

L'année cardiologique

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



**M. GALINIER^{1,2,3}, E. CARIOU¹,
O. LAIREZ^{1,4}, P. FOURNIER¹,
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.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie aux multiples visages. Ainsi, en l'absence cette année de grands essais thérapeutiques positifs, les progrès portent sur la prise en charge de sa complication rythmique la plus fréquente, la fibrillation atriale, et de ses comorbidités, carence martiale et diabète. En revanche, le traitement de ses formes à fraction d'éjection préservée et aiguë reste toujours en échec.

La bendopnée : nouveau symptôme d'insuffisance cardiaque

Bien que la première description d'une insuffisance cardiaque remonte au papyrus Ebers, un nouveau symptôme a été récemment rapporté [1, 2] : la bendopnée, définie par la survenue d'une dyspnée en antéflexion, typiquement lorsque le patient se chausse, et secondaire à une augmentation des pressions de remplissage. À l'heure où le dosage des peptides natriurétiques de type B et l'échocardiographie Doppler ont tendance à prendre le pas sur la clinique, il est réconfortant d'enrichir notre champ sémiologique !

Ainsi, si la dyspnée d'effort demeure le symptôme le plus fréquent dans l'insuffisance cardiaque et sa classification par le score de la NYHA une aide précieuse pour nos décisions thérapeutiques, son caractère non spécifique doit conduire à la recherche de symptômes plus spécifiques, traduisant une augmentation des pressions de remplissage, comme l'orthopnée et la bendopnée, bien que cette dernière puisse survenir chez les sujets âgés et/ou obèses en dehors de

toute insuffisance cardiaque. La fréquence de la bendopnée au cours de l'insuffisance cardiaque est estimée entre 28 et 49 % selon les deux séries qui lui ont été consacrées [1, 3], qui ont toutes deux mesuré le temps d'apparition de cette difficulté respiratoire en position penchée en avant, variant de 8 à 12,5 s en moyenne, et devant par définition survenir en moins de 30 s. Lors de l'examen clinique, l'existence d'une bendopnée est reliée à une fréquence plus élevée d'hépatomégalie et de reflux hépato-jugulaire. À l'échocardiographie-Doppler, ce nouveau symptôme est plus fréquemment associé à une dilatation des cavités auriculaires gauches et droites ainsi qu'à une élévation des pressions artérielles pulmonaires systoliques, mais non à la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, étant aussi bien retrouvé dans les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection réduite que préservée. La bendopnée participe à l'altération de la qualité de vie des patients, à l'origine d'une limitation subjective chez 80 % d'entre eux (55 % ne pouvant plus se chausser eux-mêmes) majorée par une augmentation de l'index de masse corporelle.

Un récent travail, portant sur 250 patients hospitalisés pour décompensation d'une insuffisance cardiaque, a tenté de déterminer sa signification pronostique à court terme. La présence d'une bendopnée est reliée significativement à un stade de la NYHA plus sévère et à un taux de mortalité à 6 mois plus élevé (RR : 1,39 ; IC 50 % : 1,07-1,79 ; p = 0,025) en analyse univariée. Relation avec la mortalité non retrouvée en analyse multivariée sauf chez les patients en stade III ou IV de la NYHA. Cependant,

les patients qui décèdent ont un temps d'apparition de la dyspnée en position penchée en avant plus bref (11,2 s) que ceux qui survivent (14,6 s ; p = 0,01).

Il reste maintenant à déterminer les effets de nos traitements sur ce nouveau symptôme qui, s'il apparaît plus fréquent dans les formes sévères de la maladie, mérite d'être recherché chez tous nos patients, voire chez les sujets à risque de développer une insuffisance cardiaque.

Insuffisance cardiaque et fibrillation atriale

Insuffisance cardiaque et fibrillation atriale sont deux pathologies fréquemment associées, participant à l'aggravation l'une de l'autre. Au cours de l'insuffisance cardiaque, l'incidence de la fibrillation atriale augmente avec la sévérité de la maladie, passant dans les essais thérapeutiques de 10 à 40 % du stade I au stade IV de la NYHA et intéres-

sant jusqu'à 60 % des patients dans les registres où la population est plus âgée. Ses conséquences sont particulièrement graves. À court terme, il s'agit d'un des principaux facteurs déclenchant des décompensations et, à long terme, la perte de la systole auriculaire participe à l'altération de l'état hémodynamique et, chez les patients antérieurement en rythme sinusal, elle est associée à une diminution de la survie.

En dehors des cas de tachycardiomyopathie dont la fibrillation atriale est la principale cause, il n'était cependant pas clairement établi si l'aggravation du pronostic constatée en cas de fibrillation atriale était reliée à cette dernière, en faisant un véritable facteur aggravant, ou si elle ne représentait qu'un marqueur d'une atteinte plus sévère. Au cours de la fibrillation atriale, l'incidence de l'insuffisance cardiaque varie de 30 à 60 % au cours des essais thérapeutiques les plus récents. Elle augmente le risque thromboembolique comme le rappelle le C de "Congestive Heart Failure" (première lettre de l'acronyme "CHADS₂-Vasc₂"), majore le risque hémorragique du fait de la fragilité et de la plurimédication des patients insuffisants cardiaques, et diminue l'efficacité et la sécurité des AVK en réduisant le temps passé à l'équilibre.

