

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?

Les nombreuses études consacrées ces derniers mois à l'insuffisance cardiaque (IC) ont abouti à une récente mise à jour des recommandations européennes [1]. Elles confirment la richesse de cette pathologie qui est à la croisée des chemins de plusieurs disciplines, obligeant les cardiologues à élargir sans cesse leur horizon.

### Épidémiologie et pronostic

L'épidémiologie de l'IC et son pronostic évoluent au cours des années, en fonction des modifications du mode de vie et des progrès thérapeutiques. En France [2], parmi les 1 486 877 nouveaux cas d'IC hospitalisés répertoriés de 2013 à 2018, 70 075 (4,7 %) sont âgés de 18 à 50 ans. Au cours de cette période de six ans, alors que l'incidence de l'IC a eu tendance à diminuer pour l'ensemble de la population, passant de 3,99 ‰ à 3,65 ‰ ( $p < 0,001$ ), elle a augmenté chez les sujets jeunes (+ 0,041 ‰), en particulier chez les hommes entre 36 et 50 ans, passant de 0,51 ‰ à 0,59 ‰ ( $p < 0,0001$ ). La maladie coronarienne est le principal facteur déterminant, tandis que l'étiologie principale chez les sujets de moins de 36 ans reste les cardiopathies non ischémiques, comportant myocardites et cardiomyopathies. L'incidence de la cardiopathie ischémique a augmenté parallèlement au cours de cette période chez les sujets de moins de 50 ans, associée à une progression des facteurs de risque d'athérosclérose, obésité, tabagisme, hypertension, dyslipidémie et diabète.

Au Danemark, un registre national [3, 4], ayant répertorié 192 581 patients avec un premier diagnostic d'IC de 1997 à

2017, retrouve une stabilité de l'incidence de l'IC avec approximativement un même taux annuel de 170 personnes sur 100 000. Cependant, les modalités de diagnostic évoluent, avec moins souvent de diagnostic au cours d'une hospitalisation (de 77 % en 1997 à 39 % en 2017), et un diagnostic en ambulatoire plus fréquent (de 23 % à 61 %). Durant cette période de 20 ans, le taux de décès à 1 et 5 ans diminue respectivement de 11 % et 17 % alors que le risque d'hospitalisation ne diminue pas significativement (-1,13 % et -0,96 %), les patients diagnostiqués en ambulatoire ayant logiquement un meilleur pronostic. Parallèlement à cette diminution de la mortalité des patients diagnostiqués en ambulatoire, on assiste chez ces derniers à une augmentation de la prescription des médicaments anti-neuro-hormonaux et à une réduction de la prescription de diurétiques. Du fait de facteurs de risque communs, cette amélioration de la survie des insuffisants cardiaques est associée à une augmentation proportionnelle du risque de cancer malgré une stabilité des taux de cancer après le diagnostic d'IC [4].

### Étiologies

Les nouvelles recommandations européennes sur la prise en charge des cardiomyopathies [5] ont créé un 5<sup>e</sup> groupe, à côté des cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées, restrictives, et de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène : les cardiomyopathies ventriculaires gauches non dilatées, groupe qui comprend de nombreuses étiologies, comme les myocardites, les maladies de surcharge, de nombreuses maladies génétiques. Leur exploration phénoty-



**M. GALINIER<sup>1</sup>, C. DELMAS<sup>1</sup>,  
R. ITIER<sup>1</sup>, P. FOURNIER<sup>1</sup>,  
O. BIENDEL-PIQUET<sup>1</sup>, J. RONCALLI<sup>1,2</sup>,  
A. GALINIER<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Service de Cardiologie,  
CHU Rangueil, TOULOUSE.

<sup>2</sup>Service de Néphrologie,  
CHU Rangueil, TOULOUSE.

rique est dominée par l'IRM cardiaque qui permet une exploration de la structure myocardique. L'enquête familiale complétée par la recherche de mutations génétiques est devenue un temps essentiel, obligeant des centres de référence à se mettre en place pour prendre en charge ces patients complexes.

### Comorbidités et insuffisance cardiaque

La récente mise à jour des recommandations de l'ESC fait une place importante aux comorbidités de l'IC.

#### 1. Maladies rénales chroniques et insuffisance cardiaque

L'insuffisance rénale (IR) est une des principales comorbidités de l'IC, elle aggrave son pronostic et gêne son traitement. Ainsi, dans une analyse *a posteriori* des études **DAPA-HF** et **DELIVER** [6], une détérioration de la fonction rénale avec un DFG devenant  $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  au cours du suivi est associée à une augmentation de 87 % du risque de décès d'origine cardiovasculaire (CV) en comparaison aux patients n'ayant pas dégradé la fonction rénale. De plus, la survenue d'une IC

## L'année cardiologique

est fortement associée au risque d'apparition d'une IR terminale, comme l'a confirmé une étude de cohorte sur 25 903 721 sujets suivis en moyenne 4,2 ans, où la survenue d'une IC augmentait de 41 % le risque de recours à un traitement de suppléance [7] qui est augmenté de 46 % dans le mois suivant une hospitalisation pour IC. L'arsenal thérapeutique de l'IC comprend plusieurs classes médicamenteuses pouvant s'opposer à la dégradation de la fonction rénale, qui, utilisées plus précocement, permettraient une néphroprotection.

