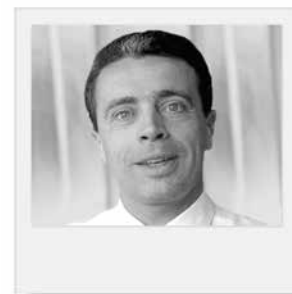


L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



L'insuffisance cardiaque est une pathologie en évolution permanente et ces derniers mois ont été marqués tant par des modifications de sa conception physiopathologique que par des améliorations de sa prise en charge thérapeutique. Les nouveautés présentées en 2016 par la Société Européenne de Cardiologie [1] portent sur sa définition, avec l'individualisation d'une troisième forme de la maladie, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire (ICFEi), et sur le traitement de sa forme à fraction d'éjection réduite (ICFEr) avec l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine (IRAN), et des précisions sur les modalités de correction de la carence martiale. Quant à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEp), elle continue à faire l'objet d'une intense activité de recherche. Sa définition plus précise grâce à l'utilisation des peptides natriurétiques, la reconnaissance de ses différentes entités cliniques et physiopathologiques – où l'amylose à la transthyrétine sauvage (ex-amylose sénile) occupe maintenant une place importante – en aboutissant à une prise en charge thérapeutique individualisée, devraient enfin permettre la mise au point de traitements efficaces où les IRAN pourraient avoir une place privilégiée.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire

Une troisième forme d'insuffisance cardiaque a donc été créée par les experts en

charge d'élaborer les recommandations de l'ESC, l'ICFEi, dans laquelle la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est comprise entre 40 et 49 %. Elle intéresse 10 à 20 % des patients. Les critères nécessaires à la définition de cette nouvelle entité (**tableau I**) sont au nombre de trois : – l'existence de symptômes associés ou non à des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ;

– une FE ventriculaire gauche comprise entre 40 et 49 % ;
– des taux élevés de peptides natriurétiques (BNP > 35 pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL) ;
– et la présence d'au moins une des conditions suivantes à l'échocardiographie : une anomalie structurelle cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche et/ou dilatation de l'oreillette gauche), une dysfonction diastolique ($E/e' \geq 13$ et/ou $e' < 9$ cm/s).

Ces derniers critères la rapprochent de l'ICFEp, dont les paramètres diagnostiques sont identiques en dehors de la FE qui est ≥ 50 %. De plus, le phénotype, la

physiopathologie et le pronostic de cette nouvelle forme d'insuffisance cardiaque sont plus proches de ceux de l'ICFEp que de ceux de l'ICFEr [2].

La création de cette troisième forme d'insuffisance cardiaque est factuellement justifiée par l'absence d'essais thé-

→ **M. GALINIER**^{1,2,3},
O. LAIREZ^{1,4},
P. FOURNIER¹,
E. CARIOU¹,
C. DELMAS^{1,3},
C. BIENDEL-PICQUET¹,
J. RONCALLI^{1,3}

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN, GREAT Networks.

³ Université Paul-Sabatier-Toulouse III ; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Médecine nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

Types d'IC		ICFEr	ICFEi	ICFEp
Critères	1		Symptômes ± signes cliniques d'IC	
	2	FEVG < 40 %	FEVG 40-49 %	FEVG ≥ 50 %
	3	-	1. Taux de peptides natriurétiques élevés : BNP ≥ 35 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 125 pg/mL 2. Au moins un des facteurs additionnels : a. une anomalie structurelle cardiaque : HVG, dilatation OG (> 34 mL/m ²) ; b. une dysfonction diastolique : $E/e' \geq 13$ ou $e' < 9$ cm/s.	

TABLEAU I : Recommandations ESC 2016 : définition de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, intermédiaire et préservée. HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; OG : oreillette gauche.

rapeutiques ayant spécifiquement porté sur ces valeurs de FE. Les essais s'intéressant à l'ICFEr n'ont inclus que des patients avec une FE $\leq 40\%$ alors que ceux consacrés à l'ICFEp ont pris indifféremment comme valeur seuil de FE 45 ou 50 %. Pour le clinicien, l'existence de cette zone grise entre 40 et 45/50 % de FEVG n'était cependant pas surprenante, légitimée par la difficulté de quantifier précisément la valeur de la FE à l'échocardiographie du fait de la variabilité de la mesure qui est d'environ 5 %.

Cette nouvelle classification, purement mathématique et non plus physiopathologique, n'est pas dépourvue de conséquence thérapeutique. En effet, alors que jusqu'à présent ces patients étaient le plus souvent considérés et traités comme des insuffisants cardiaques par altération prédominante de la fonction systolique – ce qui justifiait l'emploi des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des bêtabloquants, seuls les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) n'étaient pas indiqués – on pourrait dans l'avenir, en attendant d'hypothétiques études, se contenter de soulager leurs symptômes par des diurétiques. Or, dans les essais portant sur l'ICFEp ayant inclus des patients avec une FEVG $\geq 45\%$, les patients dont la valeur de FE était comprise entre 45 et 50 % tendaient à mieux répondre au traitement neuro-hormonal de l'insuffisance cardiaque que ceux dont la FE était réellement préservée.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

En 2016, le traitement de l'ICFEr (fig. 1) obéit plus que jamais à des recommandations précises, de niveau I ou IIa, qui s'articulent en quatre étapes et peuvent être résumées en dix points :

1. En première intention, rester fidèle, d'une part, aux IEC – en réservant les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) en cas d'intolérance

à ces derniers (toux, angioedème) – et, d'autre part, aux bêtabloquants, qui peuvent être débutés simultanément (classe I, niveau A), en les augmentant progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée la plus proche possible des doses cibles validées.