Sa prise en charge thérapeutique demeurerait incertaine, deux attitudes étant possibles : le contrôle du rythme ou le simple contrôle de la fréquence cardiaque. Jusqu'à présent, la stratégie de contrôle du rythme ne s'était pas révélée supérieure à celle du contrôle de la fréquence pour réduire la morbi-mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque [4], où seule l'amiodarone peut être utilisée en raison des effets proarythmogènes ou inotropes négatifs des autres antiarythmiques [5]. L'utilisation des techniques d'ablation semblait donc séduisante, le retour en rythme sinusal étant associé à une augmentation de la fraction d'éjection, à une amélioration de la qualité de vie et de la performance à l'effort.

Au cours de l'étude AATAC-HF [6], ayant inclus 203 patients présentant une FA persistante et une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER, FE < 40 %) en stade III de la NYHA, équipés d'un défibrillateur automatique implantable avec ou sans resynchronisation, naïfs d'amiodarone ou sous une faible dose de cet antiarythmique, l'ablation des veines pulmonaires associées dans 80 % de ces cas à la réalisation de lignes additionnelles – dont une deuxième procédure était autorisée dans les 3 mois suivant la première – en comparaison au traitement par amiodarone, a diminué, après un suivi de 1 à 6 mois, de 2,5 fois le risque de récurrence de fibrillation atriale, qui était le critère primaire, le maintien en rythme sinusal étant associé à un gain de 9,6 % de la fraction d'éjection. De plus, avait été observée dans le groupe ablation une diminution significative du risque d'hospitalisation urgente de -45 % et du risque de décès de -50 % qu'il restait à confirmer par un essai spécifique, ce qui a justifié la réalisation de l'étude CASTLE-AF présentée à Barcelone.

Cet essai a inclus 363 patients présentant une ICFER (FE ≤ 35 %) en classe II ou plus de la NYHA et une fibrillation atriale symptomatique, paroxystique

ou persistante, après échec ou intolérance d'un antiarythmique, implantés d'un défibrillateur automatique, avec ou sans stimulation multisite et suivis par télésurveillance à domicile. Après randomisation, 179 patients ont été traités par ablation (comportant systématiquement une isolation des veines pulmonaires associées ou non à d'autres lésions additionnelles selon la décision de l'opérateur, procédure pouvant être répétée en cas de récurrence) et 184 par traitement conventionnel. Il s'agissait de patients relativement jeunes, 62 ans en moyenne, le plus souvent en stade II de la NYHA, présentant majoritairement une fibrillation atriale persistante, très bien traités et recevant très souvent de l'amiodarone. Après un suivi médian de 37,8 mois, le critère primaire, associant les décès totaux et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, est significativement réduit de 38 % (fig. 1) dans le groupe ablation, réduction portant autant sur la mortalité toute cause (-47 %) que sur les hospitalisations (-44 %). Parmi les critères secondaires, on observe une réduction significative de 51 % de la mortalité et de 28 % des hospitalisations cardiovasculaires. Ce bénéfice est associé à une majoration de la fraction d'éjection de 5 % la première année et de 8 % à la fin

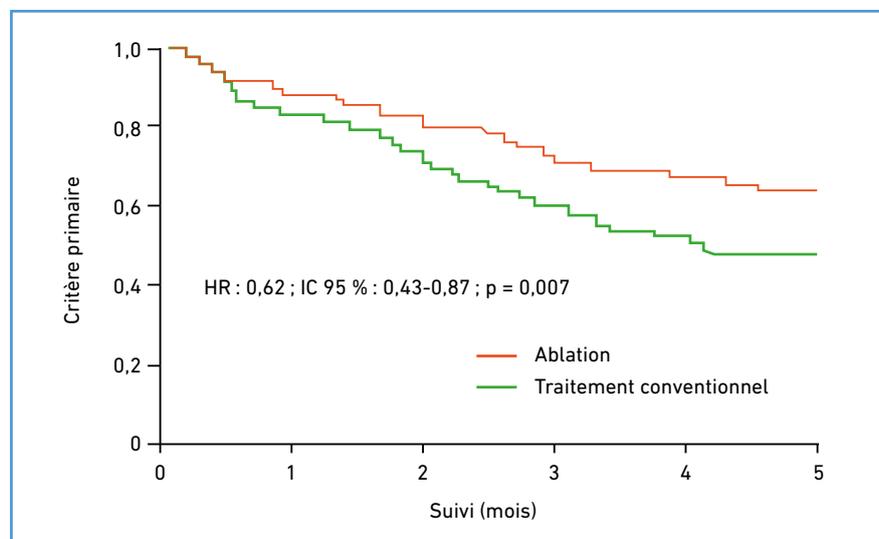


Fig. 1 : Étude CASTLE-AF. Critère principal de jugement (mortalité et hospitalisation pour insuffisance cardiaque).

