

■ Congrès – AHA novembre 2022

Étude STRONG-HF : comment agir vite et bien au décours d'une décompensation cardiaque ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeu

Il a été démontré que plusieurs traitements pharmacologiques peuvent améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC FER). De ce fait, ces traitements doivent être proposés aux patients ayant cette maladie aussi systématiquement que possible et en atteignant les doses cibles. Par dose cible il est entendu, la dose cible proposée dans les essais thérapeutiques contrôlés (ETC) ayant évalué ces traitements contre placebo, ou à défaut, comme dans ces ETC, la dose maximale tolérée en-deçà de la dose cible. Le terme dose optimale paraît donc préférable à celui de dose cible.

Face à cette proposition de prise en charge, les registres de pratique montrent de façon récurrente, d'une part, que le pronostic de patients venant d'être hospitalisés pour une décompensation cardiaque est caractérisé par des taux élevés de ré-hospitalisations précoces et par une mortalité élevée, et d'autre part, que ces patients n'ont que rarement une prescription des traitements bénéfiques et encore plus rarement une telle prescription rapidement et aux doses optimales, ce qui peut constituer une perte de chance.

En 2021, la Société européenne de cardiologie (ESC) a promulgué de nou-

velles recommandations pour la prise en charge des patients ayant une IC FER comportant des nouveautés notables parmi lesquelles :

- le fait que le traitement de base de l'IC FER doit reposer sur quatre piliers. Tous les patients ayant cette maladie doivent recevoir, s'ils les tolèrent : un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2) ou du sacubitril-valsartan (ARNI) ce qui sera résumé par l'acronyme IEC/ARA2/ARNI, un bêtabloquant, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) et un inhibiteur de la SGLT2 (gliflozine) ;
- la liste des molécules et de leurs doses cibles qui ont démontré dans des ETC spécifiques qu'elles sont bénéfiques et donc quelles molécules doivent être utilisées en pratique ;
- le libre choix laissé au médecin quant à la stratégie de début, l'ordre d'utilisation et l'augmentation des doses de ces traitements ;
- enfin, les traitements reconnus comme bénéfiques doivent être débutés avant la sortie hospitalière des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque (classe 1, niveau C). Il n'est pas précisé que le patient doit sortir de l'hôpital avec la dose optimale de chacune des quatre classes thérapeutiques de base, ce qui paraît difficile à envisager, mais une molécule de chacune de ces quatre classes thérapeutiques de base devrait être débutée dès la phase hospitalière. Surtout, une consultation doit être programmée dans les huit à quinze jours qui suivent la sortie de l'hôpital pour vérifier s'il y a ou non des signes de congestion,

évaluer la tolérance des traitements et continuer l'augmentation des doses des traitements jusqu'aux doses optimales.

En France (mais pas seulement), la crise de la démographie médicale et une organisation des soins non adaptée à ce type de problème rendent difficile d'obtenir dans les huit à quinze jours suivant une sortie de l'hôpital pour décompensation cardiaque, une consultation auprès d'un cardiologue, ce qui rend ces recommandations peu opérationnelles. Plus encore, et même si cela paraît intuitivement logique, il n'est pas démontré qu'une telle stratégie thérapeutique avec un recours précoce au cardiologue et l'atteinte rapide des doses optimales apporte un bénéfice clinique réel.

De ce fait, une telle proposition peut être considérée comme relevant d'un apport théorique, justifiant en corollaire que le médecin qui l'applique soit convaincu de son bien-fondé puis qu'une organisation spécifique puisse se mettre en place afin de l'appliquer. Cette organisation mobilise du temps, des volontés, de la logistique. Parmi les pistes possibles d'une telle organisation, on peut envisager une collaboration avec le médecin traitant et une entente entre le cardiologue hospitalier et le cardiologue correspondant, une à quatre consultations par semaine, spécifiquement bloquées par les cardiologues dans cet objectif, la télésurveillance, des structures comprenant du personnel de pratique avancée (comme celles parfois mises en place par des associations de cardiologues), un réseau "insuffisance cardiaque", des centres de réhabilitation

Congrès – AHA novembre 2022

cardiaque, des structures hospitalières dédiées, etc. La diversité des possibilités illustre l'absence de schéma directif global et de validation d'une pratique plutôt qu'une autre.

C'est dans ce contexte qu'il faut envisager les apports de l'étude STRONG-HF (*Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies*). Cette étude a des limites qu'il faut connaître et a été débutée avant que ne soient proposées les recommandations de 2021 de l'ESC. Elle a cependant des apports majeurs, tant pour le pronostic des patients venant d'être hospitalisés pour une décompensation cardiaque que pour la pratique française.