Le diagnostic de maladie rénale chronique (MRC) repose sur deux indicateurs : le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé et le rapport albuminurie/créatininurie (RAC). Exprimé en mg/g, il est normal en dessous de 30, moyennement élevé entre 30 et 300 (définissant une micro-albuminurie), et sévèrement élevé au-dessus de 300 (réflétant une macro-albuminurie). Les cardiologues devront donc prescrire à leurs patients un dosage de l'albuminurie qui est le marqueur le plus précoce de MRC et apprendre à l'interpréter [8]. En cas de MRC, les bloqueurs du système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), réduisent de 30 à 39 % le risque d'IR et de 18 % le risque d'événements CV majeurs. Ils ont été récemment rejoints par les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) non hormonal, la finérénone.

### >>> iSGLT2

Les iSGLT2 ont fait l'objet de deux essais thérapeutiques contrôlés dans les MRC. Dans l'étude **DAPA-CKD** [9] comportant 68 % de patients diabétiques de type 2, la dapagliflozine (10 mg) a diminué de 49 % le critère primaire composé des événements rénaux principaux (diminution d'au moins 50 % du DFG, IR terminale justifiant une dialyse ou une

transplantation, mort de cause rénale) et des décès CV. Ces résultats étaient homogènes que les patients soient ou non diabétiques. Une réduction significative des événements des trois critères secondaires a également été retrouvée, de 44 % pour l'aggravation de l'IR ou les décès de cause rénale, de 29 % pour les hospitalisations pour IC et les décès CV, et de 31 % pour la mortalité totale.

Dans l'étude **EMPA-KIDNEY** [10] n'ayant inclus que 46 % de diabétiques de type 2, l'empagliflozine (10 mg) a diminué de 28 % le critère primaire, comprenant la progression de la maladie rénale (IR terminale, ou diminution soutenue du DFG de 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et d'au moins 40 % par rapport à l'état de base, ou décès de cause rénale) et les décès CV, résultats homogènes que les patients soient ou non diabétiques. Parmi les critères secondaires, il a été observé une réduction de 20 % des hospitalisations toutes causes, alors qu'il n'y avait pas de différence significative concernant les hospitalisations pour IC et les décès CV, probablement du fait de l'inclusion d'une majorité de patients non diabétiques.

La méta-analyse de ces deux essais confirme qu'il s'agit d'un effet de classe des iSGLT2 qui, chez les patients ayant une MRC, réduisent le risque d'IR (qu'il y ait ou non un diabète de type 2) et le risque d'IC. Au cours de l'IC, l'analyse *a posteriori* des essais **DAPA-HF** et **DELIVER** [6] démontre que l'effet bénéfique de la dapagliflozine sur l'aggravation de l'IC ou les décès CV est similaire entre les patients ayant détérioré leur fonction rénale (DFG devenant < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) au cours du suivi et ceux ayant maintenu un DFG ≥ 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Quant aux analyses de sécurité, elles n'ont pas retrouvé plus d'effets secondaires chez les patients ayant détérioré la fonction rénale au cours du suivi. Ainsi, si la dapagliflozine n'est pas indiquée chez les patients présentant à l'initiation un DFG < 25 mL, elle peut être

maintenue chez les patients dégradant leur fonction rénale ultérieurement.

### >>> ARM non hormonaux

Les ARM non hormonaux, actuellement limités à la finérénone, ont une meilleure diffusion tissulaire car ils sont moins lipophiles que les anciens ARM, notamment cardiaques. De plus, ils possèdent des actions anti-fibrosantes et anti-inflammatoires au niveau cardiaque, vasculaire et rénal, tout en ayant moins d'effets secondaires que les anciens ARM dérivés de la progestérone. Comme les iSGLT2, ils ont également un effet anti-albuminurique à court terme, qui serait prédictif à long terme de leurs bénéfices CV et rénaux.