2. Utiliser parallèlement les diurétiques pour contrôler les symptômes et les signes congestifs, et en diminuer la posologie si le patient s'améliore (classe I, niveau B).

3. En deuxième intention, si le patient demeure symptomatique et si la FE reste $\leq 35\%$, introduire un ARM à condition que la fonction rénale l'autorise, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) devant être ≥ 30 mL/min/m² (classe I, niveau A).

4. En troisième intention, si le patient demeure symptomatique et si la FE reste $\leq 35\%$, trois possibilités (qui peuvent être combinées et ne s'excluent donc pas) peuvent être proposées en fonction des situations cliniques :

4.1. Si le patient tolère une pleine dose d'IEC (équivalente à 10 mg $\times$ 2 d'énalapril) ou d'ARA2, il faut substituer ce premier bloqueur du système rénine-angiotensine par un IRAN – associant un ARA2, le valsartan, et un inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril (classe I, niveau B) – qui augmente les taux des peptides natriurétiques endogènes. On débutera à la posologie de 49/51 mg 2 fois par jour, en doublant la dose à 97/103 mg 2 fois par jour après 1 mois en l'absence d'hypotension symptomatique, d'altération de la fonction rénale ou d'hyperkaliémie.

4.2. Si le patient est en rythme sinusal et la fréquence cardiaque ≥ 70 bpm (75 en France) malgré une dose maximale tolérée de bêtabloquant, l'ivabradine peut être utilisée (classe IIa, niveau B), en débutant à la posologie de 5 mg 2 fois par jour et en l'augmentant, en cas de persistance d'une tachycardie sinusale, à 7,5 mg 2 fois par jour après 1 mois.

4.3. Si le patient est en rythme sinusal et si la durée du QRS est ≥ 130 ms, les possibilités de mise en place d'un stimulateur multisite (CRT) doivent être appréciées en tenant compte de la morphologie du QRS et de sa durée. Les meilleures indications concernent les patients avec un bloc de branche gauche classe I, niveau A si le QRS est ≥ 150 ms. En cas de bloc de branche non gauche, le degré des recommandations est moindre : classe IIa, niveau B si le QRS est ≥ 150 ms ; classe IIb, niveau B si le QRS est compris entre 130 et 149 ms. Deux méta-analyses récentes ont, en effet, montré que le bénéfice de la resynchronisation était essentiellement lié à la largeur des QRS et non à l'aspect du bloc [3]. La resynchronisation est contre-indiquée si la durée du QRS est < 130 ms (classe III, niveau A) en raison des résultats négatifs de l'étude ECHO-CRT [4]. En cas de fibrillation atriale, un CRT peut être implanté chez les patients restant en classe NYHA III-IV avec un QRS ≥ 130 ms, en association avec une stratégie permettant la stimulation biventriculaire.

5. Un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiqué en prévention primaire chez les patients en stade II à III de la NYHA si la FE reste $\leq 35\%$ malgré un traitement optimal instauré depuis au moins 3 mois ou en prévention secondaire après une arythmie ventriculaire symptomatique (TV, FV), seul ou associé à une CRT (classe I, niveau A), à condition que les patients aient une espérance de vie sans incapacité d'au moins 1 an.

6. Ne pas ajouter à l'association IEC-ARM un ARA2 ou un inhibiteur de la rénine en raison du risque d'hyperkaliémie et/ou d'insuffisance rénale (classe III, niveau C), les ARA2 pouvant éventuellement être associés aux IEC chez les patients ne tolérant pas les ARM (classe IIb, niveau C), ce qui reste une situation rare. En effet, l'étude ATMOSPHERE [5] a mis un terme au développement de l'aliskiren dans l'insuffisance cardiaque, cet

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

inhibiteur direct de la rénine n'ayant pas démontré sa non-infériorité par rapport à l'énalapril, ni sa supériorité en association aux IEC par rapport à l'énalapril seul – alors que cette association augmente le risque d'événements indésirables – confirmant l'intérêt limité et le risque d'un double blocage du système rénine-angiotensine.

7. Rechercher une carence martiale et la traiter par voie intraveineuse en uti-

lisant le fer carboxymaltose (classe IIa, niveau A) pour améliorer les symptômes et la performance à l'effort, ce traitement ne pouvant être administré qu'en milieu hospitalier (*tableau II*).

8. En quatrième intention, en cas de persistance de symptômes malgré les mesures thérapeutiques ci-dessus, peuvent être alors envisagées, en fonction de l'âge du patient et des circonstances cliniques :

8.1. Une optimisation du traitement médical par l'adjonction de digoxine ou d'une association dinitrate d'isosorbide-hydralazine (médicament non disponible en France) (classe IIb, niveau B), cette dernière thérapeutique étant surtout utile chez les patients afro-américains en association avec les IEC et, en France, chez les insuffisants rénaux en cas de contre-indication aux IEC.