Méthode de l'étude STRONG-HF

L'étude STRONG-HF a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en ouvert afin de comparer la sécurité et les effets sur le pronostic de deux stratégies de prise en charge de patients venant d'être hospitalisés.

Les patients éligibles devaient être hospitalisés pour une décompensation cardiaque, quelle que soit leur fraction

d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), avoir un NT-proBNP au moins égal à 1 500 pg/mL, et ne pas recevoir les doses optimales des traitements de fond, bénéfiques et recommandés dans l'insuffisance cardiaque (IC).

Les deux stratégies comparées étaient les suivantes :

– la stratégie contrôle consistant en une prise en charge usuelle, c'est-à-dire celle faisant que le patient suit le circuit habituel de la localité dans laquelle il vient d'être hospitalisé pour décompensation cardiaque ;

– la stratégie intervention, construite pour atteindre en quinze jours des doses optimales des traitements recommandés dans l'IC. Chez les patients ayant dans les 24 heures précédant la randomisation, toutes leurs mesures de pression artérielle systolique (PAS) au moins égales à 100 mm Hg, une fréquence cardiaque au moins égale à 60 bpm et une kaliémie inférieure ou égale à 5 mEq/L, l'intervention consistait à prescrire avant la sortie hospitalière tous les traitements de fond recommandés à demi-dose : bêtabloquants, IEC/ARA2/ARNI et ARM. Ils pouvaient être prescrits le même jour chez les patients hémodynamiquement stables, ou sinon sur plusieurs jours. Après la sortie de l'hôpital, les patients étaient revus en consultation

pour évaluer la tolérance du traitement à une, deux, trois et six semaines. Lors de la consultation de deux semaines, les traitements étaient augmentés à la pleine dose recommandée (**fig. 1**).

Le critère primaire évalué était composé de la mortalité toute cause et des ré-hospitalisations pour IC à 180 jours. Il avait été calculé qu'il faudrait enrôler 1 800 patients dans l'essai pour démontrer une réduction significative du risque ($p < 0,05$).

Résultats de l'étude STRONG-HF

Les résultats de cette étude ont été publiés dans le *Lancet* en novembre 2022, concomitamment à leur présentation par le Pr Alexandre Mebazaa, son investigateur principal.

L'étude a été interrompue avant son terme lors d'une analyse intermédiaire pour un bénéfice clinique net en faveur du groupe intervention.

À l'inclusion et en moyenne, les 1 078 patients étaient âgés de 63 ans, avaient un NT-proBNP à 4 026 pg/mL, une FEVG à 36,3 % (68 % des patients avaient une FEVG inférieure à 40 %) et 25 % avaient déjà été hospitalisés pour

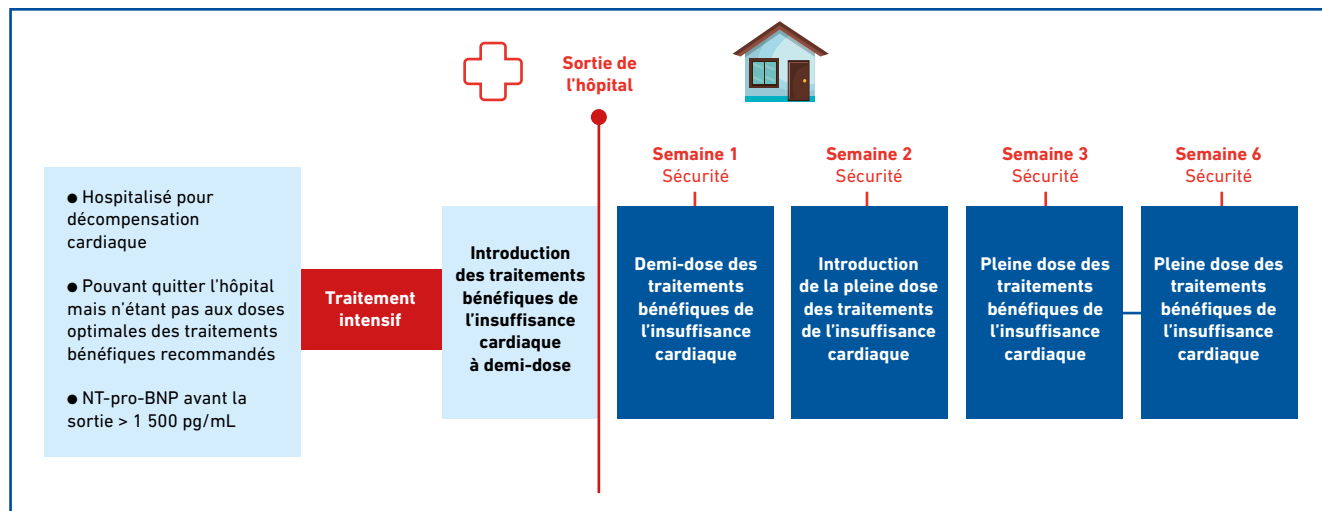


Fig. 1 : Le schéma thérapeutique de STRONG-HF.

une décompensation cardiaque lors des douze mois précédents. Leur origine géographique était la suivante : 65 % ont été inclus en Russie, 22 % en Afrique, 9 % en Europe de l'Est et de l'Ouest et 4 % en Amérique du Sud.

