes potentialisent la cardiotoxicité des anthracyclines, en augmentant les concentrations plasmatiques de doxorubicine. La coadministration favoriserait également le métabolisme cardiaque de la doxorubicine en doxorubicinol, augmentant par là même l'incidence des

complications cardiaques [5]. Par conséquent, il est recommandé – lors de l'administration combinée d'anthracycline et de taxane – d'observer un délai d'au moins 60 minutes entre les deux perfusions.

**>>> Mécanisme de survenue d'effet indésirable :** L'agent solubilisant du paclitaxel serait susceptible de déclencher une décharge d'histamine dans les cellules myocardiques, évoquant un rôle de ce composé dans la toxicité cardiaque du paclitaxel. Ces mécanismes pourraient expliquer que des administrations prolongées sont associées à une moindre toxicité cardiaque que des administrations courtes, en particulier en association avec les anthracyclines [16].

## 4. Anticorps monoclonaux

**>>> Type d'effets indésirables :** le trastuzumab est la seule chimiothérapie susceptible d'améliorer la survie des cancers du sein métastasés portant la mutation HER2 [17]. Son utilisation peut être associée à la survenue d'une cardiotoxicité de type 2. Son action est particulièrement délétère lorsqu'elle est associée à une cure d'anthracyclines : dans ces cas, le taux d'atteintes myocardiques peut s'élever à près de 30 % [18]. Cette cardiotoxicité, estimée suite aux études de phase 3, n'est que de 13 % lorsque le trastuzumab est associé au paclitaxel et de 2 % à 8 % lorsqu'il est utilisé seul [19]. Les cardiomyopathies dilatées secondaires au trastuzumab sont souvent réversibles à l'arrêt de l'exposition. Ce risque de cardiotoxicité est cependant jugé acceptable au vu de l'amélioration de la survie globale des patientes. Cependant, il est recommandé de réaliser une étude au cas par cas lors du choix thérapeutique, en portant une attention particulière aux antécédents personnels de cardiomyopathie et de facteurs de risque cardiovasculaire, notamment d'HTA.

**>>> Mécanisme de survenue d'effets indésirables :** le mécanisme patholo-

gique de la toxicité cardiaque du trastuzumab semble être lié à l'inhibition du signal cellulaire induit par la stimulation de HER2 dans les cardiomyocytes. La protéine HER2 est importante pour la cardiogenèse embryonnaire et la pathogenèse des hypertrophies cardiaques. Cette protéine est responsable de l'activation de facteurs de transcription AP-1 (liés à la pathogenèse de l'hypertrophie cardiaque) et nucléaires kappa B (responsables de la réponse cellulaire au stress). Elle semble également être nécessaire pour la réparation des dommages oxydatifs causés par les anthracyclines, et son inactivation accroît la vulnérabilité cardiaque. HER2 influe également sur l'homéostasie du calcium des cardiomyocytes. Les atteintes cardiaques liées au trastuzumab ne sont pas associées à une modification de la morphologie des cardiomyocytes [20]. Quant au mécanisme de survenue d'une IC avec le bévacizumab, c'est une complication attendue d'une hypertension artérielle sévère non contrôlée [21].

## 5. Inhibiteurs de tyrosine kinase

**>>> Lapatinib :** C est inhibiteur TK EGFR entraînent chez 1,6 % des patients une diminution de la FEVG de plus de 20 % et chez 0,2 % des patients une insuffisance cardiaque symptomatique [22]. L'incidence des complications cardiaques est augmentée lors de précédentes administrations d'anthracyclines ou de trastuzumab. La survenue d'insuffisance cardiaque sous lapatinib est liée aux mêmes mécanismes que ceux engendrés par la toxicité du trastuzumab. Cependant, le lapatinib serait associé à un moindre risque d'IC que le trastuzumab.

**>>> Imatinib :** L'inhibition de c-ABL après une exposition à l'imatinib activerait des voies de réponse au stress et d'apoptose [23]. Bien que la dysfonction ventriculaire gauche induite par le mésylate d'imatinib soit réversible dans la plupart des cas après l'arrêt du

traitement, certains cas d'insuffisance cardiaque persistante et irréversible ont également été rapportés [24].

>>> **Dasatinib**: L'incidence de l'IC lors d'un traitement par dasatinib oscille entre 2 % et 4 % [19, 25].

>>> **Sunitinib**: L'incidence d'une IC symptomatique lors d'un traitement par sunitinib varie de 2,7 à 15 % des cas, cette complication survenant relativement précocement [26, 27]. Les patients jugés à risques et devant bénéficier d'une surveillance particulière sont ceux ayant des antécédents de maladies coronaires, de dysfonction ventriculaire gauche et/ou une exposition antérieure aux anthracyclines [28]. Le mécanisme physiopathologique passerait par un effet sur les mitochondries en activant la caspase-9, un initiateur de la voie mitochondriale apoptotique. La dysfonction ventriculaire gauche ne régresse pas toujours après l'arrêt du sunitinib malgré un traitement approprié de l'insuffisance cardiaque [26].

## 6. Diagnostic et monitoring d'une insuffisance cardiaque chimio-induite

La prévention et la prise en charge de ces complications repose sur l'identification des patients à risque, le *monitoring* de la fonction ventriculaire, des actions de prévention et, en dernier lieu, le traitement pharmacologique de ces complications.

Une évaluation de la fonction cardiaque comprenant un électrocardiogramme et une échocardiographie sont nécessaires avant la mise en place de la chimiothérapie. Afin d'améliorer le dépistage, la prise en charge des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse peut être optimisée en réalisant une évaluation initiale des autres facteurs de risques de complications cardiaques, afin de renforcer le suivi des patients identifiés à risque élevé. Les facteurs de risques identifiés sont: l'âge avancé, la

présence de maladies cardiovasculaires antérieures, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, hypercholestérolémie, diabète de type 2, sédentarité, surpoids...), un traitement antérieur ou concomitant par anthracyclines et/ou une irradiation médiastinale et la présence d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, l'orientation vers un centre spécialisé pourvu des doubles compétences (oncologie et cardiologie) est recommandée. Les comorbidités dont l'insuffisance rénale, l'anémie, l'état nutritionnel, la présence d'une maladie pulmonaire obstructive chronique et les troubles cognitifs sont beaucoup plus fréquentes chez les personnes âgées atteintes d'un cancer, chez lesquelles la cardiotoxicité est moins bien tolérée. Enfin, la toxicité cardiaque de la chimiothérapie avec anthracyclines, agents alkylants, antimétabolites et le trastuzumab, augmente avec l'âge. En conséquence, le dépistage des personnes âgées avec un risque accru avant l'initiation du traitement est utile pour prévenir des complications invalidantes lors du suivi. Le suivi optimal des patients recevant un traitement cytotoxique et/ou ciblé exige une évaluation séquentielle de la FEVG, soit par échocardiographie, soit par angiographie isotopique.

La technique diagnostique la plus sensible et la plus spécifique est la biopsie myocardique. Cependant, se pose le problème du caractère invasif de la procédure limitant par conséquent son utilisation. Les *multigated acquisition scan* (MUGA scans) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont des techniques non invasives, constituant une option attrayante pour le suivi clinique de routine, mais ces examens ne dépistent essentiellement que les diminutions importantes de la FEVG, et sont insensibles pour la détection d'une toxicité précoce. L'échocardiographie, quant à elle, permet une identification à la fois d'une dysfonction systolique et diastolique, notamment grâce à l'étude du *strain*, ainsi qu'une atteinte précoce

valvulaire ou péricardique [29]. Toutes les stratégies d'imageries peuvent être utilisées. La règle pratique à respecter est de conserver tout au long de la surveillance la même technique pour éviter de dépister à tort des anomalies inexistantes (faux positifs induits par le changement d'une technique).