Les actions protectrices rénales et CV de la finérénone (10 ou 20 mg) ont été testées dans deux essais thérapeutiques contrôlés, chez des patients présentant une MRC et un diabète de type 2, **FIDELIO-DKD** [11] et **FIGARO-DKD** [12]. Pour être inclus, les patients diabétiques de type 2 devaient avoir soit un RAC entre 30 et 300 mg/g et un DFG entre 25 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, soit un RAC entre 300 et 5 000 mg/g et un DFG entre 25 et 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et ne pas présenter d'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) ou une kaliémie > 4,8 mmol/L. Un critère composite rénal (IR terminale, diminution d'au moins 40 % du DFG par rapport à la valeur de base ou décès de cause rénale) et CV (décès CV, infarctus du myocarde ou AVC non mortel et hospitalisation pour IC) constituait le critère primaire ou secondaire de ces deux études complémentaires. Dans **FIDELIO-DKD**, le critère primaire rénal a été réduit de 18 % et le critère secondaire CV de 14 %. Dans l'étude **FIGARO-DKD**, le critère primaire CV a été diminué de 13 %, du fait essentiellement d'une baisse de 29 % des hospitalisations pour IC, et le critère secondaire rénal de 13 %. Dans ce dernier essai, une réduction de 32 % du risque d'une première hospitalisation pour IC a été retrouvée chez les patients sans antécédent d'IC [13]. La tolérance

## L'année cardiologique

de la finérénone s'est révélée excellente, seules les hyperkaliémies étant plus élevées que sous placebo.

La méta-analyse pré-spécifiée de ces deux essais, l'**étude FIDELITY** [14], confirme le double bénéfice CV et rénal de la finérénone. En effet, il a été observé une diminution de 14 % du critère CV composite (décès CV, infarctus, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC) et de 23 % du critère rénal (baisse de plus de 57 % du DFG par rapport à la valeur de base ou mort rénale). Un traitement à l'inclusion par un iSGLT2 n'influence pas de manière significative le bénéfice rénal et CV de la finérénone. Comme pour les iSGLT2, le bénéfice rénal est plus important chez les patients les plus albuminuriques alors que le bénéfice CV existe chez tous les sujets. Une étude est en cours, FINEARTS-HF, pour déterminer la place de la finérénone dans l'ICFEP.

### >>> Place des iSGLT2 et de la finérénone

En pratique, les deux essais réalisés récemment avec les iSGLT2, associés aux études antérieures menées exclusivement chez les diabétiques de type 2, permettent d'envisager la place des iSGLT2 en cas de MRC. En plus des IEC ou des ARA2, ils doivent être proposés en présence d'un diabète de type 2, chez tous les patients ayant un DFG inférieur à 60 mL ou un RAC supérieur à 30 mg/g. En l'absence de diabète de type 2, ils concernent les sujets ayant un RAC supérieur à 200 mg/g quelle que soit la valeur du DFG et les patients dont le DFG est < 45 mL, qu'il y ait ou non une albuminurie. L'introduction reste contre-indiquée si le DFG est < 25 mL/min.

Quant à la finérénone, dont la posologie initiale est de 10 mg si le DFG est en dessous de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et de 20 mg au-dessus, elle est indiquée chez les patients diabétiques de type 2 ayant une MRC de stade 1 à 4 avec albuminurie, si le DFG est ≥ 25 mL et la kaliémie ≤ 5 mol/L. Un contrôle de la créatininémie et de la kaliémie doit être réalisé

après quatre semaines de traitement. Si l'augmentation du DFG est de moins de 30 % et la kaliémie < 4,8, la posologie peut être augmentée de 10 à 20 mg. En cas de kaliémie comprise entre 4,8 et 5,5 mmol/L, la dose peut être maintenue à l'identique. Enfin, si la kaliémie est > 5,5, le traitement est arrêté, puis réintroduit à 10 mg quand la kaliémie revient au seuil maximal de 5.

Outre les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les cardiologues auront ainsi bientôt le choix entre deux classes thérapeutiques néphroprotectrices, qui diminuent également le risque d'IC, comme l'a confirmé la récente mise à jour des recommandations européennes. Chez les diabétiques de type 2 dont environ un tiers présenterait une MRC, la finérénone (qui n'interfère pas avec la glycémie) ou les iSGLT2 auront leur place avec pour chacun une recommandation de classe I et de niveau A.

Chez les non diabétiques, seuls les iSGLT2 pourront être utilisés, notamment en cas de néphropathie hypertensive ou vasculaire et dans quelques glomérulopathies, notamment la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA. Ces deux traitements pourront être associés à condition de surveiller la volémie. Il restera nécessaire de vérifier la bonne tolérance de ces médicaments avec notamment une surveillance biologique du DFG et de la kaliémie. La préservation de la fonction rénale grâce au traitement cardiologique néphroprotecteur permettra de poursuivre à pleine dose les médicaments de l'IC, améliorant le pronostic tant rénal que cardiaque, assurant par cette action synergique une cardio-néphroprotection.