À 90 jours de suivi moyen, dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle, il y avait plus de patients qui avaient les doses pleines des traitements recommandés (bloqueurs du système rénine-angiotensine 55 contre 2 %, bêtabloquants 49 contre 4 %, ARM 84 contre 46 %) et le taux de NT-proBNP était en moyenne plus bas (1 356,6 contre 1 729,5 pg/mL, $p = 0,0003$) de même qu'étaient moindres les signes cliniques objectifs d'IC.

À 180 jours, dans le groupe intervention, par rapport au groupe contrôle, ont été constatés :

- significativement moins d'événements du critère primaire (décès et hospitalisations pour IC à 180 jours) : 74 (15,2 %) contre 109 (23,3 %) soit une différence absolue de risque de 8,1 % (IC95 % : 2,9-13,2 ; $p = 0,0021$; RR : 0,66 ; IC95 % : 0,50-0,86) ;
- plus d'événements indésirables (41 contre 29 %) sans différence en matière d'événements indésirables sérieux (16 contre 17 %) ;
- pas de différence dans l'incidence des décès toutes causes (RR : 0,84 ; IC95 % : 0,56-1,26) et des décès de cause CV (RR : 0,74 ; IC95 % : 0,47-1,16) ;
- une diminution significative des hospitalisations pour IC (RR : 0,56 ; IC95 % : 0,38-0,81 ; $p = 0,001$).

Le résultat sur le critère primaire a été homogène quels que soient la FEVG, l'âge et le NT-proBNP (inférieur ou supérieur à la médiane).

■ Discussion

À la description de l'étude, on en comprend rapidement les limites de validité interne et externe.

POINTS FORTS

- L'étude STRONG-HF a été un essai d'évaluation d'une stratégie thérapeutique définie par une périodicité des consultations et par leur contenu, chez des patients venant d'être hospitalisés pour décompensation cardiaque.
- Elle démontre que l'atteinte rapide de posologies cibles des traitements recommandés, car bénéfiques sur le pronostic, est faisable et sûre et permet, par rapport à une stratégie usuelle de prise en charge de ces patients d'améliorer leur pronostic clinique à six mois.

1. Limites de validité interne

Elle a été effectuée en ouvert. Mais c'est le principe même de l'étude qui le justifie puisqu'il s'agit de comparer deux stratégies ou logistiques de prise en charge d'une maladie et non strictement d'évaluer un traitement contre un comparateur. L'étude STRONG-HF évaluant la faisabilité d'une stratégie définie par une fréquence de consultations et le contenu de celles-ci comparativement à une stratégie usuelle, ne semble pouvoir être conduite qu'en ouvert.

Elle a inclus des patients pouvant avoir une IC à FEVG conservée. Or, pour cette catégorie de patients, il n'y avait pas, à l'époque où a été programmée cette étude, de traitement de fond validé comme bénéfique. Tout au plus une indication que certaines classes thérapeutiques apportent un bénéfice, notamment en matière de prévention des hospitalisations pour IC en cas de FEVG dite intermédiaire, et la possibilité que les ARM améliorent réellement le pronostic, quelle que soit la FEVG. Dans cette étude, 85 % des patients avaient une FEVG inférieure à 50 % et l'on peut raisonnablement envisager que les prescriptions proposées aient pu apporter un bénéfice chez ce type de patients, justifiant leur utilisation.

2. Limites de validité externe

Les gliflozines ne faisaient pas partie des traitements à proposer dans l'étude. Cela

est logique puisque l'étude a été principalement conçue en 2017 et a débuté en mai 2018, époque à laquelle les gliflozines n'avaient pas encore été évaluées dans l'IC. Les résultats de l'étude DAPA-HF, les premiers concernant les gliflozines dans l'IC, n'ont été connus qu'en novembre 2019. Toutefois, il est raisonnable d'envisager au terme des ETC ayant évalué des gliflozines dans l'IC, quelle que soit la FEVG (que les patients soient hospitalisés ou non), que :

- la prescription d'une gliflozine est possible dans le cadre du protocole de l'étude STRONG-HF et qu'elle devrait être bien tolérée dès lors que les précautions de prescriptions en matière de volémie et de PAS sont respectées ;
- la prescription d'une gliflozine aurait probablement majoré l'ampleur du résultat obtenu car il a été démontré qu'elles exercent un bénéfice précoce, c'est-à-dire dès leur premier mois de prescription, quelle que soit la FEVG, bénéfice se traduisant par une diminution du risque d'hospitalisation pour IC.

