

I Revues générales

Insuffisance cardiaque à FEVG altérée et remodelage cardiaque : quoi de neuf dans la prise en charge ?

RÉSUMÉ : Le remodelage cardiaque est un élément clé de la progression de l'insuffisance cardiaque, notamment à FEVG altérée. Récemment, le concept de remodelage inverse a été évoqué. Il s'agit de la diminution des volumes VG de plus de 20 % et de l'amélioration de la FEVG obtenue grâce aux traitements. En aucun cas il ne s'agit d'une guérison. Les anomalies génétiques, métaboliques... persistent et l'arrêt des traitements est accompagné d'une nouvelle dégradation.

L'association sacubitril/valsartan a un impact majeur sur le remodelage cardiaque, mais aussi sur les événements cliniques. Une autre nouvelle classe thérapeutique – les inhibiteurs des SGLT2 – a également un effet important sur des critères cliniques et semble avoir un bénéfice sur le remodelage cardiaque.

La diminution de la concentration du NT-proBNP ou une concentration basse de NT-proBNP obtenues sous l'effet du traitement peuvent prédire l'importance du remodelage inverse.



C. MEUNE

Université Sorbonne Paris-Nord,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

On appelle remodelage cardiaque l'ensemble des mécanismes moléculaires, génétiques et cellulaires de l'interstitium qui sont initiés au décours d'une atteinte cardiaque. Ce remodelage ventriculaire est un mécanisme d'adaptation et ses stimuli sont nombreux : neuro-hormonal, surcharge de pression, de volume... Ce remodelage est responsable de changements de taille, de géométrie, de masse mais aussi de fonction ventriculaire gauche, et il est associé à un mauvais pronostic [1].

Si ce concept de remodelage cardiaque a été découvert il y a plusieurs décennies, on a mis en évidence de manière beaucoup plus récente le concept de remodelage inverse [2]. Ce remodelage inverse est l'opposé de ce qui est décrit précédemment, à savoir des changements de forme, de volume et de fonction mais positifs, et l'on définit habituellement le remodelage inverse

par une réduction relative des volumes de 20 % au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée.

On estime que 25 à 45 % des patients pourront présenter des manifestations de remodelage inverse sous traitement médical [3].

Il est extrêmement important de noter qu'il ne s'agit en aucun cas d'une guérison, même si dans certains cas la FEVG est considérablement améliorée, voire normalisée, puisque les anomalies génétiques, métaboliques et de la matrice extracellulaire persistent [3]. Cela a été confirmé par une récente publication du *Lancet* dans laquelle les auteurs démontrent que l'arrêt du traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) après constatation de la normalisation de la FEVG est suivi d'une nouvelle dégradation cardiaque [4].

Très récemment, on a pu individualiser certains facteurs de bon pronostic associés à un plus grand remodelage inverse sous traitement comme l'étiologie non ischémique, la durée moins longue de l'IC, l'absence de fibrose extensive documentée à l'IRM et une concentration de différents marqueurs de souffrance cardiaque plus faibles [2].

Importance pronostique du remodelage inverse

Si l'existence d'un remodelage a une valeur pronostique extrêmement péjorative au cours de l'IC à FEVG altérée, plusieurs études ont démontré que l'existence d'un remodelage inverse avait une valeur pronostique positive importante. Ainsi Kramer *et al.* ont publié en 2010 une méta-analyse de 86 études portant sur 25 traitements [5]. Ils ont montré que, selon les études et les traitements considérés, il pouvait y avoir un remodelage inverse, il pouvait ne pas y avoir de variation significative des volumes ni de la FEVG et, dans certains cas, le remodelage délétère pouvait se poursuivre.

Fait important, lorsqu'il y avait du remodelage, il n'y avait bien évidemment aucun bénéfice clinique voire un effet délétère des traitements étudiés.

Lorsqu'il n'y avait pas de remodelage, la majorité des études étaient négatives et ne démontraient pas de bénéfice clinique.

Enfin, lorsqu'un remodelage inverse était mis en évidence, que ce soit sur les volumes et/ou la FEVG, l'étude était positive avec un bénéfice du traitement étudié par rapport au placebo ou au comparateur [5].

Impact des nouveaux traitements sur le remodelage cardiaque

Si on veut étudier l'impact des nouveaux traitements sur le remodelage cardiaque,

deux solutions s'offrent à nous : soit étudier le bénéfice clinique et postuler qu'il est vraisemblablement associé à un remodelage cardiaque inverse, soit l'étudier de manière plus spécifique.