■ **En cas de fibrillation atriale**, la digoxine peut être utilisée plus pré-

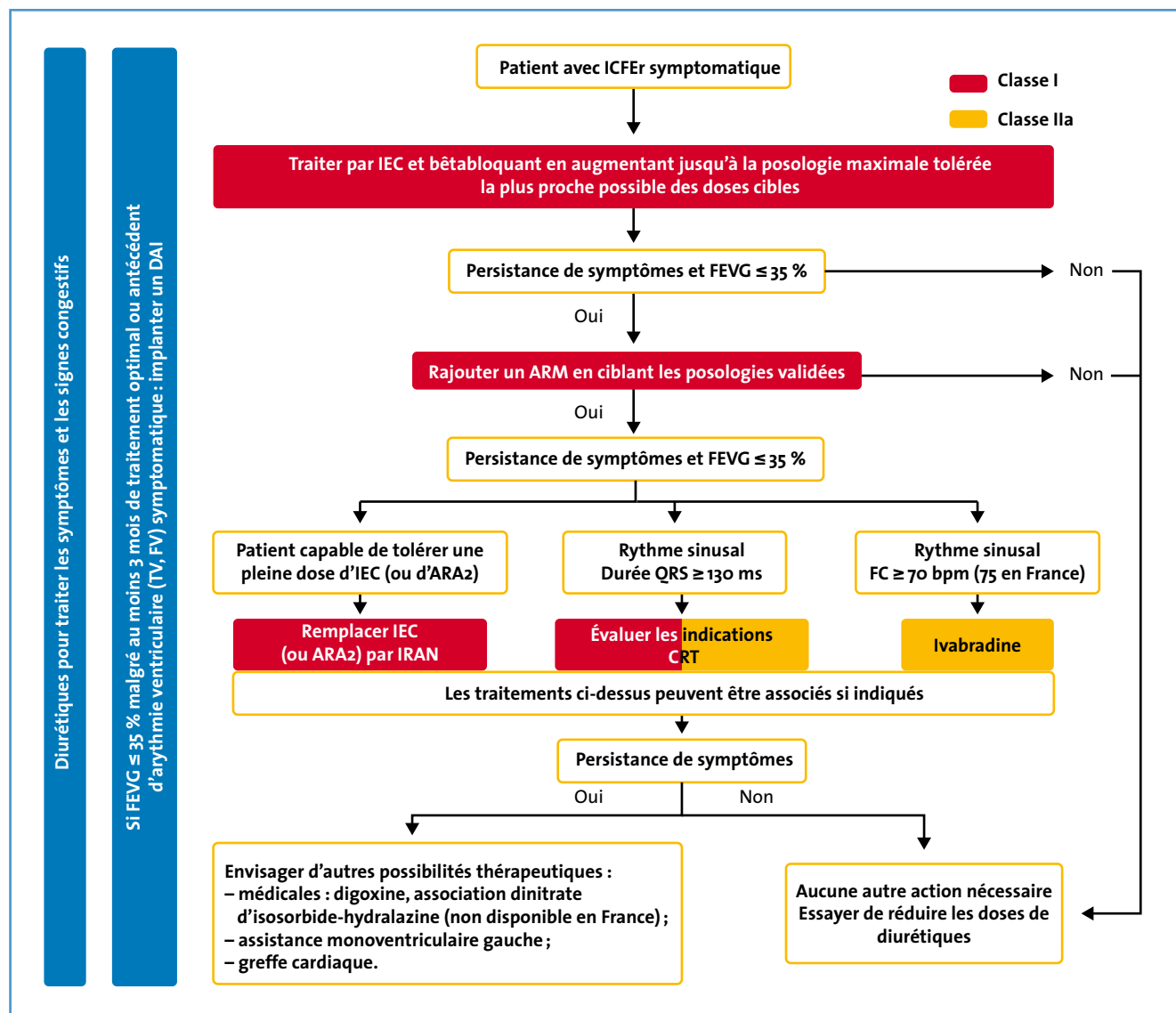


FIG. 1: Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (Recommandations 2016).

Comorbidités	Classe	Niveau
Carence martiale Le fer carboxymaltose par voie IV peut être utilisé chez les patients symptomatiques avec une ICFE réduite et une carence martiale définie par une ferritinémie < 100 µg/L ou un CST < 20 % et une ferritinémie entre 100 et 299 µg/L, afin d'améliorer les symptômes, la qualité de vie et les capacités à l'exercice.	Ila	A
Diabète La metformine peut être utilisée en 1 ^{re} ligne de traitement du contrôle glycémique chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques en l'absence de contre-indication.	Ila	C

TABEAU II : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des comorbidités des patients en IC.

cocement en cas d'échec des seuls bêtabloquants à ralentir la fréquence ventriculaire (classe IIa, niveau B). La cible de la fréquence cardiaque est alors située entre 70 et 90 bpm bien qu'une valeur < 100 bpm reste acceptable, un contrôle trop strict de la fréquence cardiaque < 70 bpm pouvant être délétère. En effet, alors qu'en rythme sinusal une fréquence cardiaque > 80 bpm est associée à une mortalité accrue, en cas de fibrillation atriale cela n'est vrai que si la fréquence ventriculaire est > 100 bpm [6, 7].

■ Deux méta-analyses se sont récemment intéressées à la digoxine dans la fibrillation atriale permanente et rapportent des résultats contradictoires. La première [8], regroupant 19 études et 91 379 patients insuffisants cardiaques en fibrillation atriale, conclut à une augmentation de 14 % de la mortalité chez ceux traités par digoxine. La seconde [9], reprenant 52 études et 46 274 patients insuffisants cardiaques en fibrillation atriale, conclut à un effet neutre sur la mortalité mais à une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

■ Parallèlement, une autre méta-analyse n'a pas retrouvé de bénéfice des bêtabloquants sur la mortalité et les hospitalisations chez les patients avec ICFE et fibrillation atriale [10]. Ainsi, la digoxine, qui est plus active sur le contrôle de la fréquence cardiaque au repos qu'à l'effort, peut être utilisée pour contrôler la fréquence ventriculaire des patients sédentaires ou quand les bêtabloquants

sont mal tolérés (notamment en cas d'hypotension artérielle) ou contre-indiqués. Quant à l'ablation par radiofréquence, qui fait son apparition dans les recommandations 2016 (classe IIb, niveau B), elle est indiquée lorsque persistent des symptômes ou des signes cliniques d'insuffisance cardiaque malgré un traitement médical optimal et une fréquence cardiaque contrôlée.

