

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Traitement médical de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (ICFEVGp) est une situation pathologique fréquente, associée à une morbi-mortalité élevée. Les patients sont souvent très gênés dans leur activité quotidienne et le taux de réhospitalisation après une décompensation cardiaque est élevé. En 2015, le traitement des décompensations cardiaques (œdème aigu pulmonaire et rétention hydrosodée) reste symptomatique et vise à contrôler les facteurs déclenchants, les symptômes et la volémie. Le régime pauvre en sel et les diurétiques sont indispensables pour contrôler la volémie. Il faudra ajuster finement le niveau du régime et les posologies des diurétiques afin d'éviter les effets secondaires (hypotension et insuffisance rénale). Dans l'ICFEVGp stable, aucune molécule n'a pu démontrer une diminution significative de la morbi-mortalité. L'éducation thérapeutique semble efficace et permet de diminuer les réhospitalisations. La recherche clinique se poursuit afin de mieux comprendre cette pathologie à multiples facettes dont le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont complexes.



→ P. DE GROOTE

Service de Cardiologie,
Pôle Cardiovasculaire et Pulmonaire,
Hôpital Cardiologique, CHRU, LILLE.

Le plus souvent, le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (ICFEVGp) est évoqué lors d'une décompensation cardiaque. Il s'agit essentiellement d'un œdème aigu du poumon. Il est rare de faire le diagnostic devant une simple dyspnée d'effort, symptôme majeur du patient chronique stable. Avec l'évolution de la pathologie, les signes droits font leur apparition et la rétention hydrosodée devient le signe clinique prédominant avec, au stade terminal, la possibilité de devoir faire face à une hypertension pulmonaire post-capillaire sévère.

On peut donc distinguer trois prises en charge thérapeutiques distinctes, correspondant aux trois présentations cliniques : l'œdème aigu pulmonaire, la rétention hydrosodée et la dyspnée d'effort chronique.

Œdème aigu pulmonaire

La prise en charge de cette situation clinique est assez bien codifiée (voir les recommandations européennes 2012 de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque) [1, 2]. Il existe le plus souvent un ou plusieurs facteurs déclenchants de l'œdème pulmonaire : élévation de la pression artérielle, trouble du rythme supraventriculaire, syndrome coronarien aigu, arrêt du traitement, entorse au régime sans sel, anémie, infection... Bien entendu, nous ne développerons pas les prises en charge spécifiques indispensables de ces différents facteurs déclenchants.

Le traitement urgent consiste à faire baisser la pression télédiastolique du ventricule gauche et à assurer une bonne hématose pour éviter l'intubation et la ventilation. L'oxygène est fondamental en présence d'une saturation < 90 %. Si

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

la tension artérielle le permet, il ne faut pas hésiter à administrer des doses répétées de dérivés nitrés, plus efficaces que les diurétiques. Une étude randomisée chez 104 patients de 74 ans d'âge moyen a comparé ces deux classes thérapeutiques [3]. Il s'agit d'une étude ancienne, mais c'est la seule à être randomisée. Tous les patients recevaient un bolus de 40 mg de furosémide, puis, dans le groupe "dérivés nitrés", 3 mg d'isosorbide dinitrate toutes les 5 min. Le groupe "diurétiques" recevait 1 mg/h de dérivés nitrés et 80 mg de furosémide toutes les 15 min. La stratégie "nitrés" s'est révélée supérieure à la stratégie "diurétiques", avec une réduction de l'objectif principal (décès, ventilation et infarctus du myocarde) de 46 % à 25 % ($p = 0,04$). La dose moyenne de nitrés administrée était de $11,4 \pm 6,8$ mg et celle de furosémide de 200 ± 65 mg, sans aucune différence sur le plan tensionnel. Une petite étude équivalente chez 40 patients a démontré la supériorité des nitrés sur la ventilation non invasive à deux niveaux de pression [4]. Les patients devaient avoir une saturation en $O_2 \leq 90$ %. Les patients du groupe "nitrés" recevaient, en plus de l' O_2 , des bolus de 4 mg d'isosorbide dinitrate toutes les 4 min jusqu'à une saturation en $O_2 \geq 96$ % ou une tension artérielle systolique ≤ 110 mmHg. L'objectif principal était la baisse de la mortalité, de l'infarctus du myocarde et de la ventilation à 24 h. Les nitrés se sont révélés supérieurs à la ventilation non invasive, avec 25 % d'événements vs 85 % ($p = 0,0003$). Les deux décès qui surviennent dans le groupe "ventilation non invasive" ont été secondaires aux complications d'une ventilation prolongée.

