

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?

Le LCZ696 : de l'IC systolique à l'ICFEP



→ M. GALINIER

Service de Cardiologie,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

Le LCZ696, dont le nom de baptême sera probablement Entresto, est allé de victoire en victoire ces douze derniers mois dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (ICFEA), diminuant dans l'étude PARADIGM-HF, par rapport à l'IEC de référence (l'énalapril), la mortalité toutes causes [1], le risque de mort subite [2], la fréquence des réhospitalisations [3], et ce indépendamment de l'âge [4]. Il s'attaque maintenant à son combat le plus difficile, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, au cours de l'essai PARAGON-HF.

Disponible en ATU de cohorte depuis quelques mois en France, commercialisé récemment aux États-Unis, il devrait être mis à disposition du corps médical au cours de l'année à venir, d'abord pour les cardiologues grâce à l'article 48, avec une délivrance dans les pharmacies hospitalières.

L'indication pourrait être :

- soit restreinte, en 2^e intention, calquée sur ses modalités d'utilisation au cours de l'essai PARADIGM-HF, en remplacement des IEC ou des ARA2 chez les patients demeurant symptomatiques sous traitement médical optimal et n'ayant pas bénéficié de l'effet anti-remodelage de ce traitement, conservant une fraction d'éjection $\leq 35\%$ et un BNP > 100 pg/mL ;
- soit large, en 1^{re} intention, en alternative aux IEC.

Le LCZ696 est une molécule duale possédant une double action :

- d'une part, il comprend le sacubitril, un inhibiteur sélectif de la néprilysine, l'endopeptidase neutre, enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP), permettant ainsi une augmentation des taux endogènes de ces hormones vasodilatrices (par un effet médié par la voie du GMP cyclique), natriurétiques, antifibrotiques et antiprolifératives, et réduisant l'hypertrophie ventriculaire. De plus, à la différence de l'omapatrilate, il n'agit pas sur l'aminopeptidase P ;

- d'autre part, il renferme un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, le valsartan, ce qui permet de diminuer le risque d'effets secondaires par rapport à l'omapatrilate qui agissait comme un IEC 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'aminopeptidase P.

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 et de l'endothéline qu'ils génèrent, et de leur effet vasoconstricteur en cas d'utilisation isolée.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée : l'étude PARADIGM-HF

C'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 III de la NYHA malgré un traitement par IEC (ou ARA2) et bêtabloquants, présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$ et un taux de BNP ≥ 100 pg/mL en cas d'hospitalisation pour décompensation dans les 12 mois précédents ou un BNP ≥ 150 pg/mL dans les autres cas, avoir une PAS ≥ 95 mmHg, un DFG ≥ 30 mL/min et une kaliémie $< 5,4$ mmol/L.

Le protocole comportait d'abord une période de 4 semaines de traitement en simple aveugle par, successivement, $10 \text{ mg} \times 2$ d'énalapril pendant 15 jours, puis $100 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ de LCZ696 pendant une semaine et $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ de LCZ696 pendant une semaine pour s'assurer de la tolérance de ces deux produits, en particulier sur la survenue d'angioedème. À l'issue de cette période, 477 patients (12 %) ont arrêté l'étude pour effets secondaires dominés par une toux, une hyperkaliémie, une altération de la fonction rénale et une hypotension. 8442 patients ont alors été randomisés pour être traités en double aveugle, soit par énalapril $10 \text{ mg} \times 2/\text{j}$, soit par LCZ696 $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$. Les caractéristiques des patients étaient 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 prédo-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

minance masculine (les femmes représentant seulement 21 % des patients) et de l'origine ethnique (uniquement 5 % de noirs). 71 % des patients étaient en classe NYHA II et ils avaient une PAS en moyenne de 122 mmHg.

À l'issue d'un suivi moyen de 27 mois, les résultats sont sans appel : par rapport à l'énalapril, le LCZ696 diminue significativement (–20 %) le critère primaire du fait d'une réduction de ces deux composants : 20 % pour les décès cardiovasculaires et 21 % pour la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Parmi les critères secondaires, le LCZ696 diminue de 16 % la mortalité totale 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 : celui-ci est similaire, que les patients soient traités (55 %) ou non par ARM. Le LCZ696 est globalement bien toléré, seules les hypotensions symptomatiques ont été plus fréquentes (14 vs 9,2 %), bien que conduisant exceptionnellement à un arrêt du traitement, alors que la toux, une élévation du taux de créatinine ($\geq 2,5$ g/L) ou une hyperkaliémie (≥ 6 mmol/L) se sont révélés moins fréquentes que dans la prise d'énalapril. Quant aux angiœdèmes, ils sont restés exceptionnels, aucun ne compromettant la liberté des voies aériennes.

Alors qu'il y a plus de 10 ans, l'omapatrilate avait échoué *versus* le même IEC à démontrer un bénéfice significatif et provoquait même des effets secondaires graves sous forme d'angiœdèmes, notamment dans la population noire américaine, le LCZ696 s'est révélé plus efficace et mieux toléré que l'énalapril. Comparé à l'IEC de référence à pleine dose, qui diminue déjà de 18 % 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.