■ Une méta-analyse de 15 études regroupant 1 464 patients a montré que l'ablation permettait de maintenir le rythme sinusal chez 66 % des patients. Par ailleurs, les patients insuffisants cardiaques ayant une fibrillation atriale non valvulaire et éligibles à un traitement anticoagulant doivent plutôt être traités par un anticoagulant oral direct que par anti-

tamines K (AVK) (classe IIa, niveau B), du fait de la réduction des hémorragies cérébrales et de la mortalité sous l'effet de ces nouveaux anticoagulants;

8.2. Une assistance circulatoire monoventriculaire gauche, soit en pont vers la transplantation (classe IIa, niveau C), soit en traitement définitif en cas de contre-indication à la greffe (classe IIa, niveau B), à condition que la fonction systolique ventriculaire droite l'autorise. Dans l'avenir, il est possible que ce type d'assistance soit proposé à un stade évolutif plus précoce, l'étude observationnelle ROADMAP [11] ayant démontré son intérêt chez des patients en stade IIIb-IV avec FE < 25 % ne recevant pas encore d'inotrope avec une amélioration de la survie et des capacités d'effort par rapport à un groupe témoin sous traitement médical optimal.

8.3. Une transplantation cardiaque en l'absence de contre-indication.

9. Traiter par pression positive continue les apnées du sommeil obstructives mais, en cas d'apnée du sommeil centrale prédominante, ne pas traiter par ventilation servo-assistée (classe III, niveau B) (**tableau III**);

10. Établir un plan personnalisé de soins pour chaque patient avec une approche multidisciplinaire comportant une édu-

Comorbidités	Classe	Niveau
Apnées du sommeil La ventilation auto-asservie est contre-indiquée chez les patients avec une ICFE réduite et une apnée du sommeil centrale prédominante en raison d'une augmentation de la mortalité toutes causes et cardiovasculaire.	III	B
Diabète Les thiazolidinediones (glitazones) sont contre-indiquées chez les patients avec une IC, en raison du risque d'aggravation de l'IC et d'augmentation des hospitalisations pour IC.	III	A
Pathologies rhumatologiques Les AINS et les inhibiteurs de la Cox-2 sont contre-indiqués chez les patients avec IC en raison du risque d'aggravation de l'IC et d'augmentation des hospitalisations pour IC.	III	B

TABEAU III : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des comorbidités des patients en IC.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

cation thérapeutique (classe I, niveau A) et, si possible, une activité physique d'endurance (classe I, niveau A).

Ainsi, entre révolution et évolution, les experts européens ont opté pour cette deuxième solution avec une évolution progressive des pratiques, en insistant sur l'individualisation des décisions thérapeutiques et non un suivi aveugle de ces recommandations qui témoignent de la richesse du traitement de l'ICFEr. Leurs confrères américains ont été moins attentistes et, dans la mise à jour des recommandations 2013 de l'ACC/AHA [12], ils proposent une stratégie différente du blocage du système rénine-angiotensine débutant par un IRAN et réservant les IEC aux patients ne pouvant être traités par IRAN (comme ceux présentant des antécédents d'angioedème) et les ARA2 aux patients ne pouvant être traités ni par IRAN, ni par IEC.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'ICFEp n'est pas une maladie unique et homogène, mais un syndrome protéiforme, à la physiopathologie complexe, dépendant de l'étiologie dominante et associé à diverses comorbidités [13]. À la différence de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, uniformisée par les conséquences neuro-hormonales de l'altération de la fraction d'éjection, son traitement ne repose sur aucune recommandation solide [1], les cinq grands essais thérapeutiques qui lui ont été consacrés n'ayant pu démontrer une diminution significative de la morbi-mortalité.

Si l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche est le dénominateur commun de ce syndrome, responsable de la dyspnée et de la rétention hydrosodée et rendant compte de la nécessité de contrôler la volémie, le traitement de fond des ICFEp est avant tout étiologique. Ainsi, il n'existe pro-

bablement pas de traitement uniforme de l'ICFEp, les choix des thérapeutiques devant se faire sur mesure, en fonction de l'étiologie et donc du processus physiopathologique dominant. Une analyse phénotypique précise – prenant en compte les données cliniques, étiologiques, biologiques, échocardiographiques, les comorbidités voire les résultats de l'IRM myocardique et de la scintigraphie au diphosphonate – est donc nécessaire afin d'aboutir à une classification physiopathologique des différentes formes d'ICFEp et de proposer un traitement adapté [13].

Les principales étiopathogénies sont :

- les formes par surcharge barométrique, dominées par la cardiopathie hypertensive ;
- les formes par surcharge volumétrique, avec l'obésité morbide et l'insuffisance rénale ;
- les formes par atteinte myocardique avec, d'une part, la cardiomyopathie propre au syndrome métabolique et au diabète et, d'autre part, les cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives, sans oublier la cardiopathie ischémique.