Les différentes études réalisées à la phase aiguë d'une décompensation cardiaque sont décevantes. Les molécules étudiées (tezosentan, nésiritide, lévosimendan, rolofylline, tolvaptan...) n'ont pas pu démontrer leur efficacité face au comparateur. Il faut garder à l'esprit la complexité de la situation en raison du choix difficile d'un comparateur (diuré-

tiques, nitrés et dobutamine n'ont pas été plus efficaces dans de grandes études) et du choix de l'objectif principal (score de dyspnée, baisse du BNP, décès). D'autres études sont en cours. Actuellement, la molécule qui semble la plus prometteuse est la sérelaxine, analogue à la relaxine, hormone vasodilatatrice sécrétée pendant la grossesse.

Rétention hydrosodée

L'élévation chronique des pressions télédiastolique du ventricule gauche et auriculaire gauche va progressivement retentir sur les pressions des cavités droites. Tout en gardant une dyspnée d'effort, les patients vont développer des signes de rétention hydrosodée qui vont les conduire de plus en plus souvent en hospitalisation.

Les diurétiques, dont les doses devront être prudemment augmentées, restent la seule thérapeutique possible. Bien entendu, il est indispensable de leur associer un régime pauvre en sel, mais celui-ci sera moins drastique que dans l'insuffisance cardiaque (IC) systolique. La surveillance rénale est indispensable, car l'aggravation de la fonction rénale n'est pas rare. En l'absence de réponse favorable, ou plus souvent en cas d'épuisement thérapeutique nécessitant des doses importantes de diurétiques de l'anse, on pourra associer de la spironolactone ou des diurétiques thiazidiques. La surveillance biologique est alors indispensable (fonction rénale et kaliémie).

La situation terminale est le développement d'une hypertension pulmonaire, de type post-capillaire. Aucun traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire n'a montré son efficacité dans cette situation. Un nouvel inhibiteur des récepteurs de l'endothéline, le macitentan, est cependant en cours d'évaluation dans une étude en double aveugle (étude MELODY).

Dyspnée d'effort et/ou traitement de fond

La dyspnée d'effort est le symptôme majeur des patients stables. C'est leur plainte fonctionnelle essentielle, car la dyspnée les gêne au quotidien lors des efforts de la vie courante. De nombreuses études ont montré une élévation très rapide de la pression pulmonaire d'occlusion lors des efforts minimes.

1. Dyspnée d'effort

Aucune thérapeutique n'a démontré une quelconque efficacité et très peu d'études ont évalué des médicaments pour contrôler ce symptôme. De manière empirique, on pouvait proposer la prise de dérivés nitrés juste avant l'effort pour éviter l'élévation de la pression pulmonaire d'occlusion.

>>> Cependant, une étude récente, **NEAT-HFpEF**, a étudié l'impact des dérivés nitrés dans le traitement de fond de l'ICFEVGp [5]. Il s'agit d'une étude en double aveugle contre placebo et en *cross-over*. L'objectif principal était d'évaluer l'effet de l'isosorbide mononitrate sur les activités quotidiennes des patients pendant 6 semaines. Les patients devaient avoir une augmentation de la pression pulmonaire d'occlusion et une élévation du taux de BNP pour être inclus. L'activité quotidienne était estimée avec un accéléromètre. Pour ce faire, 110 patients ont été randomisés. La dose d'isosorbide mononitrate était augmentée progressivement de 30 mg à 120 mg/j. Sous nitrés, l'activité quotidienne est moindre ($p = 0,06$), la durée des activités est significativement plus courte ($p = 0,02$), avec une diminution des activités inversement proportionnelle à la dose de nitrés. L'isosorbide mononitrate ne modifie pas la qualité de vie, le test de marche de 6 min ou le taux de BNP, mais augmente le risque d'effets secondaires. En résumé, il est inutile, voire dangereux, de proposer un traitement chronique par l'isosorbide mononitrate aux patients ayant une ICFEVGp.