L'année cardiologique

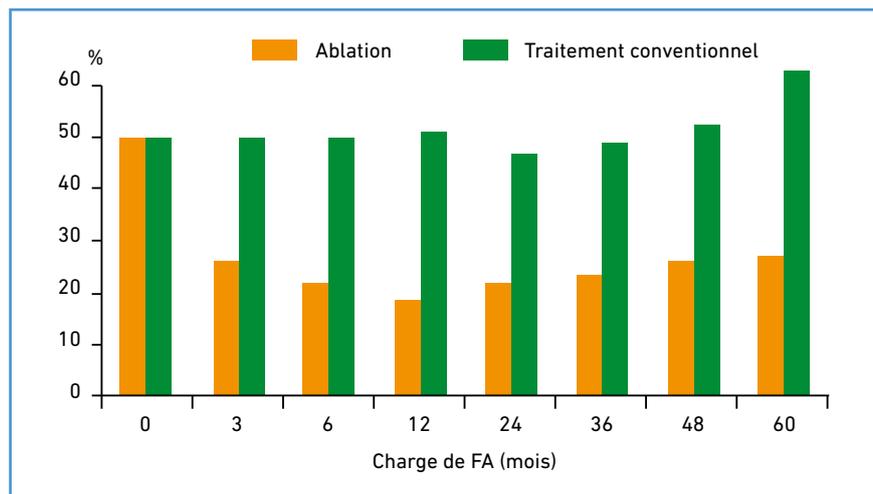


Fig. 2 : Étude CASTLE-AF : charge de FA issue de l'interrogation des DAI.

de l'étude et à une diminution d'environ 50 % de la charge en fibrillation atriale qui se maintient au long cours, avec un suivi pouvant atteindre 5 ans (fig. 2). L'analyse en sous-groupe révèle l'homogénéité des résultats, notamment quelle que soit la classe de la NYHA ou le type de FA. Les effets secondaires sont attendus et rares, avec dans le groupe ablation 3 épanchements péricardiques, 3 hématomes sévères mais moins d'AVC.

Cette petite étude par le nombre de patients inclus, confirmant les données de l'essai AATAC-HF, en démontrant une amélioration considérable du pronostic des patients présentant une ICFer et une FA après ablation par radiofréquence, pourrait bouleverser nos pratiques à condition d'une bonne sélection des patients auxquels proposer une telle procédure. Dès à présent, une méthode ablatrice peut être proposée précocement sans attendre – à la différence des patients non insuffisants cardiaques – l'échec du traitement antiarythmique chez deux types de patients présentant une ICFer et une FA paroxysmique ou persistante : ceux chez lesquels on découvre de manière concomitante ces deux pathologies et donc suspects de tachycardiomyopathie – dont la maladie régressera avec le retour en rythme sinusal – et les patients connus porteurs

d'une dysfonction ventriculaire gauche dont l'état clinique s'aggrave lors d'un passage en FA pour enrayer le cours évolutif de la maladie.

Les centres d'insuffisance cardiaque et de rythmologie doivent donc plus que jamais travailler de concert et confirmer ces premières données par un essai thérapeutique d'envergure.

Revoir les modalités de correction de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque

La carence martiale est une des comorbidités les plus fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique. Son dépistage par le dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine est une recommandation de classe I. La carence martiale est à l'origine d'une diminution des capacités d'effort, d'une altération de la qualité de vie et d'une mortalité accrue, indépendamment de la présence ou non d'une anémie dont elle est la principale cause.

En France, pour la corriger, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise en première intention l'utilisation du fer *per os*, qui est sûre, facile et peu coûteuse,

mais dont l'efficacité n'avait pas, jusqu'à présent, été testée dans l'insuffisance cardiaque. Ce n'est qu'en cas d'intolérance de la voie orale ou d'inefficacité de l'administration de 100 à 200 mg de fer ferreux par jour pendant au moins 4 mois que la HAS demande d'utiliser la voie veineuse. Or, l'hypersécrétion hépatocyttaire d'hepcidine, favorisée par l'état inflammatoire caractérisant l'insuffisance cardiaque dans ses formes évoluées, pourrait diminuer, à côté de l'œdème des villosités intestinales, l'absorption digestive du fer au cours de cette pathologie et rendre moins efficace la voie orale. Ainsi, certains spécialistes préconisent d'emblée le recours à la voie intraveineuse malgré son caractère contraignant – puisque ne pouvant être réalisée qu'en milieu hospitalier en raison du risque de réactions anaphylactiques – et coûteux.

Deux études, IRONOUT-HF [7] et EFFECT-HF [8], rapportées à l'AHA, ont apprécié les effets de ces deux modalités de correction de la carence martiale, par voie orale ou par voie intraveineuse, au cours de l'insuffisance cardiaque sur les capacités d'effort, estimées par l'étalon or, l'exploration cardiopulmonaire permettant la mesure du pic VO_2 , paramètre pronostique majeur au cours de cette maladie. Ces deux essais ont inclus des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ($FE < 40\%$ pour IRONOUT-HF, $\leq 45\%$ pour EFFECT-HF), symptomatiques et une carence martiale, définie par une ferritinémie $< 100\ \mu\text{g/L}$ ou entre 100 et $300\ \mu\text{g/L}$ avec un taux de saturation de la transferrine $< 20\%$, avec ou sans anémie. Les 225 patients de l'étude IRONOUT-HF ont été randomisés pour être traités en double aveugle, soit par un traitement oral de $150\ \text{mg} \times 2/\text{j}$ de polysaccharose de fer, soit par placebo. La différence entre le pic de VO_2 atteint après 16 semaines et celui à l'inclusion, critère primaire d'efficacité, n'est pas significative entre les patients sous traitement par fer *per os* et ceux sous placebo ($0,30\ \text{mL/kg/min}$; IC 95 % : $-0,27-0,87$; $p = 0,30$). Cette absence d'effet est expliquée par une cor-

rection très insuffisante de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine, en particulier chez les patients ayant les concentrations d'hepcidine les plus élevées (fig. 3). Le taux d'événements indésirables est similaire dans les deux groupes démontrant la bonne tolérance du traitement martial *per os*.