Une approche nouvelle utilisant les outils informatiques habituellement dédiés au génotypage, le "*phenomapping*", a permis, à partir des données cliniques et paracliniques recueillies chez des patients atteints d'ICFEp, d'individualiser trois grands groupes phénotypiques qui se distinguent par leur pronostic et pourraient justifier des attitudes thérapeutiques spécifiques [13, 14].

>>> **Le premier groupe** correspond probablement aux formes débutantes de la maladie, les patients étant plus jeunes, rarement diabétiques, les taux de peptides natriurétiques de type B moins élevés, la fonction rénale non altérée, la masse ventriculaire gauche, le volume de l'oreillette gauche, les pressions de remplissage ventriculaires gauches et les pressions pulmonaires inférieures par rapport aux deux autres groupes.

Logiquement, c'est lui qui a le meilleur pronostic et devrait répondre le mieux aux traitements.

>>> **Le deuxième groupe** se caractérise par une forte prévalence de l'obésité, de l'hypertension artérielle, du diabète et des apnées du sommeil obstructives. Sur le plan hémodynamique, il a le débit cardiaque le plus élevé, tableau compatible avec les conséquences cardiaques de l'obésité et du syndrome métabolique. Son pronostic est intermédiaire. L'obésité, par ses conséquences cardiaques directes et en raison des facteurs de risque qu'elle favorise, joue en effet un rôle croissant dans la genèse de l'insuffisance cardiaque, comme l'a confirmé une méta-analyse de 23 études prospectives ayant inclus 647 388 sujets [15]. Chaque augmentation de 5 unités de l'indice de masse corporelle augmente le risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque de 41 % (OR : 1,41 ; IC 95 % : 1,34-1,47) et de décès lié à l'insuffisance cardiaque de 26 % (OR : 1,26 ; IC 95 % : 0,85-1,87). En outre, le tissu adipeux cardiaque participe, à côté des comorbidités partagées comme le syndrome d'apnée du sommeil, à l'apparition d'une fibrillation atriale [16], facteur essentiel de décompensation des ICFEp.

Le diabète et plus particulièrement l'hyperglycémie chronique favorisent l'augmentation de la rigidité myocardique et artérielle par de multiples mécanismes – produits de glycation avancée, dysfonction mitochondriale, stress oxydatif, altération de l'homéostasie calcique, fibrose interstitielle – aboutissant à une altération de la fonction diastolique qui a conduit certains à individualiser une véritable cardiomyopathie diabétique au sein de l'ICFEp [17]. Celle-ci est en fait rarement isolée, l'HTA et l'obésité étant le plus souvent associées au diabète de type 2, ces facteurs de risque pouvant de plus être à l'origine d'une ischémie myocardique par lésions coronariennes épicaudiques ou anomalies de la microcirculation.

Au cours de l'étude EMPA-REG [18], un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2, l'empaglifozine, a diminué de 35 % l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques de type 2 porteurs d'une maladie athéromateuse documentée. À côté du contrôle glycémique, il est probable que les autres effets cardiovasculaires des inhibiteurs sélectifs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (réduction du poids, de la pression artérielle sans augmentation du tonus sympathique, de la rigidité artérielle et du double produit fréquence-pression suggérant une diminution de la post-charge), associés à la diurèse osmotique induite par l'augmentation de l'excrétion urinaire de glucose avec réduction du volume plasmatique, expliquent en partie cet effet bénéfique sur l'insuffisance cardiaque [19].

Malgré ces effets natriurétiques et diurétiques mimant l'action des thiazidiques, il n'est observé avec l'empaglifozine ni hypokaliémie, ni hyperuricémie, ni modification lipidique adverse. Une étude va maintenant tester spécifiquement l'intérêt de cette classe thérapeutique dans l'ICFEP des patients diabétiques. Quant à un agoniste du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), le liraglutide, malgré une diminution des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité toutes causes au cours de l'étude LEADER [20], il n'a pas démontré d'effet bénéfique sur le remodelage ventriculaire gauche au cours de l'ICFE réduite [21], ce qui n'incite pas à le tester au cours de l'ICFEP. Enfin, le blocage du système rénine-angiotensine en cas d'HTA associée reste nécessaire chez les patients diabétiques.

>>> **Le troisième groupe** correspond aux formes les plus évoluées du syndrome, les patients étant plus âgés, moins souvent en surcharge pondérale, les taux de peptides natriurétiques étant plus élevés, la fonction rénale fréquemment altérée, la durée du QRS plus élargie, la

masse ventriculaire gauche, le volume de l'oreillette gauche, les pressions de remplissage ventriculaires gauches et les pressions artérielles pulmonaires plus élevées et le débit cardiaque plus bas. Logiquement, c'est lui qui a le plus mauvais pronostic et devrait mal répondre aux traitements, ce qui pourrait expliquer en partie les échecs des tentatives thérapeutiques antérieures. Il est ainsi rassurant que les données de l'intelligence artificielle retrouvent celles du bon sens clinique...

Le profil clinique, hémodynamique et pronostique des patients du 3^e groupe correspond sur de nombreux points à celui que l'on attendrait d'un patient atteint d'amylose cardiaque. L'amylose sénile, ou **amylose à transthyréline sauvage** – par opposition à l'amylose à transthyréline mutée, maladie familiale de transmission autosomique dominante – est une pathologie sporadique d'expression quasi exclusivement cardiaque, à l'exception du syndrome du canal carpien, qui prédomine chez l'homme de plus de 60 ans [22]. Tout comme l'ICFEP, sa prévalence augmente avec le vieillissement de la population [23]. Une récente série autopsique retrouvait ainsi 17 % d'amylose à transthyréline sauvage dans une population de patients avec ICFEP, pouvant dépasser 60 % chez les patients de 90 ans et plus [24]. En l'absence de biomarqueur diagnostique et étant donné une localisation quasi exclusive au niveau du cœur, son diagnostic a longtemps été méconnu devant la réticence légitime des cardiologues à obtenir, à cet âge, la preuve histologique de l'amylose par la réalisation de biopsies myocardiques.