### 2. Carence martiale et insuffisance cardiaque

La carence martiale est la comorbidité la plus fréquente de l'IC avec une prévalence estimée entre 30 et 50 % en phase chronique et entre 70 et 80 % en phase aiguë [15]. Elle est associée à une aggrava-

tion des symptômes, de la performance à l'effort et du pronostic que ce soit dans l'ICFER ou dans l'ICFEP, y compris chez les patients recevant les plus récents traitements comme les iSGLT2 [16]. En effet, au cours de l'essai DAPA-HF, l'existence d'une carence martiale, retrouvée chez 44 % des patients, est associée à une augmentation de 37 % du risque d'aggravation de l'IC ou de décès CV. L'efficacité de sa correction au cours de l'ICFER était jusqu'à présent limitée au seul fer carboxymaltose, qui était associée à une amélioration de la qualité de vie et des performances à l'effort dans les **essais FAIR-HF et CONFIRM-HF**.

L'**étude IRONMAN** s'est intéressée au derisomaltose ferrique toujours par voie IV [17]. Chez 1 137 patients en cours d'hospitalisation ou ayant été hospitalisés depuis moins de six mois pour une ICFER (FE ≤ 45 %) et présentant une carence martiale, suivis en moyenne 2,7 ans, par rapport au groupe contrôle, l'utilisation du derisomaltose ferrique est associée à une diminution non significative de 18 % des réhospitalisations pour IC ou des décès CV (IC95 % : 0,66-1,02 ; p = 0,07), atteignant la significativité au cours de l'analyse de sensibilité pré-spécifiée tenant compte de l'épidémie de covid-19 (HR = 0,76 ; IC95 % : 0,58-1,00 ; p = 0,047), avec une excellente tolérance.

Ces résultats rappellent ceux de l'**étude AFFIRM-AHF** [18] réalisée chez 1 132 patients hospitalisés pour décompensation, où la correction de la carence martiale par du fer carboxymaltose avait entraîné, après un suivi de 12 mois, une réduction de 21 % des réhospitalisations pour IC ou des décès CV, n'atteignant le seuil de significativité que dans l'analyse tenant compte de l'épidémie de covid-19. Les résultats convergents de ces deux études, l'une portant sur des patients majoritairement ambulatoires, l'autre sur des patients hospitalisés suggèrent que la correction par voie IV d'une carence martiale chez des patients avec ICFER diminue, quel que soit le fer

## L'année cardiologique

utilisé, le risque de réhospitalisation pour IC mais n'a pas d'impact significatif sur la mortalité CV.

Récemment, dans l'**essai HEART-FID** [19], le plus grand essai réalisé dans ce domaine, le fer carboxymaltose testé chez 3 065 patients présentant une IC  $\leq 40\%$ , suivis 12 mois, n'a pas entraîné une variation significative du critère hiérarchique principal, comportant la mortalité toutes causes, la survenue d'une hospitalisation pour IC et la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. Aucune différence significative n'a été observée pour le critère secondaire, délai avant la première hospitalisation ou décès CV. Quant à la variation moyenne de la distance de marche à 6 mois, elle a été modeste : +8 m dans le groupe fer carboxymaltose *versus* +4 m dans le groupe placebo. Concernant la sécurité d'utilisation, aucune différence significative d'événements indésirables n'a été retrouvée mais quelques réactions d'hypersensibilité ont été observées sous fer carboxymaltose. Ainsi, cette étude n'a pas confirmé un impact favorable de la correction de la carence martiale sur les événements cliniques majeurs.

Une **méta-analyse** sur les données individuelles des participants de trois essais portant sur le carboxymaltose ferrique au cours de l'ICFEr avec un suivi d'au moins 52 semaines, **CONFIRM-HF**, **AFFIRM-AHF** et **HEART-FID**, a été réalisée sur les événements cliniques, hospitalisations et mortalité CV et totale [20]. Chez 4 501 patients dont la FE moyenne était de 32 %, le traitement par fer carboxymaltose a réduit significativement le critère composite co-principal, le nombre total d'hospitalisations et de décès CV, par rapport au placebo (HR = 0,86 ; IC95 % : 0,75-0,98 ; p = 0,029) avec une tendance à la réduction du critère composite co-principal, hospitalisations totales pour IC et décès CV (HR = 0,87 ; IC95 % : 0,75-1,01 ; p = 0,076). La correction de la carence martiale a été associée à une réduction du nombre total d'hospitalisations CV (HR = 0,83 ; IC95 % :

0,73-0,96 ; p = 0,009) et du nombre d'hospitalisations pour IC (HR = 0,84 ; IC95 % : 0,71-0,98 ; p = 0,025), sans effet sur la mortalité. Dans les analyses en sous-groupe, les patients présentant le tertile du coefficient de saturation de la transferrine le plus bas ( $< 15\%$ ) ont tiré un bénéfice plus important du fer carboxymaltose ainsi que les patients anémiés.