Quant à la surveillance biologique, elle permet, en cas de mise en évidence, d'une élévation persistante de la troponine US, de détecter précocement une atteinte myocardique, alors que la surveillance des peptides natriurétiques de type B est moins sensible.

## 7. Traitement des insuffisances cardiaques chimio-induites

Les cardiopathies induites par les anthracyclines ont pendant longtemps été considérées comme réfractaire aux traitements conventionnels. Récemment, 201 patients atteints d'une dysfonction ventriculaire gauche aux anthracyclines (FEVG < 45 %) ont été inclus dans l'étude prospective du groupe de Cardinale [30], dans laquelle une dose progressive d'énalapril (2,5 à 20 mg par jour) et si possible de carvedilol (3,125 à 2,5 mg deux fois par jour) a été administrée après la détection d'une dysfonction ventriculaire gauche. Les contrôles périodiques de la FEVG au cours des 36 mois de suivi ont montré une récupération complète (42 %) ou partielle (13 %) de la fonction ventriculaire gauche chez plus de la moitié des patients. Avec ces résultats, les auteurs ont conclu qu'une dysfonction ventriculaire gauche anthracycline induite peut être reversée par l'initiation précoce d'un traitement. Le principal facteur prédictif de récupération de la fonction systolique est le temps entre la fin de la chimiothérapie et l'initiation du traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ± bêtabloquants.

**Ainsi, la cardio-oncologie** devrait devenir dans les prochaines années, une nouvelle spécialité de notre discipline.

## Bibliographie

1. WOUTERS KA *et al.* Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol*, 2005;131:561-578.
2. PAI VB, NAHATA MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*, 2000;22:263-302.
3. DELEMASURE S *et al.* [Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins from basic concepts to clinical data]. *Ann Cardiol Angeiol*, (Paris) 2006;55:104-112.
4. YEN HC *et al.* The protective role of manganese superoxide dismutase against adriamycin-induced acute cardiac toxicity in transgenic mice. *J Clin Invest*, 1996; 98:1253-1260.
5. MINOTTI G *et al.* Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*, 2004;56:185-229.
6. SARVAZYAN N. Visualization of doxorubicin-induced oxidative stress in isolated cardiac myocytes. *Am J Physiol*, 1996;271:H2079-H2085.
7. CHEN B *et al.* Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*, 2007;7:114-121.
8. SMITH LA *et al.* Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*, 2010;10:337.
9. SCHIMMEL KJ *et al.* Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*, 2004;30:181-191.
10. SPEYER JL *et al.* Protective effect of the bis-piperazine-dione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 1988;319:745-752.
11. MONSUEZ JJ *et al.* Cardiac side effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*, 2010;144:3-15.
12. GOTTDIENER JS *et al.* Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*, 1981;141:758-763.
13. GOLDBERG MA *et al.* Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*, 1986;68:1114-1118.
14. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail*, 2002;4: 235-242.
15. MORANDI P *et al.* Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 2005;35:323-334.
16. FERRERO JM *et al.* Cardiac tolerance of the combination paclitaxel-anthracyclines in the context of the management of cancer of the breast. *Bull Cancer*, 2003;90:219-226.
17. PRITCHARD KI *et al.* HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 2006;354:2103-2211.
18. SAWYER DB *et al.* Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Circulation*, 2002;105:1551-1554.
19. YEH ET, BICKFORD CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53:2231-2247.
20. SENKUS E, JASSEM J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*, 2011;37:300-311.
21. CHEN MH *et al.* Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*, 2008;118:84-95.
22. PEREZ EA *et al.* Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*, 2008;83:679-686.
23. KERKELA R *et al.* Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*, 2006;12:908-916.
24. STREBHARDT K, ULLRICH A. Another look at imatinib mesylate. *N Engl J Med*, 2006;355:2481-2482.
25. ORPHANOS GS, IOANNIDIS GN, ARDAVANIS AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*, 2009;48:964-970.
26. KHAKOO AY *et al.* Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*, 2008;112:2500-2508.
27. TELLI ML *et al.* Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol*, 2008;19:1613-1618.
28. CHU TF *et al.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007;370:2011-2019.
29. GANZ WI *et al.* Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996; 53: 461-470.

# Insuffisance cardiaque chronique : changeons de PARADIGMe

D'après les communications des Prs T. Damy (Paris) et A. Cohen-Solal (Paris).

**D**epuis plus d'un quart de siècle et les résultats positifs de l'énalapril au cours des essais CONSENSUS et SOLVD, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent le socle du traitement de l'ICFEA. Tous les progrès pharmacologiques provenaient de l'addition de traitement supplémentaire et non d'essais de substitution.

Les résultats positifs de l'essai PARADIGM-HF [1], arrêté prématurément pour efficacité supérieure du LCZ696, un inhibiteur de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARNI en anglais) par rapport aux IEC au cours d'une analyse intermédiaire sur le critère primaire de l'étude, associant mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, devraient conduire à une profonde évolution du traitement de l'ICFEA, l'action sur les peptides natriurétiques endogènes s'associant à l'inhibition des

systèmes neurohormonaux vasoconstricteurs, système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et système nerveux sympathique.

>>> **Mécanisme d'action du LCZ696** : il s'agit d'un nouvel agent thérapeutique possédant une double action (**fig. 6**) :

• D'une part, il comprend le sacubitril, un inhibiteur sélectif de la néprilysine, l'endopeptidase neutre, enzyme qui

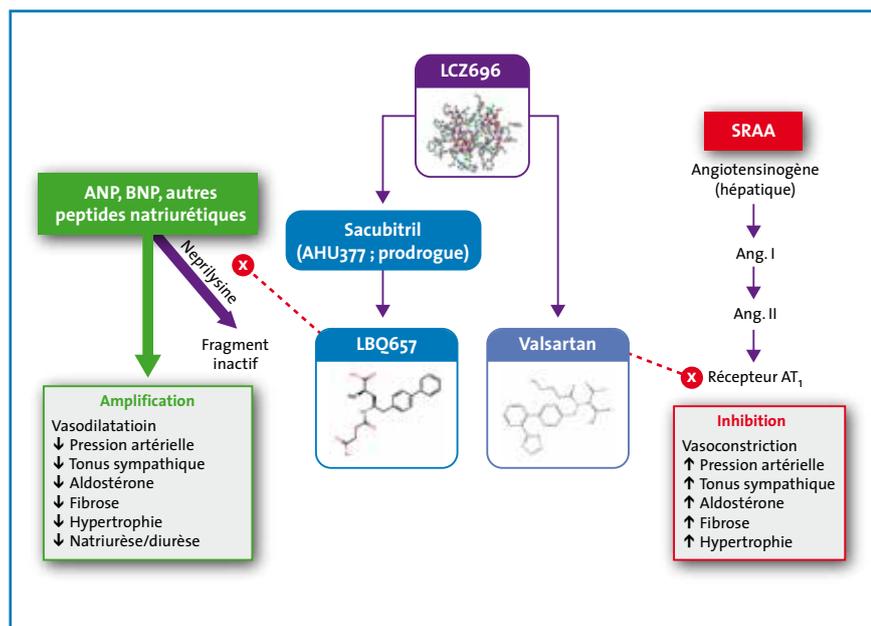


FIG. 6 : Mécanismes d'actions du LCZ696.

dégrade les peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP) permettant ainsi une augmentation des taux endogènes de ces hormones vasodilatatrices (par un effet médié par la voie du GMP cyclique), natriurétiques, antifibrotiques et anti-prolifératives, réduisant l'hypertrophie ventriculaire et qui de plus n'agit pas, à la différence de l'omapatrilat, sur l'aminopeptidase P ;

• D'autre part, il renferme un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine 2, le valsartan, ce qui permet de diminuer le risque d'effets secondaires par rapport à l'omapatrilat qui agissait comme un IEC. Ainsi, à la différence de l'omapatrilat, autre molécule hybride (qui dans l'essai OVERTURE diminuait de manière non significative (-6 %) le nombre de décès par rapport à l'énalapril) dont l'administration en monoprise a pu diminuer l'effet inhibiteur de la néprilysine et dont le développement a été interrompu en raison du risque d'angioedème lié à l'inhibition de trois enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine (l'enzyme de conversion, la néprilysine et l'aminopepti-

tase P), le LCZ696 qui n'agit que sur une de ces enzymes, la néprilysine, n'augmente pas le risque d'angioedème.