Pub PRETERAX

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

>>> L'étude **RELAX** a évalué, en double aveugle contre placebo, l'effet du sildénafil sur les capacités d'effort de 213 patients stables avec une FEVG ≥ 50 %, un BNP élevé et un pic de $VO_2 \leq 60$ % de la valeur maximale théorique [6]. Le choix de cette classe thérapeutique vient de certaines données expérimentales montrant des effets bénéfiques du sildénafil sur un modèle animal. L'âge moyen des patients était de 69 ans, 48 % étaient des femmes, 53 % étaient en classe III de la NYHA. Par rapport au placebo, le sildénafil n'améliore pas le pic de VO_2 des patients et ne modifie pas non plus le score de dyspnée ni la distance parcourue en 6 min.

>>> L'étude **PARAMOUNT** a comparé le LCZ686 – inhibiteur mixte des récepteurs de type I de l'angiotensine II et de la neuro-endopeptidase neutre – au valsartan chez 166 patients stables de plus de 40 ans avec une FEVG ≥ 45 % et une élévation du NT-proBNP [7]. L'objectif principal était la baisse du NT-proBNP après 12 semaines de traitement. Le LCZ686 diminue significativement le taux de NT-proBNP par rapport au valsartan. Le LCZ686 ne modifie pas les

symptômes, mais diminue significativement la taille de l'oreillette gauche. On peut supposer que le LCZ686 induit une baisse rapide et maintenue de la pression auriculaire gauche, expliquant la diminution à la fois du NT-proBNP et de la taille de l'oreillette gauche. Une grande étude de morbi-mortalité, l'étude **PARAGON**, est en cours.

2. Traitement de fond : les grandes études de morbi-mortalité

Aucune molécule testée n'a pu démontrer une baisse significative de la morbi-mortalité dans les 6 grandes études internationales menées en double aveugle contre placebo. Les classes thérapeutiques étudiées étaient la digoxine (sous-étude de l'étude **DIG**), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (**PEP-CHF** avec le périndopril), les bêtabloquants (**SENIORS** avec le nébivolol), les antagonistes des récepteurs de type I de l'angiotensine II ou ARA II (**CHARM-preserved** avec le candésartan et **I-PRESERVE** avec l'irbésartan) et les antagonistes des récepteurs à l'aldostérone (**TOPCAT** avec la spironolactone). Un résumé des prin-

cipaux résultats et des caractéristiques cliniques des patients est présenté dans les **tableaux I et II** et la **figure 1**.

On pourrait considérer que la première grande étude dans l'ICFEVGp a été l'étude **CONSENSUS**, évaluant l'énalapril dans l'insuffisance cardiaque sévère. En effet, les critères de sélection des patients étaient cliniques sans valeur de FEVG nécessaire. Cependant, nous ne la détaillerons pas, le pourcentage de patients ayant une FEVG > 45 % n'étant pas précisé.

>>> L'étude **DIG** est donc la vraie première grande étude internationale dans l'ICFEVGp évaluant la digoxine chez 988 patients [8]. Les critères d'inclusion étaient simples : avoir une FEVG > 45 % et être en rythme sinusal. L'objectif principal était la réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'étude s'est révélée négative avec un *hazard ratio* (HR) à 0,82 [0,63-1,07] ; $p = 0,14$. Au cours d'un suivi de 37 mois, 102 patients (21 %) sous digoxine ont présenté un événement contre 119 patients (24 %) sous placebo. On constate une

Études	Année	N	Molécule	FEVG	Autres particularités	Objectif principal	Hazard ratio
DIG	1991-1993	988	Digoxine	> 45 %	Sinusal	Mortalité par IC et hosp. IC	0,82 [0,63-1,07], $p = 0,136$
CHARM-preserved	1999-2000	3023	Candésartan	≥ 40 %	Hosp. CV	Mortalité CV et hosp. IC	0,89 [0,77-1,03], $p = 0,118$
SENIORS	2000-2002	2128	Nébivolol	-	≥ 70 ans + hosp. IC < 12 mois ou FEVG basse > 35 %	Mortalité totale et hosp. CV	0,86 [0,74-0,99], $p = 0,039$
PEP-CHF	2000-2003	850	Périndopril	≥ 40 %	≥ 70 ans + hosp. IC < 6 mois + dysfonction diastolique Arrêt prématuré du recrutement	Mortalité totale et hosp. IC	0,919 [0,700-1,208], $p = 0,545$
I-PRESERVE	2002-2005	4128	Irbesartan	≥ 45 %	≥ 60 ans + hosp. IC < 6 mois ou NYHA III-IV avec signes d'ICFEVGp	Mortalité totale et hosp. CV	0,95 [0,86-1,05], $p = 0,35$
TOPCAT	2006-2012	3445	Spironolactone	≥ 45 %	≥ 50 ans + hosp. IC < 12 mois ou BNP élevé	Mortalité CV, arrêts cardiaques et hosp. IC	0,89 [0,77-1,04], $p = 0,14$

Abréviations : CV : cardiovasculaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Hosp. : hospitalisation ; IC : insuffisance cardiaque.