Les 174 patients de l'étude EFFECT-HF ont été randomisés pour être traités ou non en ouvert par voie intraveineuse à

l'aide du fer carboxymaltose. La variation du pic VO_2 après 24 semaines de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion constitue là encore le critère primaire. La dégradation du pic VO_2 est significativement plus faible chez les patients recevant du fer intraveineux que chez ceux recevant le traitement standard (-0,2 vs -1,2 mL/kg/min; $p = 0,02$) (fig. 4).

Bien que la différence entre les durées de traitement – 16 semaines dans

IRONOUT-HF et 24 semaines dans EFFECT-HF – limite les possibilités de comparaison et celles d'observer un éventuel bénéfice du fer *per os*, ces résultats qui confirment les données des études FAIR-HF et CONFIRM-HF (lesquelles avaient observé sous l'effet du fer carboxymaltose une amélioration des capacités d'effort sous-maximal appréciées par la distance de marché au test de 6 minutes), plaident pour l'utilisation de la voie intraveineuse pour corriger une carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque. Cette conclusion obéit ainsi aux récentes recommandations de classe IIa et de niveau A de la Société Européenne de Cardiologie, les résultats neutres de l'essai IRONOUT-HF étant compatibles avec les données physiopathologiques. Ainsi, en dehors des cas de carence martiale absolue où il existe peut-être encore une place pour le fer *per os*, en cas de carence martiale fonctionnelle, secondaire à l'hypersécrétion d'hepcidine, c'est la voie intraveineuse qui devrait être utilisée. Il faut donc revoir les modalités de correction de la carence martiale en cardiologie.

Insuffisance cardiaque et diabète

Le diabète, du fait de sa prévalence croissante, constituera dans les années à venir une des principales causes d'insuffisance cardiaque tant à fraction d'éjection réduite (ICFER) que préservée (ICFep). Dès à présent, l'insuffisance cardiaque représente la principale cause de décès et l'événement cardiovasculaire le plus fréquent des patients diabétiques de type 2.

Dans les registres, comme au cours des essais thérapeutiques consacrés à l'insuffisance cardiaque chronique, la prévalence du diabète varie de 24 à 48 % dans l'ICFER et de 30 à 43 % dans l'ICFep. Au cours de la récente étude PARADIGM concernant l'ICFER, où 30 % des 8 399 patients inclus avaient un diabète connu, la prévalence des anomalies de la glycorégulation a été étudiée chez

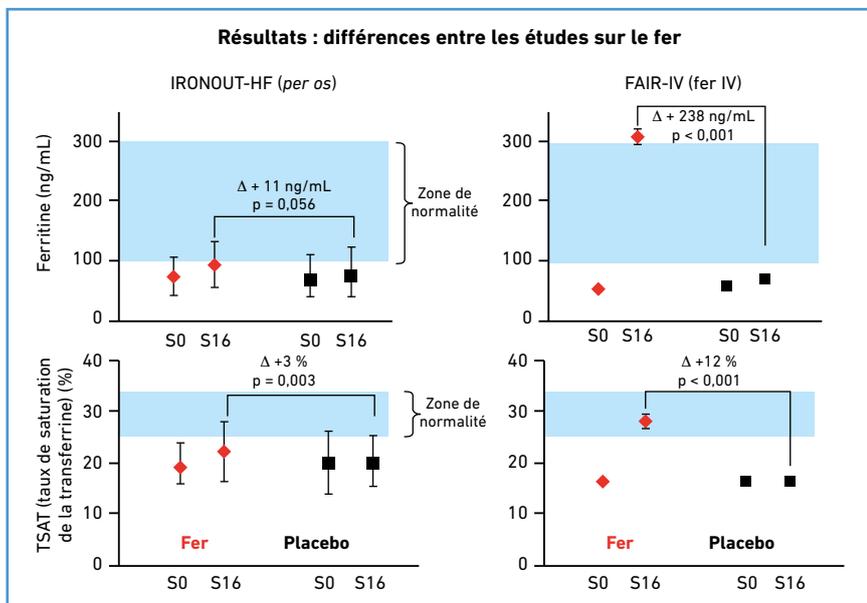


Fig. 3 : Étude IRONOUT : effets de la supplémentation en fer par voie orale sur la ferritine et le taux de saturation de la transferrine.