L'association d'un inhibiteur du SRAA aux inhibiteurs de la néprilysine est nécessaire du fait de l'augmentation de l'angiotensine 1 et 2 ainsi que de l'endothéline qu'ils génèrent et qui induirait, en cas d'utilisation isolée, un effet vasoconstricteur.

>>> **L'essai PARADIGM-HF** est le plus grand essai sur le plan numérique réalisé dans l'ICFEA. Pour être inclus, les patients devaient être stables en stade II à IV de la NYHA malgré un traitement par IEC (ou ARA2) et bêtabloquants, présenter une FE ventriculaire gauche  $\leq 35$  % et un taux de BNP  $\geq 100$  pg/mL en cas d'hospitalisation pour décompensation dans les 12 mois précédents ou un BNP  $\geq 150$  pg/mL dans les autres cas, avec une PAS  $\geq 95$  mmHg, un DFG  $\geq 30$  mL/min et une kaliémie  $< 5,4$  mmol/L. Le protocole comportait d'abord une période de traitement en simple aveugle par successivement 10 mg  $\times$  2/j d'énalapril pendant 15 jours,

puis 100 mg  $\times$  2/j de LCZ696 pendant 1 à 2 semaines et 200 mg  $\times$  2/j de LCZ696 pendant 2 à 4 semaines pour s'assurer de la tolérance de ces deux produits, justifiée par la crainte, du fait des souvenirs laissés par l'omapatrilat, des angioedèmes. À l'issue de cette période où 1 138 patients (10,8 %) ont arrêté l'étude pour des effets secondaires, dominés par la toux, l'hyperkaliémie, l'altération de la fonction rénale et l'hypotension – ces derniers étant plus fréquents sous énalapril que sous LCZ696 qui était cependant avantagé par l'ordre de passage – 8 442 patients ont été randomisés pour être traités en double aveugle, soit par énalapril 10 mg  $\times$  2/j, soit par LCZ696 200 mg  $\times$  2/j. Les caractéristiques des patients sont proches de celles des patients présentant une ICFEA dans le monde réel, en dehors de l'âge plus jeune (64 ans en moyenne), d'une prédominance masculine (les femmes représentant seulement 21 % des patients) et de l'origine ethnique (avec uniquement 5 % de sujets noirs). 71 % des patients étaient en classe NYHA II et 24 % en classe III, avec une PAS en moyenne de 122 mmHg, une fréquence cardiaque de 72 bpm, une FE de 29,5 %, un BNP de 253 et un NT-proBNP de 1 610 pg/mL. 71 % des patients avaient un antécédent d'HTA, 34,5 % un diabète et 43 % un antécédent d'infarctus, leur traitement étant optimal : 80 % étaient sous diurétiques, 93 % sous bêtabloquants et 55 % sous antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM). À l'issue d'un suivi moyen de 27 mois, les doses moyennes de traitement étaient de 375 mg/j pour le LCZ696 et de 18,9 mg/j pour l'énalapril.

Les résultats sont sans appel, le LCZ696 diminue de 20 % par rapport à l'énalapril le critère primaire (RR : 0,80 ; IC 95 % : 0,73-0,87 ;  $p = 0,0000002$ ) (fig. 7), du fait d'une réduction de ses deux composants : 20 % pour les décès cardiovasculaires (RR : 0,80 ; IC 95 % : 0,71-0,89 ;  $p < 0,001$ ) (fig. 8) et 21 % pour la première hospitalisation pour insuffisance

cardiaque (RR: 0,79; IC 95 % : 0,71-0,89;  $p < 0,001$ ) (fig. 9).

Parmi les critères secondaires, le LCZ696 diminue de 16 % la mortalité totale (RR: 0,84; IC 95 % : 0,76-0,93;  $p < 0,001$ ) (fig. 10) et améliore le score de qualité de vie du KCCQ, alors qu'il ne diminue ni l'incidence des nouveaux cas de fibrillation atriale ni le déclin de la fonction rénale. Quant à l'analyse en sous-groupes, elle démontre l'homogénéité de l'effet bénéfique du LCZ696, qui est cependant plus marquée en stade II qu'en stade III de la NYHA ainsi que chez les patients non diabétiques et qui est équivalent, que les patients soient traités ou non par ARM. Malgré une diminu-

tion plus importante de 3,2 mmHg de la PAS sous LCZ696 par rapport à l'énalapril, le bénéfice ne peut être relié à cette modeste baisse de la post-charge, comme le démontre une analyse multivariée tenant compte des différences tensionnelles entre les groupes.

Le LCZ696 est globalement bien toléré, seules les hypotensions symptomatiques sont plus fréquentes (14 vs 9,2 %;  $p < 0,001$ ) bien que conduisant exceptionnellement à un arrêt du produit alors que la toux, une élévation du taux de créatinine  $\geq 2,5$  mg/dL ou une hyperkaliémie  $\geq 6$  mmol/L se sont révélées significativement moins fréquents sous LCZ696 que sous énalapril. L'absence

d'effet délétère du LCZ696 sur la fonction rénale, malgré une baisse plus marquée de la PAS, suggère une amélioration de l'hémodynamique globale et donc rénale. Quant aux œdèmes, ils sont restés exceptionnels (0,2 vs 0,1 %;  $p = 0,19$ ), aucun ne compromettant la liberté des voies aériennes. Moins de patients du groupe LCZ696 ont dû arrêter l'étude pour effet secondaire (10,7 vs 12,3 %;  $p = 0,03$ ) ou altération de la fonction rénale (0,7 vs 1,4 %;  $p = 0,002$ ) que dans le groupe énalapril, le LCZ696 se révélant mieux toléré que l'énalapril.

Ainsi, alors que voici plus de 10 ans l'omapatrilat avait échoué *versus* le même IEC à démontrer un bénéfice

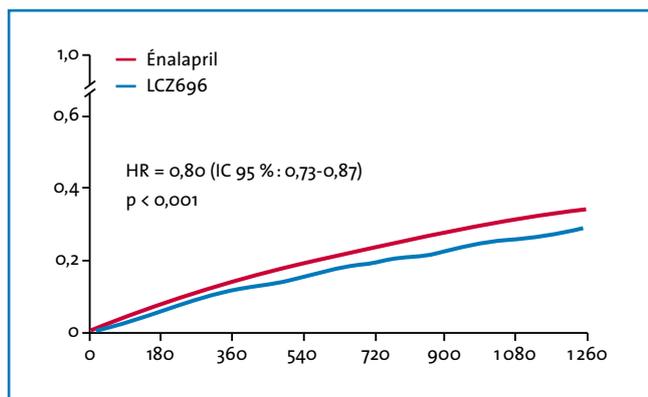


FIG. 7 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour le critère primaire, associant décès cardiovasculaires et premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sous LCZ696 et énalapril.