La découverte récente et fortuite que les cœurs atteints d'amylose à transthyréline fixaient les diphosphonates technétiés lors des scintigraphies osseuses a permis de développer un outil diagnostique non invasif [25]. Ce nouvel outil a ouvert la voie à de nouveaux travaux dans le domaine de l'exploration étiolo-

gique de l'ICFEP, confirmant le fait que, dans une population de patients âgés de plus de 60 ans, 13 à 18 % avaient une fixation myocardique de traceurs osseux compatible avec la présence de dépôts amyloïdes [26, 27].

Dans notre série, par rapport aux autres patients atteints d'ICFEP, les sujets présentant une amylose à la transthyréline sauvage ont moins souvent des antécédents d'hypertension artérielle; leur niveau de pression artérielle systolique est plus bas; à l'électrocardiogramme, les complexes QRS sont de plus bas voltage mais de durée supérieure; à l'échocardiographie, l'hypertrophie ventriculaire gauche est plus marquée et le *strain* longitudinal global plus diminué avec une augmentation du ratio du *strain* longitudinal de l'apex à la base. Néanmoins, seule la réalisation systématique d'une IRM myocardique et d'une scintigraphie au diphosphonate permet un diagnostic précis.

Il est à espérer que l'inclusion probable d'un certain nombre de ces patients dans l'essai PARAGON-HF (en cours) – duquel les patients atteints de cardiomyopathie restrictive sont exclus mais où la réalisation d'IRM et de scintigraphie "osseuse" n'est pas systématique – n'influence pas les chances de succès de l'association sacubitril-valsartan dans le traitement de l'ICFEP [28]. En effet, à la différence des essais antérieurs basés sur la seule inhibition du système rénine-angiotensine, qui est peu activé au cours de l'ICFEP, il s'agit d'un traitement physiopathologique adapté, l'accumulation des peptides natriurétiques endogènes grâce à l'inhibition de la néprilysine permettant à la fois de contrôler efficacement l'augmentation de la volémie et de lutter contre les anomalies du système vasculaire.

Pour les patients les plus gravement atteints, un dispositif mis en place par voie percutanée – créant une petite communication interauriculaire afin

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations	Classe	Niveau
Les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires doivent être systématiquement recherchées et traitées par des interventions efficaces et sûres pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et/ou le pronostic.	I	C
Les diurétiques doivent être utilisés chez les patients congestifs pour améliorer les symptômes et les signes.	II	B

TABEAU IV : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée ou intermédiaire.

de faire baisser les pressions auriculaires gauches à l'effort en créant un *shunt* gauche-droit – a été testé chez 66 patients au cours de l'étude REDUCE-HF [29]. Cet essai a démontré la faisabilité et la sécurité de cette technique avec 97 % de succès d'implantation sans aucune complication péri-procédurale. Une réduction des pressions capillaires au repos et à l'effort a été observée chez 71 % des patients, avec une amélioration de la classe de la NYHA et de la distance de marche au test de 6 minutes, ainsi qu'une dilatation modérée des cavités droites, sans qu'il y ait pour autant de variation du NT-proBNP.

En attendant ces éventuels progrès, comme le soulignent les dernières recommandations de l'ESC, il faut se contenter de contrôler les symptômes et les signes congestifs par les diurétiques et de prendre en charge étiologies et comorbidités, qui y sont particulièrement fréquentes, par des interventions efficaces et sûres (**tableau IV**), la ventilation servo-assistée restant alors utilisable en cas d'apnée du sommeil centrale prédominante.

La surveillance des patients insuffisants cardiaques chroniques

La télésurveillance du poids et des symptômes associée à un suivi téléphonique n'a pas démontré son efficacité au cours de l'essai BEAT-HF réalisé en Californie [30]. Néanmoins, le nombre élevé de

patients non ou imparfaitement suivis dans cette étude en réduit la portée et souligne la difficulté de réalisation de tels essais, d'autant que la récente méta-analyse *Cochrane* [31] réalisée sur ce sujet confirme l'efficacité de ces techniques.

La télésurveillance de l'état hémodynamique des patients à l'aide de capteurs embarqués ou externes – en permettant une adaptation thérapeutique précise, aidant notamment la gestion des diurétiques – pourrait éviter les décompensations et donc les hospitalisations. La surveillance du niveau des pressions artérielles pulmonaires à l'aide d'un capteur sans fil introduit dans l'artère pulmonaire inférieure, le dispositif CardioMEMS®, a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité, grâce à une double anti-agrégation plaquettaire temporaire, au cours de l'essai CHAMPION [32]. Chez 550 insuffisants cardiaques en stade III, le nombre de réadmissions dans les 6 mois suivant l'implantation du système est, en effet, réduit de 33 % chez les malades hémodynamiquement suivis. Son utilisation est recommandée chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques ayant déjà été hospitalisés pour décompensation cardiaque afin de réduire les réhospitalisations (classe IIb, niveau B).