Concernant l'efficacité des traitements, et plus précisément des nouveaux traitements, on peut considérer que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), les bêta-bloquants, voire les antagonistes des minéralostéroïdes (ARM), font partie des traitements les plus anciens, contrairement à l'association sacubitril/valsartan et aux inhibiteurs du co-transport sodium-glucose (inhibiteurs des SGLT2). Ces inhibiteurs du SGLT2 sont en fait une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux ayant démontré un bénéfice sur la survenue d'insuffisance cardiaque, mais aussi comme traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée [6-8].

Dans un article récent publié dans le *Lancet*, les auteurs ont modélisé l'impact des traitements de l'IC dits "modernes" à partir de trois études : EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF et DAPA-HF [6, 9-11]. En additionnant les effectifs inclus dans ces études, on obtient un peu plus de 15 000 patients. Les auteurs ont comparé l'effet des traitements dits "modernes" – soit l'association sacubitril/valsartan, bêtabloquant, ARM, inhibiteurs des SGLT2 – versus le traitement plus classique ne comprenant que l'association IEC/bêtabloquants. Les résultats de cette modélisation sont extrêmement impressionnants puisque l'association de traitements dits récents est associée à une réduction du critère composite décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 62 %, des seuls décès cardiovasculaires de 50 %, de la mortalité totale de 47 % et du nombre d'admissions pour insuffisance cardiaque décompensée de 68 % [11]. Si l'on examine les résultats en fonction de la durée de survie sans événement, les traitements récents seraient associés à un

bénéfice qui varie pour la survie sans événement entre 2,7 et 8,3 ans et entre 1,4 et 6,3 ans de survie comparativement à un traitement conventionnel [11]. Bien sûr, il ne s'agit que d'un modèle mathématique et l'effet cumulatif sur l'espérance de vie de ces classes reste à démontrer.

Concernant les classes récentes et le remodelage de manière plus spécifique, nous disposons de plusieurs études :

>>> Pour l'association sacubitril/valsartan, l'étude PROVE-IT est une étude ouverte qui a inclus des patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée (FEVG < 40 %), en classe II à IV avec une indication à l'association sacubitril/valsartan et suivis pendant 52 semaines [12]. Près de 800 patients ont été inclus dont 45 % étaient diabétiques, 10 % naifs de tout traitement. L'introduction du traitement par sacubitril/valsartan a permis, d'après les auteurs, une baisse rapide (dès les 2 premières semaines) puis soutenue sur la durée de l'étude d'un an du NT-proBNP, un marqueur bien connu d'insuffisance cardiaque et de remodelage. Les auteurs ont également démontré une corrélation entre la diminution de la concentration de NT-proBNP obtenue et la diminution du volume télédiastolique ventriculaire gauche ($R = 0,320$) et du volume télésystolique ventriculaire gauche ($R = 0,405$), ainsi que l'amélioration de la FEVG ($R = -0,381$) et du volume de l'oreillette gauche ($R = 0,263$) [12].

Ce bénéfice mis en évidence sur le remodelage cardiaque s'explique tout à fait par le mécanisme d'action du médicament sacubitril/valsartan :

- le valsartan, en inhibant le récepteur de type 1 à l'angiotensine II, va permettre l'activation de nombreuses voies de signalisation ;
- le sacubitril, par l'inhibition de l'endopeptidase neutre, va activer ou réprimer certaines voies de signalisation. Or, plusieurs de ces voies de signalisation sont communes aux deux mécanismes d'action et ont un effet démontré sur le remodelage cardiaque [13].

Revue générale

>>> Pour les iSGLT2, il existe moins de données, et celles-ci sont plus récentes et parfois contradictoires. Dans une première étude menée chez 56 patients seulement, diabétiques et insuffisants cardiaques à FEVG altérée, la dapagliflozine par rapport au placebo n'avait pas entraîné de modification des volumes télésystoliques VG ou télédiastoliques VG [14]. Au contraire, dans une étude récente menée chez des patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée et diabétiques ou prédiabétiques ayant inclus 105 patients randomisés empagliflozine *versus* placebo, l'empagliflozine a permis une réduction du volume télédiastolique et télésystolique VG, réduit de manière significative le NT-proBNP sans différence sur la contractilité [15].

Comment identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un remodelage positif ?