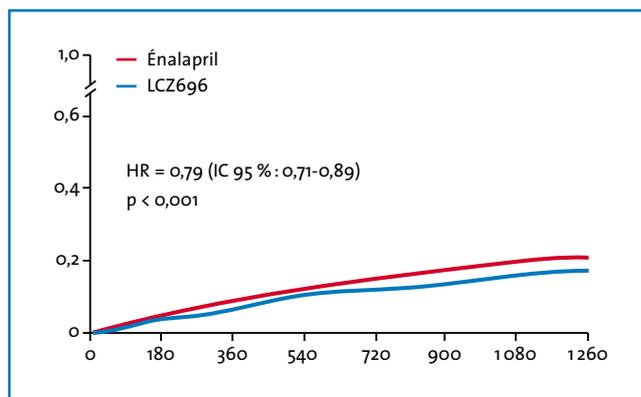


FIG. 9 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous LCZ696 et énalapril.

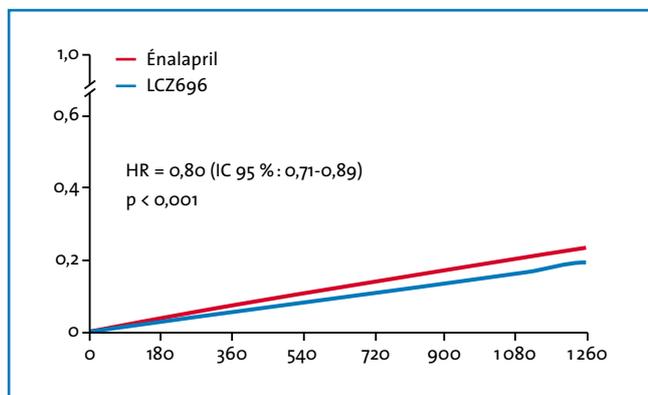


FIG. 8 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les décès cardiovasculaires sous LCZ696 et énalapril.

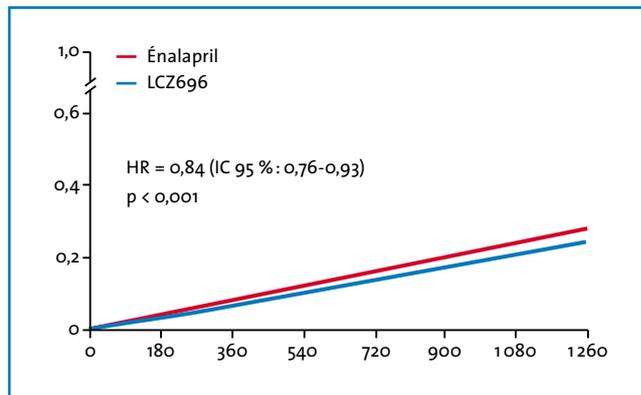


FIG. 10 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les décès toutes causes (critère secondaire), sous LCZ696 et énalapril.

significatif et provoquait des effets secondaires graves sous forme d'angio-œdèmes, notamment dans la population noire américaine, le LCZ696 s'est révélé plus efficace et mieux toléré que l'énalapril. En comparaison à l'IEC de référence à pleine dose qui diminue déjà de 16 % la mortalité, le LCZ696 a diminué de 20 % la mortalité cardiovasculaire dans une population particulièrement bien traitée, puisque 93 % des patients étaient sous bêtabloquants et 55 % sous ARM.

Une réflexion doit maintenant débiter avec des experts professionnels de santé, des patients et des économistes pour déterminer la place du LCZ696. Doit-il être un traitement de 3<sup>e</sup> ligne réservé aux patients demeurant symptomatiques sous l'association IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance), bêtabloquants, ARM et diurétiques, présentant une fraction d'éjection  $\leq 35$  % et un BNP  $> 150$  pg/mL, calquant les indications de manière factuelle sur le protocole de l'étude PARADIGM-HF, en remplacement alors des IEC ou des

ARA2? Doit-il, au contraire, être prescrit en première intention, en alternative aux IEC, chez tout patient présentant une ICFEA? Entre simple évolution du traitement et révolution thérapeutique, les experts devront trancher.

Le LCZ696 possède un rapport bénéfice/risque nettement favorable et un rapport coût/efficacité qui, du fait de la prévention des hospitalisations itératives pour IC, premier poste de dépense au cours de cette maladie, devrait l'être également. Il est probable que cette molécule s'impose dans l'avenir comme la nouvelle pierre angulaire du traitement de l'ICFEA, conduisant alors à un véritable changement de paradigme. Cependant, le LCZ696 doit être prescrit à la pleine dose de  $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$  qui, seule, assure un blocage optimal de la néprilysine, ce qui du fait de son effet hypotenseur ne pourra pas être le cas chez tous les patients.

Dans la pratique quotidienne, s'il est utilisé en remplacement des IEC ou des

ARA2, il serait débuté à  $100 \text{ mg} \times 2/\text{j}$  le lendemain de la dernière prise du précédent bloqueur du SRA puis augmenté au bout d'une semaine à  $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$  en l'absence d'hypotension. En revanche, s'il est donné en première intention, un schéma d'administration plus progressif devrait être proposé avec un dosage à 50 mg. Quant à la surveillance des peptides natriurétiques sous ce traitement, elle devra reposer sur la mesure des taux de NT-proBNP et non de ceux du BNP qui sont élevés initialement par la prise du produit, ne reflétant plus alors l'état hémodynamique du patient.

La marche en avant du traitement de l'ICFEA se poursuit donc. Souhaitons qu'il en soit de même dans les années à venir pour l'ICFEP.

#### Bibliographie

1. McMURRAY JJV, PACKER M, AKSHAY S *et al.* Angiotensin-Nepilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *NEJM*, 2014; 10.1056/NEJMoa1409077

## Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : des espoirs

D'après les communications des Prs G. Jondeau (Paris), F. Bauer (Rouen) et E. Donal (Rennes).

**L'**insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP), à l'origine de près de 50 % des hospitalisations pour décompensation cardiaque et dont l'incidence ne cesse de croître avec le vieillissement de nos populations, pose encore de nombreux problèmes nosologiques, physiopathologiques, diagnostiques et surtout thérapeutiques. L'année 2014 aura été marquée par la publication de l'étude TOPCAT (*Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with Aldosterone Antagonist Trial*) qui

est le quatrième essai négatif des médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'ICFEP [1]. Néanmoins, les progrès concernant la physiopathologie de ce syndrome complexe se poursuivent grâce notamment au registre KAREN (étude KARolinska RENnes) [2].

### 1. Progrès nosologiques

Les critères d'inclusion dans le registre KAREN, basés en partie sur l'utilisation des taux des peptides natri-

urétiques qui ne devaient pas être bas (BNP  $> 100$  ng/L ou NT-proBNP  $> 300$  ng/L), ainsi que l'analyse en sous-groupes de l'essai TOPCAT où un bénéfice de la spironolactone n'était retrouvé que dans le sous-groupe de patients ayant un BNP  $\geq 100$  pg/mL ou NT-proBNP  $\geq 360$  pg/mL, démontrent que ce critère doit être ajouté aux quatre conditions édictées par les dernières recommandations de l'ESC en 2012. Ainsi, dans l'avenir, en plus de l'existence de symptômes et de signes cliniques typiques d'insuffisance

cardiaque, d'une fraction d'éjection  $\geq 50\%$  et d'un ventricule gauche non dilaté, de l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche et/ou d'une dilatation de l'oreillette gauche ( $> 34 \text{ mL/m}^2$ ) et/ou de la présence de signes échographiques de dysfonction diastolique (onde  $e' < 9 \text{ cm/s}$  et/ou  $E/e' > 15$ ), il faudra exiger pour porter le diagnostic d'ICFEP des taux de peptides natriurétiques de type B  $\geq 100 \text{ pg/mL}$  pour le BNP ou  $300 \text{ pg/mL}$  pour le NT-proBNP. Cela permettra d'éliminer des futures études les patients hospitalisés pour dyspnée aiguë qui ont une fraction d'éjection conservée mais dont la dyspnée est d'origine broncho-pulmonaire, ainsi que les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche mais qui ne sont pas insuffisants cardiaques.