La surveillance de l'impédance pulmonaire ou thoracique, reflet indirect de l'état de congestion pulmonaire, inversement corrélée au niveau des pressions capillaires pulmonaires, a donné des résultats contradictoires. Embarquée

au sein des défibrillateurs, elle ne s'est pas révélée efficace au cours de l'essai OptiLink HF [33]. Une surveillance permanente du signal électrique, avec une analyse de la fréquence cardiaque et de sa variabilité, des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire, ainsi que l'appréciation de l'activité chez des patients porteurs de défibrillateurs et/ou stimulateurs multisites, ont fait l'objet de la présentation à l'ESC 2016 de deux études négatives.

>>> L'étude REM-HF [34], multicentrique, non aveugle, a testé l'intérêt d'une surveillance hebdomadaire de ces paramètres *versus* un groupe contrôle non télésuivi chez 1 650 patients présentant une ICFer, parfaitement bien traités. Elle n'a retrouvé aucun effet de la télésurveillance, l'*odd ratio* étant de 1 aussi bien pour le critère primaire, associant mortalité et hospitalisation cardiovasculaire, que pour les critères secondaires, et ce malgré une bonne observance et un suivi excellent. De même, elle n'a identifié aucun sous-groupe qui aurait pu tirer bénéfice de la télésurveillance.

>>> L'étude MORE-CARE [35] est à peu près similaire. Elle a inclus 917 patients présentant une ICEFr implantés d'un défibrillateur biventriculaire sous traitement médical optimal, randomisés entre télésurveillance et surveillance classique en centre d'implantation. Après un suivi moyen de 24 mois, aucune différence significative n'a été observée sur le critère primaire, associant mortalité et hospitalisation liées au dispositif. En revanche, pour les critères secondaires, incluant les coûts et l'utilisation des ressources, la télésurveillance est supérieure à la surveillance effectuée en centre en raison de la réduction des consultations.

Plusieurs raisons ont été avancées pour expliquer ces résultats négatifs, qui pourraient être liés :

– soit aux patients, dont le traitement médical et électrique était optimal et ne

pouvait donc être amélioré à l'issue de la télésurveillance ;

– soit au paramètre biologique télésuivi, le signal électrique étant probablement peu intéressant car ne renseignant pas sur l'état hémodynamique, en particulier la rétention hydrosodée ;

– soit à l'absence de réactivité du système et/ou des professionnels de santé ; ainsi, dans l'étude REM-HF, la survenue d'une alarme n'a abouti que dans 16 % des cas à une modification du traitement alors que ce chiffre était de 30 % au cours de l'essai OptiLink-HF. D'autant que la mesure de l'impédance thoracique par un dispositif non invasif au cours de l'étude IMPEDANCE-HF [36] – réalisée en simple aveugle chez 256 insuffisants cardiaque en stade II à IV malgré un traitement médical optimal depuis plus de 3 mois avec une FE < 35 % – a réduit de 56 % (par rapport au groupe contrôle) le taux d'hospitalisations lié à l'insuffisance cardiaque et de 43 % la mortalité toutes causes après un suivi moyen de 48 mois.

Plus que des différences techniques, les résultats divergents de ces études proviennent de la gestion du suivi des alertes, qui doit être le plus rigoureux possible et aboutir à un protocole thérapeutique prédéfini, notamment dans la gestion des diurétiques.

L'insuffisance cardiaque aiguë

Les nouvelles recommandations de l'ESC ont précisé les critères d'admission en unité de soins intensifs des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë [1, 37, 38] : nécessité d'intubation pour ventilation assistée, signes ou symptômes d'hypoperfusion, saturation en oxygène (SpO₂) < 90 % malgré une supplémentation en oxygène, fréquence respiratoire > 25/min avec utilisation des muscles respiratoires accessoires, fréquence cardiaque < 40 ou > 130 bpm, hypotension artérielle avec pression systolique < 90 mmHg. Les autres patients doivent être hospitalisés en unité de

soins traditionnels, une minorité seulement pouvant quitter directement les services d'urgence-portes.

Peu de progrès ont été réalisés sur le plan thérapeutique, mais en attendant les résultats des études en cours avec la sérélaxine, la place des vasodilatateurs a été précisée, les dérivés nitrés intraveineux pouvant être utilisés si la pression artérielle systolique est > 90 mmHg (et non 110 comme antérieurement) en l'absence de symptômes d'hypoperfusion [1]. Quant aux inotropes, ils se résument le plus souvent à la dobutamine, l'action vasodilatatrice du lévosimendan [39] limitant son indication et ce médicament étant contre-indiqué si la PAS est < 85 mmHg.

Tous les espoirs portent sur l'omécantiv mécarbnil, un activateur sélectif de la myosine qui, dans l'étude ATOMIC-AHF [40] chez 606 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë avec une FE ≤ 40 %, a été testé en administration intraveineuse de 48 h à raison de 3 doses de concentration croissante par rapport au placebo. Si, sur l'ensemble des patients, l'étude est négative, l'omécantiv mécarbnil ne modifiant pas de manière significative le critère primaire – la dyspnée appréciée par l'échelle de Likert – ni les critères secondaires, dans une sous-analyse préspecifiée, la plus forte posologie améliore la dyspnée. De plus, l'omécantiv mécarbnil entraîne de manière dose-dépendante une augmentation du temps d'éjection systolique ventriculaire gauche et diminue les volumes télésystoliques. Si, cliniquement, il est bien toléré, sans effet arythmogène auriculaire ou ventriculaire, son utilisation est associée à une élévation très modérée des concentrations de troponine plasmatique non dose-dépendante.