Ces données confirment la valeur de la mise au point des recommandations de l'ESC qui, non seulement préconisent l'utilisation d'une supplémentation par du fer IV dans l'ICFEr et mr chez les patients présentant une carence martiale pour améliorer les symptômes et la qualité de vie avec une recommandation de classe I et de niveau A, mais également l'utilisation des fers carboxymaltose ou dérisomaltose chez ces patients pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC avec une recommandation de classe IIa et un niveau de preuve A.

### 3. Obésité et insuffisance cardiaque

Au cours de l'ICFEp, le surpoids et l'obésité, qui sont particulièrement fréquents, ne sont pas simplement des comorbidités mais pourraient jouer un rôle dans le développement et la progression de la maladie. De plus, les conséquences de l'obésité et de l'ICFEp s'associent pour aggraver les symptômes et la tolérance à l'effort de ces patients. Cibler l'obésité pourrait ainsi devenir une nouvelle stratégie du traitement étiologique de l'ICFEp.

C'est ce qu'a testé l'**essai STEP-HFpEF** [21] qui a étudié l'efficacité d'un agoniste du GLP-1, le sémaglutide, chez 529 patients atteints d'ICFEp (FE  $\geq 45\%$ ), avec un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, symptomatique en stade II à IV de la NYHA, présentant un score de Kansas (KCCQ-CSS)  $< 90$  points. L'âge médian était de 69 ans, 56 % étaient des femmes, le poids médian était de 105 kg et l'IMC de 37 kg/m<sup>2</sup>. Ils présentaient une riche symptomatologie, la médiane

du KCCQ-CSS étant de 59 points et la distance médiane du test de marche de 6 minutes de 320 m. Par rapport au placebo, une injection sous-cutanée hebdomadaire de 2,4 mg de sémaglutide pendant 52 semaines, qui a entraîné une perte de poids de 13,3 % *vs* 2,6 % sous placebo (p  $< 0,001$ ), a amélioré les symptômes : la variation moyenne du KCCQ-CSS étant de 16,6 points *vs* 8,7 (p  $< 0,001$ ), les performances à l'effort sous-maximales, la variation moyenne de la distance de marche étant de 21,5 m *vs* 1,2 m (p  $< 0,001$ ). Au plan biologique, le NT-proBNP a diminué significativement, de -20,9 % *vs* -5,3 %, alors que classiquement son taux est inversement corrélé au poids du fait d'une diminution de la synthèse et d'une augmentation de l'élimination chez l'obèse. La CRP a été réduite de -43,5 % *vs* -7,3 % (p  $< 0,001$ ). Quant aux hospitalisations et aux visites aux urgences pour IC, critères d'évaluation exploratoire, elles intéressent 1 patient du groupe sémaglutide et 12 patients du groupe placebo (HR = 0,08 ; IC95 % : 0,00-0,42). Enfin, les événements indésirables graves ont été moins fréquents sous sémaglutide, intéressant respectivement 13,3 % et 26,7 % des participants (p  $< 0,001$ ).

Ce premier essai ciblant spécifiquement l'obésité comme stratégie de traitement de l'ICFEp démontre l'efficacité de l'amaigrissement pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et les performances à l'effort. La diminution de l'inflammation traduite par la baisse de la CRP et l'amélioration de l'état hémodynamique marquée par la diminution du NT-proBNP suggèrent cependant que les effets bénéfiques des agonistes du GLP-1 ne se limitent pas à la perte de poids.

Ainsi, après avoir appris à utiliser les iSGLT2, qui sont également efficaces dans la prévention et le traitement de l'ICFEp chez les diabétiques, les cardiologues vont devoir apprendre à manipuler les agonistes du GLP-1, l'intérêt de l'association de ces deux classes thérapeutiques étant maintenant posé.

# L'année cardiologique

## Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

### 1. Restriction sodée et insuffisance cardiaque

Bien que prônée depuis des décennies sur des bases physiopathologiques, la réabsorption hydrosodée étant majorée au cours de l'IC par la stimulation des systèmes rénine-angiotensine et sympathique, la restriction sodée reste un sujet débattu et ne bénéficie plus d'une recommandation spécifique. Elle reste néanmoins largement préconisée par les cardiologues français selon l'Observatoire français de l'insuffisance cardiaque et du sel, OFICSel [22], 93 % des patients s'étant vu proposer un régime de moins de 6 g de sel par jour. L'adhésion à cette mesure diététique, qui n'est comprise que par 67 % des patients, reste faible : seulement 33 % des 2 822 sujets interrogés la suivent, la consommation sodée moyenne de la population étudiée étant estimée à 4,7 g/j.