## 2. Progrès physiopathologiques

Le registre KAREN, conduit en partie à Rennes dont l'équipe est à l'origine du développement de la stimulation multisite au cours de l'ICFEA, a inclus 539 patients atteints d'ICFEP et a révélé qu'un asynchronisme électrique, soit auriculoventriculaire, soit interventriculaire, ne jouait pas un rôle déterminant dans la physiopathologie de ce syndrome. En effet, un espace PR  $> 200 \text{ ms}$  n'est retrouvé que chez 11 % des patients et un bloc de branche gauche uniquement chez 3,5 % [2]. En revanche, une altération de la composante longitudinale de la fonction systolique ventriculaire gauche est fréquemment associée à l'ICFEP, et un *strain* longitudinal global du ventricule gauche  $< -16\%$  était retrouvé chez 67 % des patients. Quant aux critères échocardiographiques exigés par l'ESC, ils sont retrouvés chez 39 % pour l'hypertrophie ventriculaire gauche, 85 % pour une onde  $e' < 11 \text{ cm/s}$  et 28 % pour un rapport  $E/e' > 15$ , alors que ces données échocardiographiques étaient enregistrées 4 à 8 semaines après une hospitalisation

pour insuffisance cardiaque aiguë. De plus, une altération de la composante longitudinale de la fonction systolique ventriculaire droite, marquée par un TAPS ou un *strain* longitudinal global du ventricule droit altéré, n'est pas rare chez les patients présentant une ICFEP. L'étude de la valeur pronostique des modifications structurelles et fonctionnelles échocardiographiques au cours de l'étude TOPCAT [3] démontre la valeur de trois paramètres : l'épaisseur pariétale et la masse ventriculaire gauche ainsi que le rapport  $E/e'$ , l'association d'une masse augmentée et d'une diminution du rapport  $E/e'$  ayant un important impact pronostique, ce qui pourrait permettre pour les futures études une sélection plus précise des patients à haut risque.

L'importance de la cardiopathie amyloïde dans la genèse de l'ICFEP a été démontrée par une étude autopsique de 103 patients porteurs en *pre-mortem* de ce syndrome et ne présentant pas de signes cliniques d'amylose comparés à 131 sujets contrôlés [4]. La présence d'importants dépôts d'amylose à la transthyrétine dans le tissu interstitiel myocardique a ainsi été retrouvée chez 5 % des patients atteints d'ICFEP (80 % d'hommes), alors que des dépôts interstitiels plus modérés ou siégeant dans les parois vasculaires coronaires, ont été mis en évidence chez 12 % des sujets présentant une ICFEP, fréquence beaucoup plus élevée que celle rapportée dans le groupe témoin (RR : 3,8 ; IC 95 % : 1,5-11,3 ;  $p = 0,03$ ). Cette présence de dépôts amyloïdes, associés à l'âge lors du décès et au sexe masculin, justement appelée autrefois amylose sénile, correspond aux dépôts de molécules de transthyrétine non mutée, dite sauvage.

Les moyens actuels de diagnostic de ces dépôts, résonance magnéto-nucléaire et scintigraphie aux diphosphonates qui fixe préférentiellement ce type d'amylose, devraient permettre d'en apprécier

la réelle fréquence au cours de l'ICFEP, des traitements spécifiques étant en cours d'investigation (tafamidis).

## 3. Progrès thérapeutiques

Une analyse approfondie de l'étude TOPCAT [1] laisse entrevoir un bénéfice possible de la spironolactone dans l'ICFEP, bien qu'aucune conclusion ne soit possible en l'absence de bénéfice démontré sur le critère primaire (décès cardiovasculaires, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour insuffisance cardiaque). En effet, une analyse post hoc démontre l'impact majeur sur les résultats de la région d'inclusion, aucun bénéfice n'étant retrouvé pour les 1 678 patients inclus en Russie ou en Géorgie chez qui le nombre d'événements du critère primaire était extraordinairement bas (9,3 % sous spironolactone vs 8,4 % dans le groupe placebo après 3,3 ans de suivi), alors qu'une diminution du critère primaire était retrouvée chez les 1 767 patients inclus sur le continent américain où les taux d'événements étaient plus proches de ceux retrouvés dans les registres consacrés à l'ICFEP (27,3 % sous spironolactone et 31,8 % sous placebo). Peu de patients en Russie et en Géorgie ayant été inclus en tenant compte des valeurs des peptides natriurétiques, il est possible qu'au cours de l'hospitalisation index ayant servi comme critère d'inclusion l'épisode dyspnéique aiguë n'était pas secondaire à une ICFEP.

De plus, le critère secondaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, est significativement diminué pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude : 12 % des patients sous spironolactone et 14,2 % des sujets sous placebo, soit une réduction de 17 % (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,69-0,99 ;  $p = 0,04$ ). Ainsi, associés aux diurétiques de l'anse nécessaires au contrôle de la congestion, les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes sont probablement

utiles dans l'ICFEP et participeront au contrôle tensionnel des hypertendus, à côté des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, à condition que la fonction rénale l'autorise (DFG  $\geq$  30 mL/min), et sous surveillance stricte de la kaliémie, comme au cours du traitement de l'ICFEA, une augmentation significative des hyperkaliémies ayant été reportée dans TOPCAT.

Ainsi, grâce tout à la fois à l'utilisation d'un cadre nosologique précis incluant dans le diagnostic les peptides natriurétiques et d'une meilleure compréhension des processus physio-

pathologiques en cours, aboutissant à un démembrement étiologique de ce syndrome complexe en séparant notamment les cardiopathies hypertensives et les cardiomyopathies restrictives amyloïdes, on devrait dans les années à venir aboutir à un traitement plus efficace de l'ICFEP où les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes auront probablement leur place. Les essais en cours, PARAGON avec le LCZ696 et SOCRATES avec le vericiguat (un stimulateur de la guanylate cyclase qui augmente la biodisponibilité du NO) nous éclaireront sur la pertinence de ces nouvelles voies thérapeutiques.

## Bibliographie

1. PITT B, PFEFFER MA, ASSMANN SF *et al.* Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2014;370:1383-1392.
2. DONAL E, LUND LH, OGER E *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction included in the Karolinska Rennes (KaRen) study. *Arch Cardiovasc Disease*, 2014;107:112-121.
3. SHAH AM, SHAH SJ, ANAND IS *et al.* Cardiac Structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2014;7:104-115.
4. MOHAMMED SF, MIRZOYEV SA, EDWARDS WD *et al.* Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*, 2014;2:113-122.

# Comment prévenir les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque ?

D'après les communications des Prs M. Galinier (Toulouse), R. Isnard (Paris) et P. Jourdain (Pontoise).