TABEAU I : Résumé des données principales des 6 grandes études de morbi-mortalité dans l'ICFEVGp.

	DIG	CHARM-preserved	SENIORS	PEP-CHF	I-PRESERVE	TOPCAT
n	988	3 023	2 135	850	4 128	3 445
Âge	67	67 ± 11	75	75	72 ± 7	68,7
Femme	40 %	40 %	55 %	55 %	60 %	51 %
FEVG	55 ± 8 %	54 ± 9 %	34 %	64 %	60 %	56 %
Ischémique	56 %	56 %	68 %	30 %*	48 %	59 %
HTA	60 %	64 %	61 %	79 %	88 %	91 %
Diabète	29 %	28 %	25 %	20 %	27 %	32 %
Fibrillation auriculaire	0 %	29 %	34 %	21 %	29 %	35 %
Créatinine mg/L	12,6 ± 3,9	11	12	11	10 ± 3	10
Clairance créatinine mL/min/1,73m ₂	61 ± 20	-	-	-	72 ± 22	65

*Approximatif ; résultats numériques en médiane ou en moyenne ± écart-type.
Abréviations : FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA : hypertension artérielle.

TABLEAU II : Principales caractéristiques cliniques et paracliniques des patients inclus dans les grandes études de morbi-mortalité.

tendance à moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR = 0,79 [0,59-1,04] ; p = 0,09) contrebalancée par une augmentation non significative des hospitalisations pour angor instable (HR = 1,37 [0,99-1,91] ; p = 0,06).

>>> **L'étude CHARM-preserved** a comparé l'effet du candésartan au placebo chez 3023 patients [9]. Les critères d'inclusion sont les suivants : un patient en classe II à IV de la NYHA, avec un antécédent d'hospitalisation pour un motif cardiovasculaire et une FEVG ≥ 40 %. L'objectif principal était la réduction de la mortalité cardiovasculaire et celle du nombre d'hospitalisations pour IC. La dose moyenne de candésartan atteinte était de 25 mg/j. La population était atypique, avec une moyenne d'âge de 67 ± 11 ans et seulement 40 % de femmes. En général, dans les grands registres, les patients sont plus âgés, avec une propor-