Les résultats neutres de l'**étude SODIUM-HF** [23] confirment l'absence de nécessité d'un régime désodé strict au cours de l'IC chronique. En effet, dans cet essai ayant inclus 806 patients ambulatoires, par rapport aux soins usuels, un régime sans sel strict, ramenant les apports médians en sodium de 2 886 mg à 1 658 mg (1 g de sodium = 2,5 g de sel), n'a pas diminué significativement le risque de décès ou d'hospitalisation ou de visite aux urgences pour un problème CV, bien qu'associé à une amélioration modérée des symptômes et de la qualité de vie. Il suffit donc d'en rester à la règle d'un apport sodé quotidien < 6 g/j.

### 2. Traitement médicamenteux de l'ICFEr : agir vite et fort

Le traitement de l'ICFEr (FE < 50 %) repose sur de solides recommandations internationales. En 1<sup>re</sup> intention, il comporte quatre classes médicamenteuses, qui diminuent la mortalité et doivent être prescrites le plus rapidement possible

après le diagnostic, leurs bénéfices apparaissant dès les faibles doses. Ainsi, à la différence des règles antérieures issues de l'histoire des essais cliniques, il faut privilégier l'introduction d'une nouvelle classe pharmacologique à la titration d'une seule classe, afin de lutter contre l'inertie thérapeutique et jouer sur les différentes voies physiopathologiques de l'IC. La titration des médicaments à visée neuro-hormonale devra être rapide, réalisée en 6 semaines [1].

#### Quatre classes thérapeutiques sont à combiner :

>>> Le sacubitril-valsartan assurera le blocage du système rénine-angiotensine (SRA) en 1<sup>re</sup> intention, simplifiant le suivi ultérieur en évitant la phase de substitution avec les IEC [24], sauf chez les patients les plus sévères en stade 4 de la NYHA ou avec une pression artérielle systolique [PAS] < 100 mm Hg, où on restera fidèle aux IEC [25].

>>> Les bêta-bloquants (βB), dont le bénéfice sur le remodelage et la mortalité reste majeur, seront introduits en tenant compte de l'état hémodynamique et rythmique des patients, en différant de quelques jours leur introduction en cas de décompensation, en les privilégiant en cas d'arythmie atriale ou ventriculaire.

>>> Les iSGLT2 sont d'un usage particulièrement simple, avec une dose unique de 10 mg et une utilisation possible jusqu'à un DFG de 20 mL/min. Ils se sont révélés efficaces, quel que soit le traitement antérieur. De plus, ils ne gênent pas l'implémentation ultérieure des posologies des autres médicaments, leur effet hypotenseur étant peu marqué, à condition d'adapter la dose des diurétiques de l'anse associés.

>>> Les ARM constituent un couple idéal avec les diurétiques de l'anse, évitant l'apparition d'une hypokaliémie. Ils peuvent être introduits à 25 mg si le DFG est d'au moins 30 mL

et la kaliémie ≤ 5 mmol/L. En fonction de l'existence ou non d'un syndrome congestif, le furosémide complètera cette quadrithérapie.

**Ordre d'introduction :** les divers profils cliniques des patients guideront l'ordre d'introduction de ces traitements, qui sera différent dans l'IC décompensée ou ambulatoire [26]. Chez un sujet décompensé, en dehors des rares cas de choc cardiogénique, il faut lutter contre le syndrome congestif en initiant le traitement par des diurétiques. Il convient ainsi d'associer au furosémide un ARM qui évitera l'apport potassique, et un iSGLT2 qui permettra de réduire la dose de diurétique de l'anse, en veillant à ne pas générer d'hypovolémie. Après stabilisation de la fonction rénale, sera rapidement introduit un bloqueur du SRA en privilégiant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNi), suivi dès stabilisation de l'état hémodynamique par la mise sous βB. Si une arythmie atriale ou ventriculaire est à l'origine de la décompensation, les βB seront introduits précocement.

Chez les patients ambulatoires non congestifs et sans hypotension, pourront être initiés simultanément les ARNi, βB et iSGLT2, puis dans un 2<sup>nd</sup> temps un ARM après contrôle de la créatininémie et de la kaliémie (**fig. 1**). Dans tous les cas, une titration des traitements à visée neuro-hormonale sera réalisée, en présentiel ou à distance grâce à la télécardiologie, avec des étapes tous les 15 jours ou mensuelles chez les sujets âgés ou fragiles.