**L**es hospitalisations pour insuffisance cardiaque du fait du mauvais pronostic des décompensations cardiaques qui en sont à l'origine de leur fréquence élevée et de leur caractère itératif représentent un double défi médical et sociétal. Pour nous médecins, il convient de tout faire pour éviter les poussées d'insuffisance cardiaque aiguë dont la mortalité est devenue supérieure à celle de l'infarctus du myocarde. Pour la société, il faut diminuer la fréquence des hospitalisations pour IC dont le poids économique est élevé, représentant le premier poste de dépense dans cette maladie.

**>>> Après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, le pronostic vital est engagé** à court terme, le taux de décès entre J60 et J90 variant de 5 à 15 % selon les séries. Les données de Medicare aux États-Unis retrouvent un taux de décès à 30 jours de 11 %, stable ces 15 dernières années [6], identique

quel que soit le mécanisme de l'IC à fraction d'éjection altérée ou préservée [7]. Les données européennes sont similaires, avec en 2007 en Espagne une mortalité après une première hospitalisation pour IC de 12,1 % à 30 jours et de 28,8 % à 1 an [8]. Les décès sont alors essentiellement d'origine cardiaque, 40 % liés à la défaillance cardiaque et 30 % secondaires à une mort subite. Cependant, dans l'IC à fraction d'éjection préservée, la part des décès non cardiaques est plus importante. Le taux de décès à 1 an est plus élevé après une hospitalisation pour IC chronique décompensée qu'en cas d'hospitalisation pour IC *de novo*, respectivement de 27,7 et de 19,2 % dans un registre italien [9], et le nombre cumulatif d'hospitalisations précoces pour IC est un puissant facteur prédictif de mortalité [10].

**>>> Le risque de réhospitalisation est particulièrement élevé**, notamment aux deux phases extrêmes de la maladie,

après une première hospitalisation pour décompensation, en moyenne 40 % à 1 an [11-14] et juste avant le décès au stade d'IC avancé [15]. En France, en se basant sur les données extraites du PMSI en 2010, 55 % des patients hospitalisés pour IC aiguë étaient réhospitalisés la même année, 22 % pour IC aiguë et 33 % pour un autre motif. Dans le registre OFICA, dans les 6 mois suivant une hospitalisation pour IC, 34 % des patients étaient réhospitalisés pour IC aiguë et 16 % des patients décédaient [3]. En Europe, dans le registre *EuroHeart Failure Study*, le taux de réhospitalisation est de 24,2 % à 3 mois [16]. Aux États-Unis, l'IC est la principale cause de réhospitalisation à 30 jours avec un taux de 26,9 % (**fig. 11**), loin devant les pathologies broncho-pulmonaires et digestives [17], 40 à 50 % de ces réhospitalisations étant secondaires à une nouvelle insuffisance cardiaque aiguë [6]. Dans ce pays, les réhospitalisations non programmées dont le coût annuel

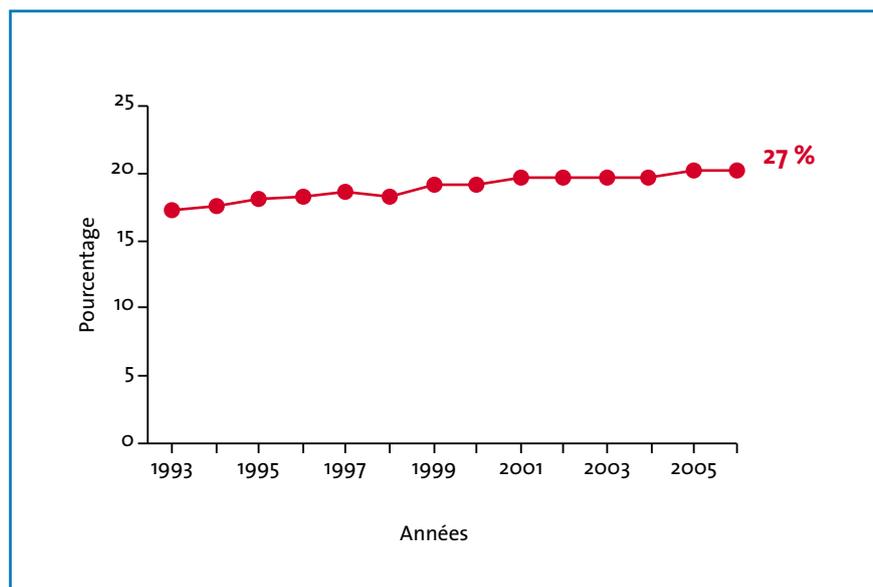


Fig. 11: Évolution du taux de réhospitalisation toutes causes à 30 jours après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aux États-Unis. Données Medicare.

est estimé à 17,4 billions de dollars, sont devenues une cause nationale et pourraient être désormais un marqueur de qualité, intervenant dans le remboursement des hôpitaux. Loin de diminuer avec les progrès thérapeutiques, ce taux de réhospitalisations précoces a tendance à croître dans le temps [6] et est identique quel que soit le mécanisme de l'IC à fraction d'éjection altérée ou préservée [7]. Il semble inversement proportionnel à la durée de l'hospitalisation, ce qui expliquerait son importance aux États-Unis où la durée moyenne est plus basse qu'en Europe [6]. Une enquête réalisée au Canada a démontré que, du fait de la saturation des services d'aval, 35 % des patients hospitalisés pour décompensation d'une IC quittaient directement les services d'urgence de porte sans hospitalisation en cardiologie ou en gériatrie, ce qui favoriserait les réhospitalisations précoces intéressant respectivement 20 et 60 % des patients à 1 mois et 1 an [18].

**>>> Les facteurs prédictifs de réhospitalisation** dans la période suivant la sortie sont l'augmentation du poids, les

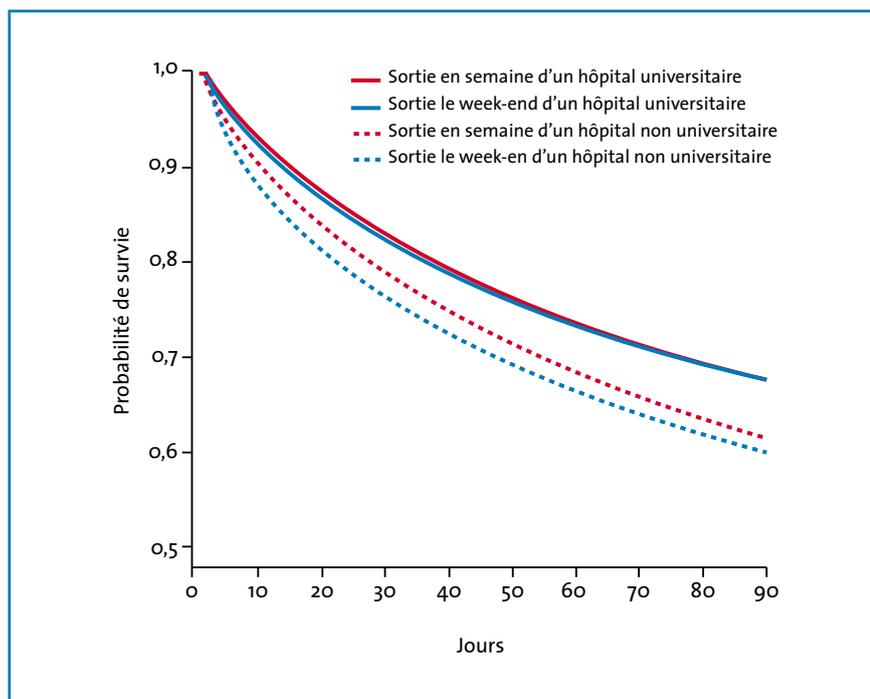
symptômes et les signes de congestion, l'altération de la fonction rénale et l'élévation des peptides natriurétiques [6]. Ces facteurs diffèrent de ceux associés au risque de décès, une pression artérielle basse étant le principal facteur prédictif du risque de mortalité alors que la prise de poids est le premier facteur associé au risque de réhospitalisation [19]. La fréquence cardiaque, mesurée 1 et 4 semaines après une hospitalisation, possède également une puissante valeur pronostique, chaque augmentation de 5 points de la fréquence cardiaque étant associée à une majoration de 12 % du risque de décès [20].