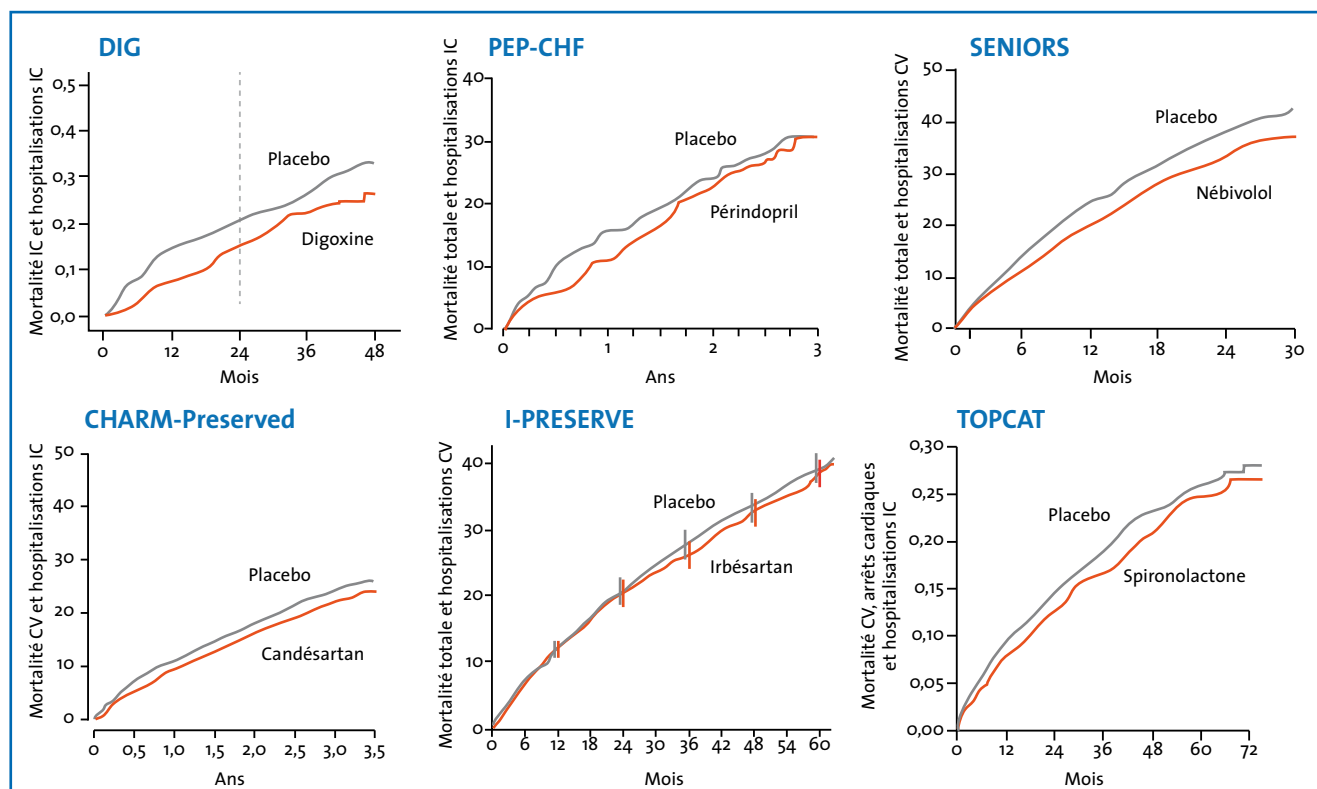


FIG. 1 : Courbes de survie des 6 grandes études de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée. À noter que l'étude SENIORS concerne aussi des patients avec une insuffisance cardiaque systolique. Abréviations : CV : cardiovasculaire ; IC : insuffisance cardiaque.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

tion de femmes plus importante. L'étude s'est révélée négative avec une réduction non significative de l'objectif principal (HR = 0,89 [0,77-1,03]; $p = 0,118$).

>>> **L'étude SENIORS** est une étude réalisée sur une population hétérogène de 2 128 patients en IC, soit par dysfonction systolique, soit à FEVG préservée [10]. Il s'agit d'une étude du sujet âgé (≥ 70 ans, 76 ± 5 ans) avec 35 % des patients ayant une FEVG > 35 %. La molécule évaluée est le nébivolol, bêtabloquant vasodilatateur cardiosélectif. La dose moyenne atteinte est de $7,7 \pm 3,6$ mg/j. L'objectif principal est la baisse de la mortalité totale et du nombre d'hospitalisations cardiovasculaires. L'étude est positive, avec une réduction de 14 % de l'objectif primaire (HR = 0,86 [0,74-0,99]; $p = 0,039$). Malgré ces résultats, il est difficile de conclure que le nébivolol est un médicament efficace dans l'ICFEVGp.

>>> **L'étude PEP-CHF** a évalué, en double aveugle contre placebo, l'effet du périndopril (4 mg) chez 850 patients dont l'âge moyen était de 76 ± 5 ans, avec 55 % de femmes [11]. Les critères d'inclusion étaient des patients de plus de 70 ans recevant des diurétiques pour une hospitalisation pour décompensation cardiaque dans les 6 derniers mois, avec une FEVG ≥ 40 % et des critères échographiques de dysfonction diastolique. L'objectif principal était la baisse de la mortalité totale et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les inclusions ont été arrêtées avant d'atteindre le nombre de patients prévu (1 000 patients). L'étude est négative avec un HR à 0,92 [0,70-1,21]; $p = 0,545$. L'interprétation des résultats est difficile car les inclusions ont été très longues. De plus, beaucoup de patients du bras placebo ont bénéficié en ouvert d'un IEC après un an de suivi.