L'étude a été conduite dans des pays dont le système de soins n'est pas représentatif de la situation française. Pour mémoire, 65 % des patients ont été inclus en Russie, 22 % en Afrique, 9 % en Europe de l'Est et de l'Ouest et 4 % en Amérique du Sud. Les taux d'obtention des doses recommandées des traitements à 90 jours ont été extrêmement faibles dans le groupe contrôle : 2 % pour les IEC/ARA2/ARNI, 4 % pour les bêtablo-

Congrès – AHA novembre 2022

quants et 46 % pour les ARM. De même, sauf pour les ARM, les taux d'atteintes des doses optimales des traitements dans le groupe intervention ont été relativement faibles, obtenus chez environ 50 % des patients. Il n'est pas exclu que la première limite explique la deuxième. Cependant, ces limites se révèlent être un avantage puisque, finalement, elles permettent de comparer une stratégie d'intervention précoce à une stratégie inefficace en matière d'atteinte de prescription des traitements bénéfiques et d'atteinte des doses optimales. De ce fait, ces limites contribuent à démontrer que la stratégie d'intervention précoce permet de réduire significativement et amplement (réduction relative de 34 %) le risque des décès et des ré-hospitalisations pour IC à 180 jours.

3. Limites plus générales et implications

Le bénéfice clinique pourrait être envisagé comme uniquement partiel puisqu'il est principalement le fait d'une diminution des hospitalisations pour IC, sans diminution des décès toutes causes et au prix de plus d'événements indésirables dans le groupe intervention. Mais ce bénéfice est majeur si l'on prend en compte le fait que, dans le groupe contrôle le taux de ré-hospitalisations pour IC a été de 17,5 % à 6 mois, contre 9,5 % dans le groupe intervention. Enfin, si le taux d'effets indésirables a été plus élevé dans le groupe intervention, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en matière d'effets indésirables sérieux.

Il semble donc possible de conclure qu'une stratégie intensive précoce est bénéfique et donc justifiée. Il reste

cependant à démontrer qu'une stratégie, telle que celle proposée dans cette étude, permet une réelle augmentation d'atteinte des doses optimales par rapport à la stratégie usuelle utilisée en France (ce qui semble envisageable) et à démontrer directement qu'un taux précocement plus élevé d'atteinte des doses optimales améliore le pronostic.

Quoi qu'il en soit, l'apport majeur de cette étude est de montrer que, lorsqu'une organisation locale des soins pour la prise en charge d'un patient hospitalisé pour décompensation cardiaque n'est pas optimale, dans le sens où elle ne permet pas aux patients d'avoir les traitements recommandés et aux doses optimales, il existe un schéma logistique permettant d'atteindre l'objectif. Il repose sur :

- l'introduction au moins à mi-dose de tous les traitements recommandés avant la sortie hospitalière, en respectant certaines précautions d'usage en matière de symptômes, volémie, PAS, FC et kaliémie ;
- des consultations par du personnel paramédical à une, deux, trois et six semaines après la sortie hospitalière. Ce personnel, en l'état actuel de la situation française, semble devoir être hospitalier ou inclus dans une organisation spécifique (réseau, centre de rééducation, structure dédiée...). Sa fonction est de vérifier la tolérance, mais probablement aussi, dans le temps dévolu à ces consultations, de proposer une éducation thérapeutique sur l'IC ;
- une consultation par un médecin, deux semaines après la sortie hospitalière dont l'objectif est de permettre que les traitements soient augmentés à la pleine dose recommandée. Au gré des ententes locales, cette consultation peut

être hospitalière ou non, c'est-à-dire, dans ce deuxième cas, effectuée par le cardiologue habituel du patient. Ce cardiologue reprenant, dans tous les cas de figure, le suivi de son patient au terme de la mise en place de cette stratégie d'obtention rapide des doses optimales des traitements de l'IC.

■ En pratique

L'étude STRONG-HF pallie un manque en validant un schéma d'obtention rapide et cliniquement bénéfique, des doses optimales des traitements de l'IC chez des patients venant d'être hospitalisés pour décompensation cardiaque.

Pour être mis en pratique, ce schéma justifie de discussions entre les cardiologues hospitaliers et les cardiologues traitants des patients hospitalisés, afin d'établir en bonne entente. Concernant notamment celui des deux cardiologues qui peut faire la consultation des quinze jours suivants l'hospitalisation, et afin de définir sur quelle structure paramédicale doivent reposer les consultations de suivi et de vérification de la tolérance des traitements à envisager un, deux, trois et six semaines après la sortie hospitalière.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.