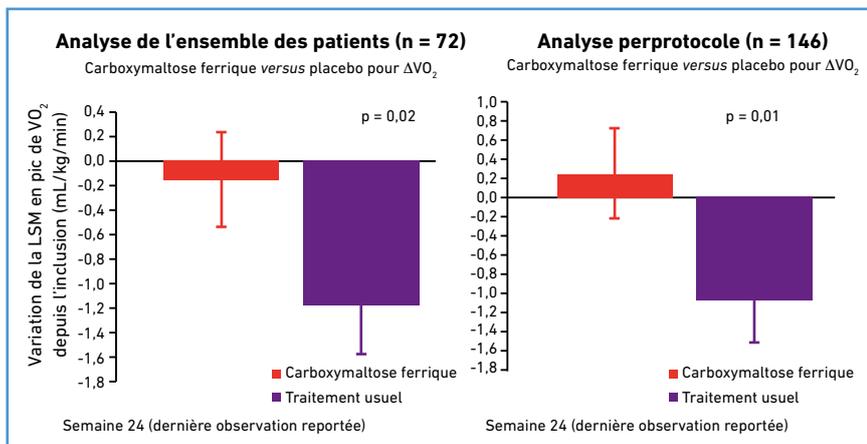


Fig. 4 : Étude EFFECT-HF : résultats sur le critère primaire. Variation du pic de VO_2 entre la semaine 24 et le début de l'étude.

L'année cardiologique

les patients n'ayant pas de diabète connu à l'admission. Un diabète non diagnostiqué, défini par une HbA1c > 6,5 %, a été retrouvé chez 13 % des patients et un prédiabète, défini par une HbA1c entre 6 et 6,4 %, chez 26 % des sujets, seuls 26 % des patients étant finalement non diabétiques (HbA1c < 6 %) [9]. Ces résultats confirment des données plus anciennes faisant état d'une prévalence de 12 % de l'intolérance au glucose aussi bien au cours de l'ICFÉR que de l'ICFEP [10].

L'existence d'un diabète est associée à un risque accru de morbi-mortalité. Ainsi, au cours du programme CHARM, par rapport aux patients insuffisants cardiaques non diabétiques, l'existence d'un diabète multiplie par 1,8 le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, par 1,7 le risque de décès toute cause et par 1,84 le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, valeur pronostique plus marquée dans l'ICFEP que dans l'ICFÉR [11]. Au cours de l'essai PARADIGM, par rapport aux patients non diabétiques, les diabétiques connus ont un risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque augmenté de 64 % et les patients ayant un diabète méconnu un risque de 39 % [9], confirmant des données antérieures ayant identifié chez les insuffisants cardiaques chroniques un surrisque identique chez les patients diabétiques ou intolérants au glucose [10]. Le diabète constitue ainsi une des principales comorbidités de l'insuffisance cardiaque chronique, nécessitant une prise en charge spécifique d'autant que l'existence d'un diabète pourrait favoriser le risque de mort subite, comme cela est suggéré par l'étude LIFE chez les hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique [12].

Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, la prévalence d'un diabète connu est d'environ 40 %. De plus, dans un récent registre de la Société Européenne de Cardiologie, ayant inclus

6 926 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë, la prévalence d'une hyperglycémie à jeun > 1,26 g/L ou la découverte d'une HbA1c ≥ 6,5 % est de 9,6 % [13]. En comparaison aux patients non diabétiques, l'existence d'un diabète augmente, de manière indépendante, de 77 % la mortalité hospitalière ainsi que de 16 % la mortalité et de 32 % les réhospitalisations à 1 an (fig. 5). Au cours du registre GREAT, ayant inclus 6 212 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë, une glycémie élevée est un prédicteur indépendant de mortalité à J30 (RR : 2,19), que la fraction d'éjection soit réduite ou préservée et indépendamment de l'existence ou non d'un diabète antérieur [14].

Enfin, les registres et les récents essais thérapeutiques consacrés au diabète de type 2 confirment que la survenue d'une insuffisance cardiaque chez un patient diabétique est un facteur de très mauvais pronostic, l'apparition d'une insuffisance cardiaque chronique étant associée à un risque de mortalité à 3 ans de 40 % et la survenue d'une insuffisance cardiaque aiguë à une augmentation de

25 à 30 % du risque de mortalité à 3 ans au cours des études TECOS et EMPAREG OUTCOME [15, 16].

1. Effets des médicaments hypoglycémiant sur le risque d'insuffisance cardiaque

Peu de données sont disponibles pour apprécier l'effet du contrôle glycémique, indépendamment de la classe utilisée, sur la fonction cardiaque. Une amélioration du *strain* longitudinal a été rapportée après amélioration du contrôle glycémique. Cependant, les différents essais d'intervention sur le contrôle glycémique permettent de conclure à l'absence d'effet significatif d'un contrôle intensif sur le risque de développer une insuffisance cardiaque [17].

Quant aux effets des différentes classes d'hypoglycémiant sur le risque de développer une insuffisance cardiaque, ils sont très hétérogènes. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones qui majorent le risque de décompensation cardiaque par un mécanisme de rétention hydrosodée et non par un effet