>>> **L'étude I-PRESERVE** est l'étude la plus importante en termes de patients inclus dans une étude sur l'ICFEVGp [12]. Il s'agit d'une étude en double aveugle contre placebo évaluant chez

4 128 patients l'irbésartan, un ARA II. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge ≥ 60 ans, avec une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 6 mois. En l'absence d'hospitalisation récente, les patients devaient être en classe III-IV de la NYHA, avec des signes cliniques ou échographiques évocateurs d'ICFEVGp. L'âge moyen était de 72 ± 7 ans, avec 60 % de femmes. L'objectif principal était la réduction de la mortalité totale et du nombre d'hospitalisations cardiovasculaires. L'étude est également négative avec un HR à 0,95 [0,86-1,05]; $p = 0,35$. Il n'y a aucune baisse significative de la mortalité ni des hospitalisations. La dose moyenne atteinte d'irbésartan était de 275 mg.

>>> **L'étude TOPCAT** est l'étude la plus récente dans l'ICFEVGp [13]. Le but était d'évaluer, en double aveugle contre placebo, la spironolactone administrée à la dose de 25 mg chez 3 445 patients. Les critères d'inclusion étaient un âge ≥ 50 ans, une FEVG ≥ 45 %, la présence de symptômes ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque et une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois, ou dans les 2 mois précédant un BNP ≥ 100 pg/mL ou un NT-proBNP

≥ 360 pg/mL. L'objectif principal était la réduction de la mortalité cardiovasculaire, des arrêts cardiaques ressuscités et des hospitalisations pour IC. L'étude est également négative, avec un HR à 0,89 [0,77-1,04]; $p = 0,14$. Après 3,3 ans de suivi, 320 patients (18,6 %) prenant de la spironolactone ont présenté un événement de l'objectif principal contre 351 (20,4 %) sous placebo. En revanche, les hospitalisations pour IC sont significativement moins fréquentes, avec un HR à 0,83 [0,69-0,99]; $p = 0,04$ (12 % vs 14,2 %).

Un problème important a été soulevé par l'analyse des résultats en fonction des pays d'inclusion des patients [14]. Il faut être très prudent devant ces résultats, car il s'agit d'une sous-analyse avec un test d'interaction négatif. Néanmoins, il existe une différence considérable entre la mortalité des patients sous placebo inclus en Russie et en Géorgie par rapport à la population incluse en Europe et en Amérique (**fig. 2**). L'incidence annuelle des événements de l'objectif principal dans les deux pays de l'Est est de 2,4 %, soit beaucoup plus faible que dans les autres pays, où elle s'élève à 11,5 %. La spironolactone n'a aucun effet en Russie

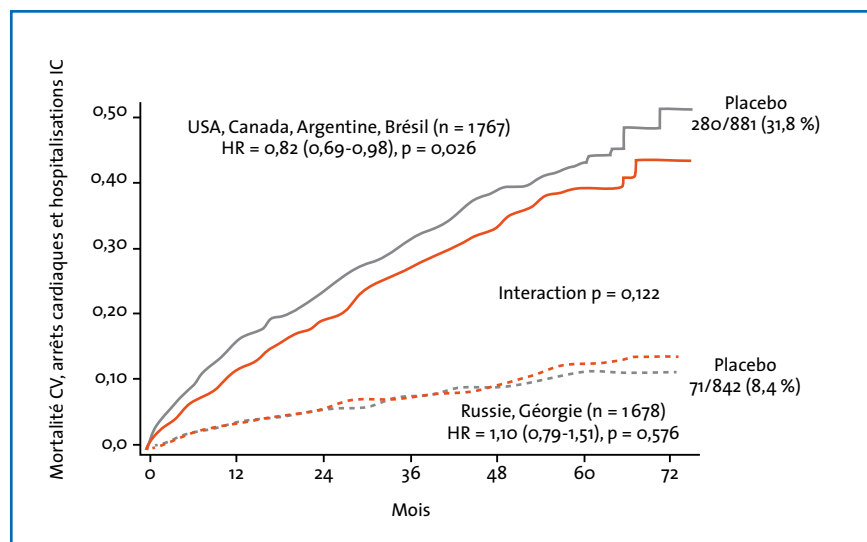


Fig. 2 : Résultats de l'étude TOPCAT selon les pays d'inclusion des patients. En bleu : spironolactone ; en rouge : placebo. Abréviations : CV : cardiovasculaire ; HR : hazard ratio ; IC : insuffisance cardiaque.

et en Géorgie (HR = 1,10 [0,79-1,51]; $p = 0,58$), mais diminue significativement l'objectif principal dans les autres pays (HR = 0,82 [0,69-0,98], $p = 0,026$).