La stratégie afin d'éviter les réhospitalisations précoces a été précisée par les nouvelles recommandations, les patients à leur sortie devant être hémodynamiquement stables, avoir une

volémie normale sous traitement oral et une fonction rénale stabilisée depuis au moins 24 heures. L'inclusion dans un programme d'éducation thérapeutique est hautement souhaitable et les patients doivent revoir leur médecin généraliste dans la semaine qui suit, rejoignant ainsi les mesures du programme PRADO qui se met progressivement en place en France. Ces règles sont particulièrement importantes à l'issue de la première décompensation, après laquelle existe une phase de transition de quelques mois durant laquelle une optimisation rapide du traitement grâce à l'implication des cardiologues doit permettre d'éviter de nombreuses réhospitalisations.

Bibliographie

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. LAM CSP, SOLOMON SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1049-1055.
3. CLELAND JG, ABRAHAM WT, LINDE C *et al.* An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 2013;34:3547-3556.
4. RUSCHITZKA F, ABRAHAM WT, SINGH JP *et al.* Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*, 2013;369:1395-1405.
5. McMURRAY JJ, KRUM H, ABRAHAM WT *et al.* Aliskiren, énalapril, or aliskiren and énalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2016;374:1521-1532.
6. LI SJ, SARTIPY U, LUND LH *et al.* Prognostic significance of resting heart rate and use of β -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish heart failure registry. *Circ Heart Fail*, 2015;8:871-879.
7. FAUCHIER L, GRIMARD C, PIERRE B *et al.* Comparison of betablocker and digocin

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

- alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol*, 2009;103:248-254.
8. VAMOS M, ERATH JW, HOHNLOSER SH *et al*. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*, 2015;36:1831-1838.
 9. ZIFF OJ, LANE DA, SAMRA M *et al*. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, 2015;351:h4451. Doi:10.1136/bmj.h4451
 10. KOTCHA D, HOLMES J, KRUM H *et al*. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2014;384:2235-2243.
 11. ESTEP JD, STARLING RC, HORSTMANSHOFF DA *et al*. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients : results from the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1747-1761.
 12. YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B *et al*. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 of the ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1476-1488.
 13. SHAH SJ, KATZ DH, SELVARAJ S *et al*. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015;131:269-279.
 14. SHAH SJ, KATZ DH, DEO RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*, 2014;10:407-418.
 15. AUNE D, SEN A, NORAT T *et al*. Body mass index, abdominal fatness and heart failure incidence and mortality : a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, 2016;133:639-649.
 16. MAHAJAN R, LAU DH, BROOKS AG *et al*. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1-11.
 17. SEFEROVIC PM, PAULUS WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*, 2015;36:1718-1727.
 18. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al*. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
 19. CHILTON R, TIKKANEN I, CANNON CP *et al*. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2015;17:1180-1193.
 20. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANSEN K *et al*. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:311-322.
 21. JORSAL AJ, KISTORP C, HOLMAGER P *et al*. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in chronic heart failure patients with and without diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2016;doi:10.1002/ehf.657. [Epub ahead of print]
 22. GERTZ MA, BENSON MD, DYCK PJ *et al*. Diagnosis, prognosis and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2451-2466.
 23. 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.
 24. MOHAMMED SF, MIRZOEYEV SA, EDWARDS WD *et al*. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2014;2:113-122.
 25. RAPEZZI C, QUARTA CC, GUIDALOTTI PL *et al*. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011;38:470-478.
 26. GONZÁLEZ-LÓPEZ E, GALLEGU-DELGADO M, GUZZO-MERELLO G *et al*. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2015;36:2585-2594.
 27. BENNANI-SMIES Y, VICTOR G, RIBES D *et al*. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016;32:1403-1413.
 28. KATSANOS S, BISTOLA V, PARISSIS JT. Combining angiotensin II receptor 1 antagonism and neprilysin inhibition for the treatment of heart failure. *Expert Rev Pharmacol*, 2016;1-11. [Epub ahead of print]
 29. HASENFUSB G, HAYWARD C, BURKHOFF D *et al*. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicenter, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet*, 2016;387:1298-1304.
 30. ONG MK, ROMANO PS, EDGINGTON S *et al*. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the better effectiveness after transition – Heart Failure (BEAT-HF) Randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2016;176:310-318.
 31. INGLIS SC, CLARK RA, DIERCKX R *et al*. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;10:CD007228.
 32. ABRAHAM WT, STEVENSON LW, BOURGE RC *et al*. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *Lancet*, 2016;387:453-461.
 33. BÖHM M, DREXLER H, OSWALD H *et al*. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2016. Pii: ehw099
 34. MORGAN JM, DIMITROV BD, GILL J *et al*. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1039-1045.
 35. BORIANI G, DA COSTA A, QUESADA A *et al*. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2016. doi:10.1002/ehf.626
 36. SHOCHAT MK, SHOTAN A, BLONDHEIM DS *et al*. Non-invasive lung IMPEDANCE-Guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Card Fail*, 2016;22:713-722.
 37. FONAROW GC, ADAMS KF, ABRAHAM WT *et al*. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA*, 2015;293:572-580.
 38. MEBAZAA A, YILMAZ MB, LEVY P *et al*. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2015;17:544-558.
 39. GONG B, LI Z, YAT WONG PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015;29:1415-1425.
 40. TEERLINK JR, FELKER GM, McMURRAY JJ *et al*. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1444-1455.

Le Pr M. Galinier a déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des boards et conférences pour les laboratoires Novartis, Pfizer et Vifor. Les autres co-auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.