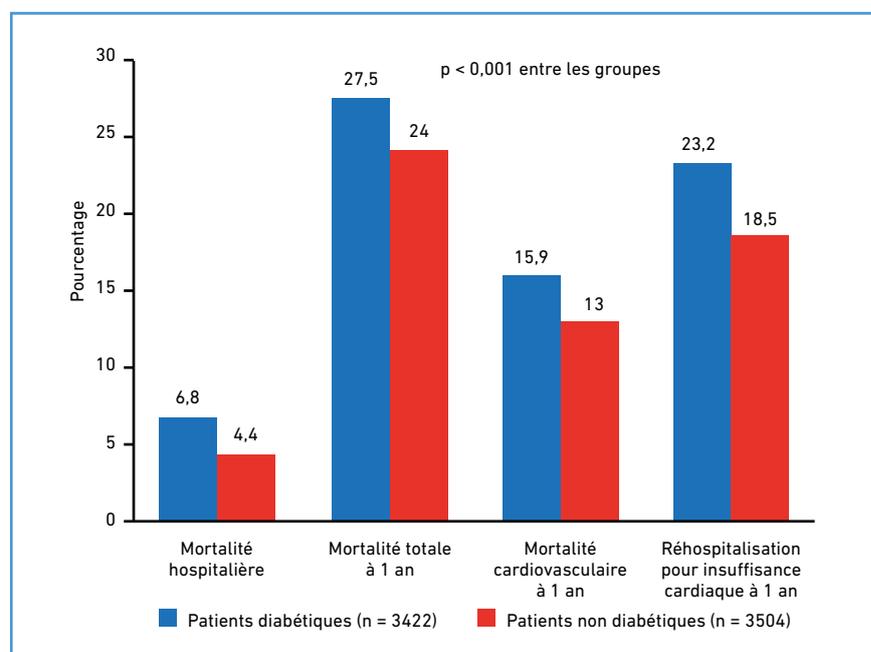


Fig. 5 : Valeur pronostique du diabète au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë. D'après [13].

propre sur la fonction myocardique, ce qui a conduit à les contre-indiquer chez les patients insuffisants cardiaques. Parmi les inhibiteurs de la DPP4, la saxagliptine augmente de manière significative de 27 % et l'alogliptine majore de manière non significative de 19 % le risque de développement d'une insuffisance cardiaque par rapport au placebo, risque encore majoré par un taux élevé de peptides natriurétiques à l'inclusion et des antécédents d'insuffisance cardiaque, alors que la sitagliptine et la vidagliptine n'ont aucun effet. Ainsi, il n'existe pas d'effet de classe des inhibiteurs des DPP4 sur le risque de développement d'une insuffisance cardiaque.

D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs SGLT2, telle l'empagliflozine qui, probablement du fait de ses propriétés diurétiques, diminue de 39 % le risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (**fig. 6**) au cours de l'essai EMPA-REG OUTCOME [18], bénéfique retrouvé aussi bien chez les patients avec ou sans antécédent d'insuffisance cardiaque. Quant à la metformine, son utilisation est associée, dans des études observationnelles réalisées chez des patients insuffisants cardiaques, à une amélioration du pronostic, y compris dans l'ICFÉR. Si des biais sont toujours possibles dans ce type d'étude, ce résultat était attendu

du fait de l'amélioration de l'insulino-résistance qu'elle entraîne. Ainsi, selon les dernières recommandations [19], la metformine peut être utilisée en première ligne de traitement pour contrôler la glycémie des patients insuffisants cardiaques diabétiques en l'absence de contre-indication (classe IIa, niveau C).

Enfin, certains ont des effets neutres comme les analogues du GLP1 et les sulfamides ; ces derniers doivent cependant être, si possible, évités chez l'insuffisant cardiaque du fait du risque d'hypoglycémie qu'ils induisent.

2. Effets des traitements de l'insuffisance cardiaque chez les diabétiques

Les traitements médicamenteux de l'ICFÉR ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bien que les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes soient un peu moins efficaces. Quant au LCZ696, inhibiteur de l'angiotensine 2 et de la néprilysine, qui diminue par rapport aux IEC de 20 % la mortalité cardiovasculaire et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, il est aussi efficace chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. De plus, son utilisation

est associée à un meilleur contrôle glycémique, l'HbA1c diminuant en moyenne de 0,2 % [20]. Enfin, les effets bénéfiques de l'ivabradine chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 70/min sont aussi bien retrouvés chez les patients diabétiques que non diabétiques. Le traitement électrique de l'ICFÉR, défibrillateur automatique implantable et stimulation multisite, a également le même bénéfice chez les patients diabétiques et non diabétiques. En revanche, la réadaptation est moins efficace chez les diabétiques dont la capacité d'effort est plus basse. De plus, la survie après transplantation cardiaque est moins bonne et les événements plus fréquents sous assistance monoventriculaire gauche chez les patients diabétiques.

Les effets spécifiques des différentes classes d'hypoglycémisants sur le risque d'insuffisance cardiaque, positifs ou négatifs, laissent suggérer le développement de stratégies de prévention et de traitement qui justifient l'identification précoce des patients diabétiques présentant une altération des structures et des fonctions ventriculaires gauches.

Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée toujours en échec

Avec l'étude EDIFY, testant l'intérêt d'un agent bradycardisant pur, l'ivabradine, la longue litanie des essais négatifs du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) se poursuit [21]. En effet, après les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (PEP-CHF), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (CHARM-Preserved et I-Preserve), les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes (TOPCAT), les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (RELAX), les dérivés nitrés (NEAT-HFpEF), cet inhibiteur des canaux if n'a pas pu démontrer son efficacité, tous les espoirs se portant maintenant vers le LCZ696 testé dans l'étude PARAGON.