Éducation thérapeutique

Si les résultats des grandes études dans l'ICFEVGp sont décevants, en revanche, beaucoup d'études évaluant l'éducation thérapeutique des patients, ou mettant en jeu un réseau de soins, ont démontré l'efficacité de cette démarche thérapeutique. Ces études ont surtout inclus des patients âgés, hospitalisés à plusieurs reprises pour décompensation cardiaque. L'insuffisance cardiaque est clinique avec, rarement, une FEVG d'inclusion. Par exemple, dans l'étude de Rich *et al.*, la FEVG moyenne était de 42 ± 13 %, avec un âge moyen de 79 ± 6 ans [15]. Grâce à l'éducation des patients et à leur inclusion dans un réseau de soins, les réhospitalisations ont pu être significativement diminuées de 44 %. En France, une démarche similaire (étude nantaise dirigée par le Professeur J.-N. Trochu) a permis une diminution des réadmissions, une amélioration de la qualité de vie et une baisse des coûts de prise en charge. Différentes méta-analyses ont démontré une baisse des réhospitalisations avec un effet moins franc sur la mortalité [16, 17].

Réadaptation cardiaque

Aucune étude de réadaptation cardiaque n'a évalué l'impact de la réadaptation cardiaque sur la morbi-mortalité des patients suivis pour une ICFEVGp. En revanche, quelques petites études en termes d'effectif ont pu démontrer une amélioration des symptômes et de la qualité de vie. Ces 6 études ont été reprises dans une méta-analyse regroupant 276 patients. Celle-ci montre une amélioration significative du pic de VO_2 et des scores de qualité de vie sans effet sur la fonction diastolique du VG [18].

Le futur

Pourquoi, contrairement à l'IC systolique, dans l'ICFEVGp, aucune grande étude internationale n'a pu démontrer une réduction de la morbi-mortalité? On pourrait également se poser la question suivante : pourquoi vouloir reproduire dans l'ICFEVGp, avec les mêmes molécules, les résultats obtenus dans l'IC systolique? Dans la forme systolique, le choix des classes thérapeutiques testées s'est basé sur la physiopathologie, essentiellement sur le contrôle de l'activation neuro-hormonale. La symptomatologie de ces deux types d'insuffisance cardiaque est proche (élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche responsable de la dyspnée et de la rétention hydrosodée), mais là s'arrête leur similitude. Une théorie évoque un *continuum* entre l'ICFEVGp et l'IC systolique. Les formes frontières existent, mais il faut bien avoir à l'esprit la différence importante entre les populations étudiées, bien plus âgées et fragiles dans l'ICFEVGp. Surtout, le diagnostic diffère : simple dans l'IC systolique, basé sur l'estimation de la FEVG, il est beaucoup plus complexe dans l'ICFEVGp car aucun marqueur objectif n'a pu être mis en évidence. Le taux des peptides natriurétiques peut être normal en situation stable et s'élève dans de nombreuses pathologies autres que l'IC, mais aussi simplement avec l'âge. L'analyse échographique de la fonction diastolique est difficile et controversée. Finalement, ces deux paramètres objectifs utilisés dans le diagnostic de l'ICFEVGp ont une faible valeur prédictive positive. On ne peut donc que se tromper dans la sélection à grande échelle de patients atteints d'ICFEVGp. Dans l'IC systolique, le pronostic est dominé par le niveau de la FEVG, excellent marqueur pronostique à l'échelle d'une population. Dans l'ICFEVGp, ce sont les comorbidités qui dominent le pronostic des patients. Dans l'IC systolique, les patients se ressemblent. Dans l'ICFEVGp, les patients sont dif-

férents, il faudrait d'ailleurs parler *des* ICFEVGp plutôt que de l'ICFEVGp. Une meilleure distinction des populations atteintes d'ICFEVGp permettra une meilleure compréhension de leur physiopathologie et, finalement, une meilleure prise en charge thérapeutique. La route est encore longue, sinueuse et pleine de bifurcations !