**>>> La principale raison des réhospitalisations** est donc la congestion qui précède de plusieurs jours, voire de plusieurs semaines, la survenue des signes cliniques. Ces patients, cliniquement non détectables, présentent des pressions de remplissage ventriculaire élevées qui contribuent à la progression de l'IC, d'une part en favorisant une ischémie du myocarde sous-endocardique et un remodelage ventriculaire gauche, source d'aggravation d'une insuffisance

mitrale fonctionnelle et, d'autre part, en activant les systèmes neuro-hormonaux ainsi que les médiateurs de l'inflammation et en altérant la fonction rénale du fait de l'élévation de la pression veineuse. De plus, chaque décompensation entraîne une souffrance viscérale, cardiaque, rénale et hépatique, à l'origine de la création d'un cercle vicieux auto-aggravant, comme le montre la valeur pronostique de l'élévation des biomarqueurs plasmatiques cardiaques (peptides antinatriurétiques et troponine), rénaux (cystatine C) et hépatiques (transaminases) pour le risque de décès à 180 jours [21].

Il existe donc un syndrome post-hospitalisation chez les patients insuffisants cardiaques, et la période immédiate suivant la sortie d'une hospitalisation pour IC aiguë constitue une phase de vulnérabilité. Des raisons spécifiquement liées à l'IC en sont probablement à l'origine. À côté du syndrome congestif souvent présent (24 % des patients sortant de l'hôpital avec des signes de rétention pulmonaire et/ou périphériques), rentrent en jeu la stimulation neuro-hormonale et l'altération fréquente de la fonction rénale. Mais il existe également des raisons non spécifiquement liées à l'IC et secondaires à l'hospitalisation: manque de sommeil, stress du séjour hospitalier et de la maladie, modifications diététiques et diminution de l'apport calorique, alitement et déconditionnement musculaire, perte des repères habituels source d'aggravation des troubles cognitifs, accidents iatrogènes et prescription éventuelle de sédatifs ou d'hypnotiques [22, 23].

**>>> Des mesures préventives pour éviter les réhospitalisations** doivent être développées. En effet, l'hospitalisation peut représenter une opportunité d'améliorer la situation du patient insuffisant cardiaque à condition de préparer la sortie, de veiller à la qualité de la transition hôpital-soins ambulatoires, de prendre en charge le syndrome congestif et d'optimiser le traitement.



**Fig. 12 :** Délai de survenue d'un décès ou d'une réhospitalisation non programmée chez les patients insuffisants cardiaques stratifiés en fonction du jour de leur sortie de l'hôpital : en semaine ou durant le week-end. Registre de l'Alberta (États-Unis).

>>> **L'importance d'une sortie bien programmée** est soulignée par la diminution du délai de survenue d'un décès ou d'une réhospitalisation non programmée chez les insuffisants cardiaques quittant un établissement le week-end par rapport à ceux sortant en semaine aux États-Unis [24] (**fig. 12**). Des stratégies hospitalières simples se sont révélées efficaces pour prévenir le risque de réhospitalisation précoce après une hospitalisation pour IC, comme la remise d'un courrier pour le médecin généraliste et la programmation du suivi ambulatoire au moment de la sortie. La participation à un programme d'éducation thérapeutique et la réalisation d'un réentraînement à l'effort, en cas de déconditionnement, sont recommandées par les sociétés savantes et diminuent le risque de réhospitalisations.

>>> **La transition hôpital-soins ambulatoires doit être améliorée**, et de nom-

breuses expériences ont été réalisées. Ces soins de transition hôpital-ville peuvent être schématisés en cinq types d'intervention dont l'efficacité n'est pas identique, selon une récente méta-analyse [25]. Les programmes de visite à domicile pouvant faire intervenir infirmières, pharmaciens et/ou médecins et comportant une éducation thérapeutique et une surveillance clinique se sont révélés efficaces pour réduire le risque de mortalité et de réhospitalisation toutes causes. Elles sont cependant difficiles à mettre en œuvre et à généraliser à l'ensemble des patients. Un support téléphonique structuré, basé sur l'intervention d'une infirmière spécialisée délivrant une éducation thérapeutique et participant à la surveillance du patient, s'est également révélé efficace sur la réduction de la mortalité et des réhospitalisations pour IC aiguë. Il a pour avantage la facilité de sa mise en œuvre et la possibilité d'être mis à disposition de l'immense majorité des patients.

>>> **La télésurveillance** de paramètres cliniques et paracliniques comportant systématiquement le poids et fréquemment l'électrocardiogramme, en revanche, ne s'est pas révélée efficace si elle est réalisée isolément, l'observance n'étant pas bonne et la réponse médicale souvent non programmée. Associée à un suivi téléphonique structuré assurant l'éducation thérapeutique du patient, elle pourrait être plus efficace ; c'est ce que teste actuellement, en France, les essais OSICAT et PIMPS avec une télésurveillance journalière du poids et des symptômes associée ou non à celle des peptides natriurétiques de type B. Quant aux cliniques d'insuffisance cardiaque où interviennent infirmières et médecins, elles diminuent les risques de mortalité et de réhospitalisations toutes causes mais sont des structures élitistes, hospito-centriques, vite saturées et difficilement généralisables. De plus, dans l'essai WHICH, aucun impact du lieu de suivi des patients insuffisants cardiaques, à domicile ou à l'hôpital, n'a été retrouvé [26]. Ainsi, la qualité du suivi semble plus importante que sa localisation.

À côté de ces soins plus ou moins complexes, des mesures très simples basées sur la coordination du suivi de sortie après une hospitalisation sont essentielles. Ainsi, aux États-Unis, dans un registre observationnel ayant inclus 30 136 patients, une simple consultation par le médecin généraliste dès la première semaine après la sortie diminue significativement le risque de réhospitalisation à 30 jours [27]. En France, le parcours de soin du patient a été bien précisé par la Haute Autorité de santé [28] : un plan d'action précis devrait être établi, comportant la planification des rendez-vous, une consultation avec le médecin traitant dès la première semaine et avec le cardiologue dans les deux mois, l'intervention de l'infirmière libérale avec une visite hebdomadaire pour une surveillance clinique suivie (pression artérielle, fréquence cardiaque, poids, œdèmes).

**Le projet PRADO**, mis en œuvre par l'Assurance Maladie, programme d'aide au retour à domicile des insuffisants cardiaques, où un conseiller de l'Assurance Maladie organise, dès la phase hospitalière, un parcours de soins interprofessionnel mis en œuvre à la sortie du patient, centré sur l'infirmière libérale du patient qui doit participer à son éducation thérapeutique, est actuellement testé dans cinq territoires tests (Amiens, Bordeaux, Rouen, Rennes, Strasbourg) avant une éventuelle généralisation à l'ensemble du pays.

Or, il existe un important hiatus entre ce suivi thérapeutique optimal et le monde réel. Aux États-Unis, seulement 38 % des patients consultent leur médecin durant la première semaine après une hospitalisation pour IC [27]. En France, dans les 2 mois suivant une hospitalisation, 14 % des patients ne consultent pas leur médecin généraliste et 68 % ne consultent pas leur cardiologue. De plus, près de 40 % des patients en ALD pour IC n'ont pas consulté de cardiologue dans l'année, les femmes étant moins bien suivies que les hommes. Le cardiologue doit pourtant rester le pivot de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, son intervention étant associée à une amélioration du traitement.