Outre les facteurs associés à une plus grande probabilité de survenue d'un remodelage inverse, plusieurs études ont montré que la mesure de concentration des biomarqueurs, et notamment des peptides natriurétiques, pouvait permettre de prédire la survenue de remodelage inverse sous traitement. Compte tenu des interférences entre le traitement sacubitril/valsartan et la concentration de BNP, celle-ci augmentant sous l'effet du médicament et contrastant avec l'effet clinique, alors que la concentration de NT-proBNP n'est pas affectée par un effet direct de l'association sacubitril/valsartan, la mesure du NT-proBNP semble plus pertinente dans cette indication [10].

L'étude GUIDE-IT, qui étudiait une stratégie d'optimisation du traitement pharmacologique basée sur la concentration du NT-proBNP, nous a apporté plusieurs informations [12]. Tout d'abord, ce sont les patients chez lesquels la diminution du NT-proBNP obtenue lors de l'optimisation thérapeutique est la plus importante qui auront le plus de remodelage inverse.

Ainsi, les auteurs comparaient des réductions de $-1\,000$ pg/mL *versus* $-2\,000$, $-3\,000$ ou $-4\,000$ pg/mL et c'est dans le dernier sous-groupe que la réduction des volumes télédiastoliques et télésystoliques VG était la plus importante, dépassant 30 %, et l'amélioration de la FEVG la plus importante de plus de 10 %.

L'obtention d'une concentration de NT-proBNP inférieure à $1\,000$ pg/mL sous traitement est également associée dans cette même étude à un remodelage inverse significatif alors qu'il n'est pas observé pour des concentrations de NT-proBNP supérieures à $1\,000$ pg/mL [12].

Conclusion

Le remodelage cardiaque est un élément clé de la progression de l'insuffisance cardiaque. Le remodelage inverse est possible ; il est associé à un pronostic favorable. L'association sacubitril/valsartan a un impact majeur sur le remodelage cardiaque, mais aussi sur les événements cliniques. Une autre nouvelle classe thérapeutique, les inhi-

POINTS FORTS

- Le remodelage inverse est l'opposé du remodelage. Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, il s'agit de la diminution des volumes ventriculaires, auriculaires et de l'amélioration de la FEVG.
- Le remodelage inverse est associé à un bénéfice clinique net.
- L'association sacubitril/valsartan augmente significativement le remodelage inverse.
- Les inhibiteurs des SGLT2 sont des antidiabétiques oraux qui ont démontré une efficacité comme traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée chez les patients diabétiques ou non diabétiques.
- Une concentration de NT-proBNP basse et/ou sa forte diminution sous l'effet du traitement prédisent la survenue de remodelage inverse.

biteurs des SGLT2, a également un effet important sur des critères cliniques et semble avoir un bénéfice sur le remodelage cardiaque. La concentration de NT-proBNP et sa diminution, obtenues sous traitement, peuvent prédire l'importance du remodelage inverse.

BIBLIOGRAPHIE

1. COHN JN, FERRARI R, SHARPE N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35:569-582.
2. AIMO A, GAGGIN HK, BARISON A *et al.* Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2019;7:782-794.
3. KIM GH, URIEL N, BURKHOF D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2018; 15:83-96.
4. HALLIDAY BP, WASSALL R, LOTA AS *et al.* Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet*, 2019;393:61-73.

5. KRAMER DG, TRIKALINOS TA, KENT DM *et al.* Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:392-406.
6. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
7. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019;381: 1995-2008.
8. ZELNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
9. ZANNAD F, McMURRAY JJV, KRUM H *et al.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*, 2011;364:11-21.
10. McMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS *et al.*; Paradigm-Hf Investigators, Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004.
11. VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, JHUND PS *et al.* Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*, 2020;396:121-128.
12. JANUZZI JL, PRESCOTT MF, BUTLER J *et al.* for the PROVE-HF Investigators. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, 2019;322:1-11.
13. IBORRA-EGEA O, GÁLVEZ-MONTÓN C, ROURAS *et al.* Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl*, 2017;3:12.
14. SINGH JSS, MORDI IR, VICKNESON K *et al.* Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care*, 2020;43: 1356-1359.
15. LEE MMY, BROOKSBANK KJM, WETHERALL K *et al.* Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*, 2020;CIRCULATIONAHA.120.052186.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants :
Novartis (orateur), Biomérieux (consultant),
Astra Zeneca (orateur).