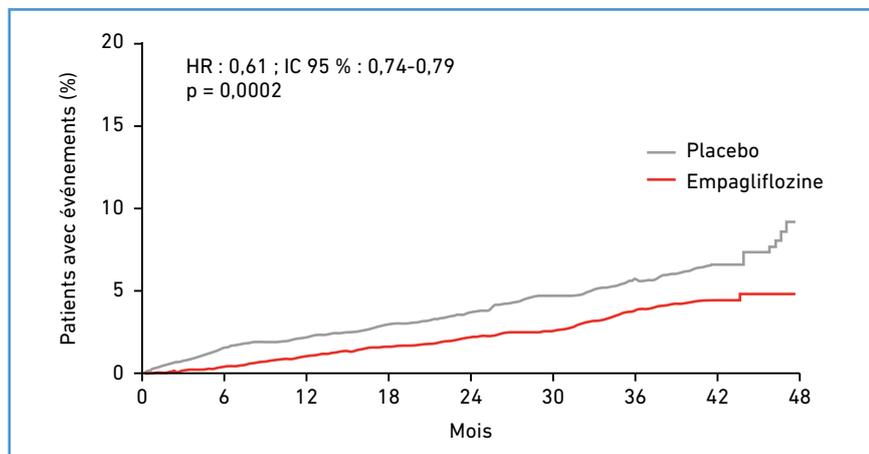


Fig. 6 : Effets d'un inhibiteur SGLT2, l'empagliflozine, sur les décès ou hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque dans l'étude EMPA-REG OUTCOME. D'après [18].

L'année cardiologique

Malgré l'ouverture de 86 centres dans 19 pays dont la France, cette étude randomisée, en double aveugle, testant l'ivabradine à la dose initiale de 5 mg x 2/j majorée à 7,5 mg x 2/jour *versus* placebo, chez des patients présentant une ICFEp (FE \geq 45 %, en stade II à III de la NYHA, parfaitement phénotypés cliniquement, échographiquement et biologiquement, n'a pu inclure que 179 patients sur les 400 prévus initialement, les problèmes d'inclusion provenant de la nécessité de taux élevés de peptides natriurétiques (NT-proBNP \geq 220 pg/mL ou BNP \geq 80 pg/mL) et bien sûr d'avoir des patients en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque \geq 70 bpm. Alors que l'ivabradine a réduit significativement de 8 bpm en moyenne la fréquence cardiaque par rapport au placebo, aucun des 3 critères primaires de l'étude – le rapport E/e', la distance au test de marche de 6 min et la concentration plasmatique de NT-proBNP – n'ont été améliorés après un suivi de 8 mois.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce nouvel échec. La difficulté du recrutement des patients, ce qui rend compliquée la recherche de phénotype potentiellement répondeur – un patient en rythme sinusal tachycarde – a conduit à une réduction de la taille de l'effectif. Cependant, l'absence de tout signal positif rend peu probable l'obtention d'un éventuel bénéfice sur une population plus nombreuse. Le mécanisme thérapeutique testé, l'effet bradycardisant qui, sur une population atteinte d'ICFEp avancée avec une fibrose myocardique importante diminuant la réserve de dilatation ventriculaire gauche, pourrait conduire à une diminution du débit cardiaque, phénomène pouvant être aggravé par la possible inclusion de patients atteints d'une cardiopathie amyloïde qui n'était pas spécifiquement recherchée à l'inclusion et qui pourrait représenter, notamment dans sa forme à la transthyrétine sauvage, jusqu'à 1/4 des patients atteints d'ICFEp [22].

Dans l'avenir, les tentatives thérapeutiques portant sur l'ICFEp ne devront plus s'intéresser à la globalité de cette entité physiopathologique complexe et hétérogène, mais à ses différentes étiologies répondant probablement chacune à des traitements spécifiques. Ainsi, dans la cardiomyopathie diabétique, 44 % des patients inclus dans l'essai EDIFY étant diabétiques, pourraient être testés les inhibiteurs de la SGLT2 et, dans la cardiopathie hypertensive – plus de 90 % des patients inclus étant hypertendus – le LCZ696... en prenant soin d'exclure les cardiomyopathies amyloïdes.

Insuffisance cardiaque aiguë : changer de paradigme

Après les échecs de l'ularitide au cours de l'essai TRUE-AHF [23] et de la serelexine dans l'étude RELAX-AHF-2 allongeant la longue liste des essais négatifs des "nouveaux" traitements de l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) réalisés ces 20 dernières années, il est temps de changer notre conception de ce syndrome.

L'insuffisance cardiaque aiguë n'est pas une maladie mais un événement au cours de la pathologie chronique qu'est l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr). Si elle peut mettre en jeu le pronostic vital à court et moyen terme, il est peu probable que le traitement de quelques heures ou quelques jours qu'on lui appliquerait puisse améliorer le pronostic à long terme. Le concept de souffrance myocytaire, traduite par la faible élévation de la troponine ultrasensible constatée au cours de l'ICA, générée par l'élévation des pressions de remplissage qui aurait pu induire une dégradation myocardique néfaste à long terme, n'est peut-être qu'une vision de l'esprit. En effet, à la différence du syndrome coronarien aigu où la rupture de la plaque athéromateuse représente un événement nouveau nécessitant une prise en charge thérapeutique spécifique à court, moyen et long terme, les épisodes d'ICA ne constituent que l'évolution, certes par-

fois grave, d'une pathologie chronique dont seul le traitement de fond pourra être efficace à long terme. Il faut donc changer de paradigme dans la prise en charge de cet événement sentinelle traduisant l'aggravation de l'ICFEr.