**L'optimisation du traitement** est en effet essentielle pour prévenir les réhospitalisations précoces. Elle doit cibler avant tout le syndrome congestif, en le dépistant précocement avant qu'il ne soit cliniquement décelable, grâce à la surveillance journalière du poids et des symptômes, éventuellement à l'aide de la télésurveillance. L'utilisation des peptides natriurétiques dont un taux élevé en sortie d'hospitalisation est un puissant marqueur du risque de réhospitalisation, est rendu difficile par la grande variabilité intra-individuelle de leurs concentrations qui rend son interprétation, à court et moyen terme, délicate. Demain, la mesure de la bioimpédance pulmonaire, à l'aide de sys-

tèmes externes ou implantés, pourrait également être utile. En cas d'alerte, la posologie des diurétiques de l'anse devra rapidement être adaptée, associée si possible aux antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes, et l'attitude du patient vis-à-vis du sel analysée.

Les autres traitements médicamenteux devront également être optimisés :

- La posologie des IEC ou des ARA2, en cas d'intolérance spécifique à ces derniers, doit être augmentée pour obtenir la dose maximale tolérée la plus proche des doses cibles, les fortes posologies de lisinopril ayant diminué les réhospitalisations au cours de l'essai ATLAS.

- La fréquence cardiaque doit aussi être contrôlée. En cas de rythme sinusal, elle doit être diminuée au-dessous de 70 bpm grâce à la posologie maximale tolérée de bêtabloquants, en ayant recours si nécessaire à l'ivabradine dont l'utilisation a diminué le risque de réhospitalisation dans l'essai SHIFT [29].

- En cas de fibrillation atriale, pour contrôler la fréquence cardiaque, les digitaliques peuvent être associés aux bêtabloquants, leur utilisation ayant également diminué le risque de réhospitalisation.

- En cas de bloc de branche gauche, chez les patients demeurant symptomatiques et présentant une dysfonction systolique sévère, une resynchronisation ventriculaire doit être envisagée.

Enfin, il faut traquer les médicaments nocifs au cours de l'IC, notamment l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens, un quart des patients en ALD pour IC ayant utilisé au moins une fois cette classe thérapeutique, avec une consommation moyenne de 5,9 boîtes par patient par an [2]. Là encore, il existe un important hiatus entre les recommandations et le monde réel. Ainsi, en 2009, en France 1 mois après une hospitali-

sation, seuls 36,7 % des patients étaient sous l'association diurétique, bloqueur du système rénine-angiotensine et bêtabloquant et seuls 8,9 % s'étaient vus proposer une réadaptation.

**En conclusion**, après une décompensation, le patient insuffisant cardiaque est à très haut risque à court terme, le syndrome post-hospitalisation étant très marqué au cours de l'IC. Il faut profiter de l'hospitalisation pour identifier les patients à risque, la fréquence cardiaque étant un marqueur du risque puissant, et optimiser leur prise en charge. Le retour à domicile doit être particulièrement encadré, le médecin généraliste, l'infirmière libérale et le cardiologue référent précocement impliqués. Le syndrome congestif doit être dépisté et traité rapidement. Le reste du traitement doit être optimisé ; l'utilisation de l'ivabradine, si le contrôle de la fréquence cardiaque l'impose en sus du traitement neurohormonal, réduit le risque de réhospitalisation. Le projet OSICAT nous dira si la télésurveillance associée à un suivi téléphonique structuré participe à la lutte contre les réhospitalisations précoces dont 75 % pourraient, semble-t-il, être évitées.

## Bibliographie

1. GALINIER M, BERRY M. L'insuffisance cardiaque en France, état des lieux en 2013. *Concours Médical*, 2013;135:443-447.
2. MERLIÈRE J, COUVREUX C, SMADJA L (CNAMTS). Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime général. CNAM, Points de Repère, août 2012, n° 38.
3. LOGEART D, ISNARD R, RESCHE-RIGON M. *et al.* Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:465-476.
4. Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'InVS, n° 41, novembre 2012. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils>
5. DREES. L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011, pp 296-299. Disponible sur: <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/maladies-cardiovasculaires.html>

6. GHEORGHIADE M, VADUGANATHAN M, FONAROW GC *et al.* Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:391-403.
7. FONAROW GC, STOUGH WG, ABRAHAM WT *et al.* OPTIMIZE-HF investigators and hospitals. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:768-777.
8. GOMEZ-SOTO FM, ANDREY JL, GARCIA-EGIDO AA *et al.* Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*, 2011;151:40-45.
9. TAVAZZI L, SENNI M, METRA M. *et al.* IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. *Circ Heart Fail*, 2013;6:473-481.
10. SETOGUCHI S, STEVENSON LW, SCHNEEWEISS S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 2007;154:260-256.
11. KRUMHOLZ HM, PARENT EM, TU N *et al.* Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Ann Intern Med*, 1997; 157:99-104.
12. MCALISTER FA, TEA KK, TAHER M. *et al.* Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am Heart J*, 1999; 138:87-89.
13. TSUYUKI RT, MCKELVIE RS, ARNOLD JM *et al.* Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Ann Intern Med*, 2001;161:2337-2342.
14. DESAI AS, STEVENSON LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*, 2012;126:501-506.
15. LARIBI S, AOUBA A, NIKOLAOU M. *et al.* the GREAT Network. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:234-239.
16. NIEMINEN MS, BRUTSAERT D, DISCKSTEIN K *et al.* EuroHeart Failure Survey II: a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*, 2006;27:2725-2727.
17. JENCKS SF, WILLIAMS MV, COLEMAN EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*, 2009;360:1418-1428.
18. EZEKOWITZ JA, BAKAL A, KAUL P *et al.* Acute heart failure in the emergency department: short and long term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2008;10:308-314.
19. BLAIR JE, KHAN S, KONSTAM MA *et al.* EVEREST Investigators. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST Trial. *Eur Heart J*, 2009;30:1666-1673.
20. GREENE SJ, VADUGANATHAN M, WILCOX JE *et al.* EVEREST Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol Heart Fail*, 2013;6:488-496.
21. METRA M, COTTER G, DAVISON BA *et al.* RELAX-AHF Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:196-206.
22. MAGGIONI AP, DAHLSTRÖM U, FILIPPATOS G *et al.* Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programm: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 1076-1084.
23. KRUMHOLZ HM. Post-hospital syndrome – An acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*, 2013;368:100-102.
24. MCALISTER FA, AU AG, MAJUMBAR SR *et al.* Postdischarge outcomes in heart failure are better for teaching hospitals and weekday discharges. *Circ Heart Fail*, 2013; 6:922-929.
25. FELTNER C, JONES CD, CENÉ CW *et al.* Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014;160: 774-784.
26. STEWART S, CARRINGTON MJ, MARWICK TH *et al.* Impact of home versus clinic-based management of chronic heart failure: the WHICH? (Which Heart Failure Intervention Is Most Cost-Effective & Consumer Friendly in Reducing Hospital Care) multicenter, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1239-1248.
27. HERNANDEZ AF, GREINER MA, FONAROW GC *et al.* Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*, 2010;303:1716-1722.
28. HAS Guide du Parcours de soins “Insuffisance Cardiaque”. Haute Autorité de santé (HAS), février 2012. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
29. BORER JS, BÖHM M, FORD I *et al.* on behalf of the SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalizations for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*, 2012;33:2813-2820.