Cette stratégie de mise en place rapide de la quadrithérapie de l'ICFEr, puis d'obtention au plus vite des doses optimales, a été validée par les résultats de l'**étude STRONG-HF** [27]. Dans cet essai mené chez des patients hospitalisés pour décompensation (85 % avec une FE < 50 %), il a été possible d'introduire en phase hospitalière jusqu'à 50 % de la dose cible des traitements de 1<sup>re</sup> intention, puis d'optimiser les posologies

# L'année cardiologique

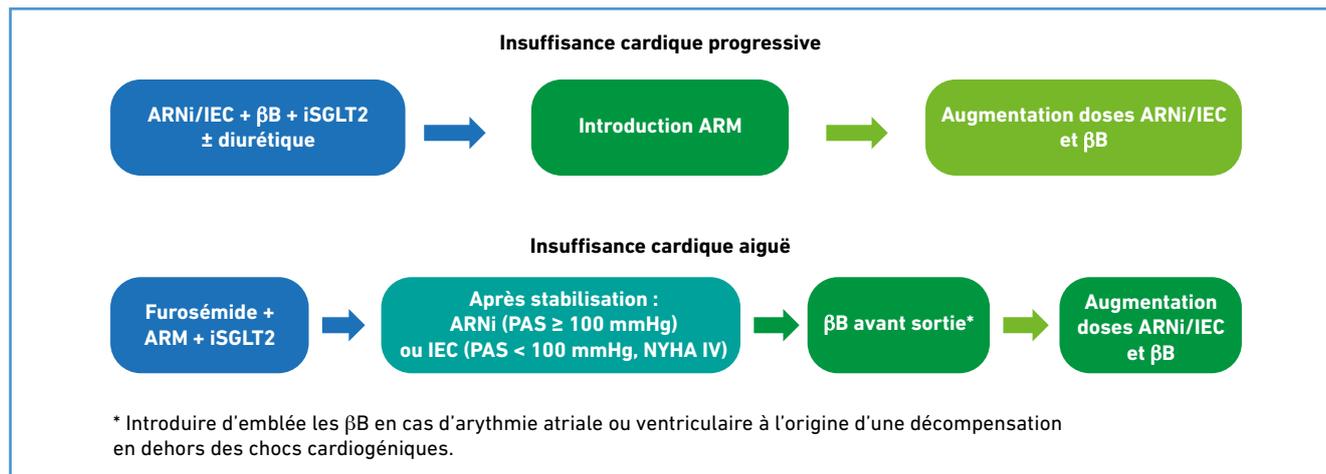


Fig. 1 : Ordre d'introduction des traitements de première ligne de l'ICFEr

(si possible à la dose maximale) dès la 2<sup>e</sup> semaine après la sortie. Cette stratégie a été associée à une diminution de 34 % des décès et des hospitalisations pour IC après 6 mois de suivi. Il faut donc passer de la théorie à la pratique, que ce soit chez des patients hospitalisés ou ambulatoires, et mettre en route les quatre classes thérapeutiques qui sauvent des vies, avant d'augmenter leur posologie le plus rapidement possible. L'association ARNi, βB, ARM et iSGLT2 fait gagner 7,9 ans à 50 ans et 5 ans à 70 ans [28].

### 3. Remodelage ventriculaire gauche et iSGLT2

La maladie coronarienne demeurant la principale cause de l'IC, la lutte contre le remodelage ventriculaire gauche (VG) du post-infarctus (IDM) fait partie de sa prévention. Les effets des iSGLT2, dont les actions pléiotropes myocardiques pourraient s'avérer favorables, ont été testés au cours de l'**essai autrichien EMMY** [29]. Cette étude a inclus 476 patients atteints d'IDM à la phase aiguë ayant une valeur de CPK élevée (> 800 UI/L). Leur traitement, comportant plus de 96 % de bloqueurs du système rénine-angiotensine et de bêtabloquants, a été complété par l'adjonction de 10 mg d'empagliflozine ou de placebo dans les 72 heures suivant la procédure de revascularisation

percutanée. À l'inclusion, la médiane du NT-proBNP était de 1 294 pg/mL et la FEVG moyenne de 51 %. Après 26 semaines de traitement, la diminution du NT-proBNP (le critère primaire de jugement) était significativement plus importante de 15 % dans le groupe empagliflozine après ajustement sur le chiffre initial, le sexe et le diabète. Parmi les critères échocardiographiques (critères secondaires), par rapport au placebo, on constatait sous iSGLT2 des volumes télésystoliques et télédiastoliques VG inférieurs de 7,5 et 9,7 mL, une amélioration de la FEVG plus marquée de 1,5 % et une réduction du rapport E/e' supérieure de 6,8 %.

L'**essai multicentrique international EMPACT-MI** [30], qui va inclure environ 5 000 patients atteints d'IDM à risque élevé d'IC, dont les critères d'inclusion comprennent soit l'apparition de signes de congestion pulmonaire, soit une FEVG < 45 %, déterminera si cet effet anti-remodelage de l'empagliflozine à 10 mg, qui sera débuté dans les 14 jours après l'IDM, a un impact clinique, le critère de jugement principal étant une hospitalisation pour IC ou un décès. À un stade plus évolué de la maladie, quand la dysfonction VG est plus marquée, un effet remodelage inverse des iSGLT2 a été rapporté au cours de l'ICFEr, tant chez les patients diabétiques [31] que

non diabétiques [32, 33]. À un stade plus précoce, un effet favorable des iSGLT2 sur la masse VG avait été rapporté chez les patients diabétiques de type 2, porteurs d'une maladie coronarienne.