Les résultats complémentaires récemment publiés [2] portent sur les modes de décès – le LCZ696 réduisant significativement aussi bien les morts subites (–20 %) que les décès par insuffisance cardiaque terminale (–21 %) – et sur la progression de la maladie chez les patients survivants [3]. Le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est réduit par le LCZ696. En effet, par rapport à l'énalapril, le LCZ696 diminue significativement de 23 % le nombre d'hospitalisations globales pour insuffisance cardiaque (et ce dès le 30^e jour après la randomisation), de 16 % le taux d'admissions à l'hôpital quelle qu'en soit la cause, de 30 % le nombre de visites aux départements d'urgence pour insuffisance cardiaque et de 18 % le taux d'admissions en soins intensifs. En outre, le LCZ696 réduit significativement de 16 % la nécessité d'une intensification du traitement de l'insuffisance cardiaque, de 31 % le recours aux inotropes intraveineux et de 22 % le taux d'implantation d'un stimulateur multisétaire ou d'une assistance circulatoire ou encore le taux de réalisation d'une greffe cardiaque. L'étude des biomarqueurs de stress et de souffrance myocardique éclaire le mécanisme de ces effets favorables du LCZ696 : les taux de NT-proBNP et de troponine T sont significativement diminués sous LCZ696 par rapport à l'énalapril, tant à court (4 semaines) qu'à moyen terme (8 mois), alors que logiquement les taux de BNP et de GMP cyclique urinaire s'élèvent, conformément aux mécanismes d'action du produit.

Ainsi, par rapport aux IEC, le LCZ696 diminue non seulement le risque de décès, mais également celui d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, réduisant la nécessité de recourir aux services de soins d'urgence ou de majorer le traitement, effets suggérant une diminution des coûts de prise en charge. Cette action

bénéfique apparaît précocement, dès le 1^{er} mois, se poursuit au long cours et est indépendante de l'âge [4].

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : l'étude PARAGON-HF

L'essai PARAGON-HF (en cours de recrutement), dans lequel le LCZ696 est comparé au valsartan, nous informera sur son efficacité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP, FE > 45 %), les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (première et récurrente) faisant partie du critère principal composite à côté des décès cardiovasculaires. Ses actions vasodilatrices et natriurétiques, secondaires à la non-dégradation des peptides natriurétiques sous l'effet de l'inhibition de la néprilysine, devraient être bénéfiques au cours de ce syndrome qui est autant une maladie vasculaire que cardiaque, comme le suggèrent les résultats de l'essai de preuve de concept PARAMOUNT. Cette étude a observé, sous l'effet du LCZ696, une diminution du NT-proBNP dans l'ICFEP.

S'il se révélait positif au cours de cet essai, le LCZ696 serait la première molécule à avoir fait la preuve de son efficacité dans l'ICFEP. Son bénéfice dans l'ICFEP étant déjà démontré, le LCZ696 deviendrait alors la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque. Auparavant, les doutes sur son possible effet d'exacerbation de la maladie d'Alzheimer devront être définitivement levés [5]. En effet, l'inhibition de la néprilysine cérébrale pourrait théoriquement diminuer la dégradation des peptides β -amyloïdes et donc favoriser leur accumulation et leur dépôt. L'essai PARAGON-HF comportera ainsi des questionnaires appréciant la cognition et une étude spécifique devrait être réalisée sur un plus petit nombre de patients présentant une ICFEP comportant une IRM cérébrale. En l'état actuel des connais-

sances, le LCZ696 possède un rapport bénéfice/risque nettement favorable.

Conclusion

Dans la pratique quotidienne, s'il est utilisé en remplacement des IEC ou des ARA2, le LCZ696 sera débuté à 100 mg $\times$ 2/j au moins 36 heures après la dernière prise du précédent bloqueur du SRA, puis augmenté au bout d'une semaine à 200 mg $\times$ 2/j en l'absence d'hypotension. En revanche, s'il est donné en première intention, un schéma d'administration plus progressif devra être proposé, avec un dosage initial à 50 mg $\times$ 2/j. Dans la mesure du possible, il faudra systématiquement cibler

la dose de 200 mg $\times$ 2/j qui, seule, assure un blocage optimal de la néprilysine. 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 et ne reflètent plus dès lors l'état hémodynamique du patient.

Bibliographie

1. McMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS *et al.* PARADIGM-HF investigators and committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004.
2. DESAI AS, McMURRAY JJ, PACKER M *et al.* Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*, 2015;36:1990-1997.
3. PACKER M, McMURRAY JJ, DESAI AS *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*, 2015;131:54-61.
4. JHUND PS, FU M, BAYRAM E *et al.* Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*, 2015;36:2576-2584. pii : ehv330 [Epub ahead of print].
5. VODOVAR N, PAQUET C, MEBAZAA A *et al.* Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J*, 2015;36:902-905.

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

DYSLIPIDÉMIES

Aujourd'hui,
un nouvel horizon
s'ouvre sur la prise en charge

CARD-1144611-0000 - Juillet 2015