Malgré les résultats négatifs des études précédentes et la complexité de l'ICFEVGp, plusieurs molécules sont en évaluation. On citera l'ivabradine, le riociguat (activateur direct de la guanylate cyclase) et le LCZ686. Par ailleurs, un dispositif vise l'amélioration des symptômes en créant une petite communication auriculaire permettant théoriquement de faire baisser la pression auriculaire gauche à l'effort. Heureusement, la recherche se poursuit. Elle est indispensable si nous voulons améliorer la prise en charge de ces patients.

Conclusion

En 2015, le traitement de l'ICFEVGp reste symptomatique : il faut contrôler les facteurs de risque (l'hypertension artérielle), lutter contre les facteurs déclenchants et la volémie pour limiter les symptômes à l'effort et la rétention hydrosodée. Aucun traitement de fond ne permet de réduire la morbi-mortalité. Parmi toutes les molécules testées, la spironolactone semble être la plus intéressante, sous réserve des résultats des sous-analyses. Il faudra, bien entendu, être prudent en cas de prescription de cette classe thérapeutique en raison de la fragilité des patients atteints d'ICFEVGp.

Bibliographie

1. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

- with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
2. MEBAZAA A, YILMAZ MB, LEVY P *et al*. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2015;17: 544-558.
 3. COTTER G, METZKOR E, KALUSKI E *et al*. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*, 1998;351:389-393.
 4. SHARON A, SHPIRER I, KALUSKI E *et al*. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36:832-837.
 5. REDFIELD MM, ANSTROM KJ, LEVINE JA *et al*. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2015;373:2314-2324.
 6. REDFIELD MM, CHEN HH, BORLAUG BA *et al*. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:1268-1277.
 7. SOLOMON SD, ZILE M, PIESKE B *et al*. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012;380:1387-1395.
 8. AHMED A, RICH MW, FLEG JL *et al*. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*, 2006;114:397-403.
 9. YUSUF S, PFEFFER MA, SWEDBERG K *et al*. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 2003;362:777-781.
 10. FLATHER MD, SHIBATA MC, COATS AJ *et al*. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005;26:215-225.
 11. CLELAND JG, TENDERA M, ADAMUS J *et al*. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006;27:2338-2345.
 12. MASSIE BM, CARSON PE, McMURRAY JJ *et al*. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008;359:2456-2467.
 13. PITT B, PFEFFER MA, ASSMANN SF *et al*. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2014;370:1383-1392.
 14. PFEFFER MA, CLAGGETT B, ASSMANN SF *et al*. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*, 2015;131:34-42.
 15. RICH MW, BECKHAM V, WITTENBERG C *et al*. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1995;333:1190-1195.
 16. McALISTER FA, LAWSON FM, TEO KK *et al*. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med*, 2001;110:378-384.
 17. McALISTER FA, STEWART S, FERRUA S *et al*. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2004;44:810-819.
 18. PANDEY A, GARG S, KHUNGER M *et al*. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation*, 2015;132:1786-1794.

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

Symposium Daiichi Sankyo au CNCH

Dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV), les anticoagulants oraux directs (AOD) ont aujourd'hui démontré leur non-infériorité vis-à-vis de la warfarine en termes de prévention de la survenue d'AVC/événements emboliques systémiques et une supériorité de la classe sur les saignements majeurs vs AVK. Ils ont tous montré une meilleure prévention de la survenue d'AVC hémorragiques allant dans le sens d'un rapport bénéfice/risque optimisé avec des adaptations de dose chez les patients à risque majoré de saignements.

Dans la maladie thromboembolique veineuse, les AOD apportent une réponse à un véritable problème de santé publique. Ils ont ainsi une place justifiée dans le traitement de l'embolie pulmonaire (EP), avec des niveaux de preuve à la fois d'efficacité et de sécurité. Dans l'EP, la stratification du risque associé repose sur l'association des données cliniques, des données morphologiques et des biomarqueurs cardiaques. Comme dans la FANV, le bénéfice en faveur des AOD est net sur la survenue des hémorragies majeures, qu'il s'agisse des hémorragies intracrâniennes ou des saignements fatals.

L'objectif de ce symposium était aussi de favoriser le bon usage des AOD. Il a été rappelé les précautions d'emploi liées aux profils-patients (sujets âgés, insuffisants rénaux, petit poids) avec la possibilité, notamment pour l'edoxaban, d'administrer une dose réduite (de 60 à 30 mg) qui s'accompagne de la même efficacité clinique et d'un profil de tolérance optimisé.

J.N.