>>> La première étape est de démembrer ce syndrome complexe constitué de plusieurs phénotypes pour proposer une prise en charge spécifique et non un traitement standard, uniforme, le traitement d'un OAP hypertensif, d'une poussée œdémateuse ou celui d'un choc cardiogénique étant totalement opposés.

>>> La deuxième étape est d'essayer de détecter précocement les patients à haut risque évolutif qui pourraient nécessiter un traitement spécifique, en se focalisant, d'une part, sur les patients ne répondant pas au traitement initial, décongestionnant, basé sur la prise de diurétiques associés ou non en fonction du niveau tensionnel aux vasodilatateurs et, d'autre part, sur ceux présentant une dégradation de leur fonction rénale. En effet, il ne sert à rien de proposer de nouveaux traitements à la majorité des patients qui répondent parfaitement au traitement de première ligne améliorant la dyspnée et rétablissant l'euvolémie, et dont le pronostic n'est pas engagé, comme c'était le cas de nombreux patients inclus dans l'étude RELAX-AHF-2. À l'opposé, les patients les plus sévères pourraient tirer bénéfice de nouveaux traitements pour améliorer leur pronostic à court et à moyen terme. Ils constituent la cible des futurs essais thérapeutiques dont le critère de jugement ne devra pas porter sur le long terme (la mortalité à 6 ou 12 mois), mais sur le court (aggravation de l'insuffisance cardiaque en phase hospitalière) ou surtout le moyen terme (décès ou réhospitalisation à 1 mois).

>>> La troisième étape, probablement essentielle, est de s'opposer à l'aggravation de la maladie chronique ayant conduit à l'admission pour ICA qui n'est que le témoin de l'évolution de l'ICFEr, permettant d'identifier des patients à haut

risque de décès ou de réhospitalisation à moyen terme. Le meilleur traitement sera alors celui de l'ICFér, et il faut donc poursuivre la recherche dans ce domaine en testant de nouveaux médicaments à initier soit au décours des hospitalisations pour ICA – c'est par exemple le cas du LCZ696 dans l'essai TRANSITION –, soit au mieux en amont pour prévenir les décompensations en dépistant ces patients grâce à une amélioration du suivi des insuffisants cardiaques chroniques, peut-être grâce à la télésurveillance.

Ainsi, il est irréaliste de penser qu'un traitement à court terme de l'ICA par des agents vasoactifs puisse améliorer le pronostic à long terme de cette maladie chronique. La survenue d'une hospitalisation pour décompensation doit être un signal d'alerte traduisant l'évolutivité de l'ICFér, identifiant des patients à haut risque et imposant une amélioration du traitement de fond dont la recherche doit se poursuivre.

BIBLIOGRAPHIE

1. THIBODEAU JT, TURER AT, GUALANO SK *et al.* Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*, 2014;2:24-31.
2. BRANDON N, MEHRA MR. "Flexo-dyspnea": a novel clinical observation in the heart failure syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 2013;32:844-845.
3. BAEZA-TRINIDAD R, MOSQUERA-LOZANO JD, EL BIKRI L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:111-115.
4. ROY D, TALAGIE M, NATTEL S *et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008;358:2667-2677.
5. KOBER L, TORP-PEDERSEN C, McMURRAY JJ *et al.* Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008;358:2678-2687.
6. DI BIASE L, MOHANTY P, MOHANTY S *et al.* Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*, 2016;133:1637-1644.
7. LEWIS GD, MALHOTRA R, HERNANDEZ AF *et al.* for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency. The IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*, 2017;317:1958-1966.
8. VAN VELDHIJSEN DJ, PONIKOWSKI P, VAN DER MEER P *et al.* and for the EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*, 2017, Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497>
9. KRISTENSEN SL, PREISS D, JHUND PS *et al.* PARADIGM-HF investigators and committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail*, 2016;9:e002560.
10. GOTSMAN I, SHAUER A, LOTAN C *et al.* Impaired fasting glucose: a predictor of reduced survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1190-1198.
11. MACDONALD MR, PETRIEMC, VARYANI F *et al.* Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 2008;29:1377-1385.
12. LINDHOLM LH, DAHLÖF B, EDELMAN JM *et al.* for the LIFE study group. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet*, 2003;362:619-620.
13. TARGHER G, DAURIZ M, LAROCHE C *et al.* on behalf of the ESC-HFA HF Long-term registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:54-65.
14. MEBAZAA A, GAYAT E, LASSUS J *et al.* for the GREAT Network. Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure. Results from an international observational cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:820-829.
15. GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW *et al.* TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:232-242.
16. CUBBON RM, ADAMS B, RAJWANI A *et al.* Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure if ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*, 2013;10:330-336.
17. FITCHETT DH, UDELL JA, INZUCCHI SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:49-53.
18. FITCHETT D, ZINMAN B, WANNER C *et al.* on behalf of the EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*, 2016;37:1526-1534.
19. 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.
20. SEFEROVIC JP, CLAGGETT B, SEIDEMANN SB *et al.* Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017;5:333-340.
21. KOMAJDA M, ISNARD R, COHEN-SOLAL A *et al.* on behalf of the prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2017. doi: 10.1002/ejhf.876
22. BENNANI-SMIRÈS 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.
23. PACKER M, O'CONNOR C, McMURRAY JJV *et al.* for the TRUE-AHF investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*, 2017;376:1956-1964.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.