Mais dans une méta-analyse portant sur 1 251 diabétiques de type 2, un effet remodelage inverse n'a été retrouvé que chez les patients insuffisants cardiaques, en particulier ceux présentant une ICFEr [34]. Cette absence d'effet des iSGLT2 sur le remodelage chez les patients non insuffisants cardiaques a été confirmée par une étude IRM portant sur 169 sujets non diabétiques, non insuffisants cardiaques, traités pendant six mois par 10 mg d'empagliflozine ou placebo au cours de l'**essai EMPA-HEART 2** [35].

### 4. Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Alors que jusqu'à peu l'ICFEp pouvait être considérée comme une maladie orpheline bien que particulièrement fréquente, les nombreux essais lui ayant été consacrés s'étant révélés négatifs, on possède maintenant, avec les iSGLT2, une classe thérapeutique efficace et bien tolérée, complétant l'action des diurétiques de l'anse et des ARM. Au cours du syndrome protéiforme à la physiopathologie complexe que constitue l'ICFEp, il n'est pas étonnant que ce

## L'année cardiologique

soit les diurétiques, qu'ils agissent au niveau du tubule proximal comme les iSGLT2, au niveau de l'anse de Henle ou au niveau du tubule distal, qui se soient révélés efficaces pour diminuer le risque d'hospitalisation, l'élévation des pressions de remplissage VG télédiastoliques constituant le dénominateur commun de toutes les étiologies de ce syndrome.

Ainsi, les récentes recommandations européennes préconisent d'utiliser les iSGLT2 dans le traitement de l'ICFEp avec une recommandation de classe I et de niveau A au vu des **essais EMPEROR Preserved** et **DELIVER**, associés aux diurétiques (niveau de preuve I), et pour les Américains, aux ARM (niveau de preuve IIB) [24]. Le traitement diurétique repose, en fonction de la sévérité des symptômes et de l'état de la fonction rénale, soit sur l'utilisation de diurétiques thiazidiques dans les formes les moins sévères, soit des diurétiques de l'anse dans les formes les plus graves ou en cas de DFG < 30 mL/min.

Les deux essais consacrés aux iSGLT2, comparant au placebo la même dose de 10 mg d'empagliflozine ou de dapagliflozine, dans deux populations très proches de patients présentant une IC et une FE ≥ 50 %, se sont en effet révélés positifs sur leur critère primaire associant aux décès CV, hospitalisations pour IC pour l'une et aggravations de l'IC pour l'autre.

La méta-analyse de ces deux études retrouve une diminution de 20 % des décès CV ou d'une première hospitalisation pour IC, essentiellement due à une diminution de 26 % des hospitalisations pour IC, alors que la réduction de 12 % des décès CV n'atteint pas le seuil de significativité. Fait important pour cette population souvent âgée, cette méta-analyse retrouve une nette amélioration de la qualité de vie sous iSGLT2. Cette amélioration des décès CV et de la première hospitalisation pour IC est significative quelle que soit la valeur de la FEVG, entre 50 et 59 % ou ≥ 60 %,

témoignant de l'efficacité de cette classe thérapeutique dans les IC à FE supra normale dont le pronostic est plus sombre. L'analyse en sous-groupe témoigne du caractère homogène de la diminution des décès CV et de la première hospitalisation pour IC dans toutes les situations testées, notamment quels que soient l'âge du patient (l'efficacité reste significative au-delà de 80 ans), l'existence ou non d'une fibrillation atriale ou d'une IR, le traitement antérieur, notamment la prise ou non de bloqueur du système rénine-angiotensine ou d'ARM. Dans ces deux essais, la tolérance des iSGLT2 s'est révélée excellente y compris chez les patients les plus âgés, seules les infections génitales, qui demeurent rares, étant plus fréquentes que sous placebo. Les iSGLT2 doivent donc être systématiquement prescrits devant toute ICFEp, quelle que soit son étiologie, si le DFG est ≥ 25 mL/min. Leur utilisation est particulièrement aisée sans surveillance biologique nécessaire.

Les experts américains recommandent également l'utilisation des ARM, malgré le caractère négatif dans sa globalité de l'**essai TOPCAT** réalisé avec la spironolactone, en raison des résultats de l'analyse réalisée *a posteriori* chez les patients du continent américain. Celle-ci retrouve une diminution significative du critère primaire, décès ou hospitalisations pour IC essentiellement due à une diminution des hospitalisations pour IC. L'absence de diminution significative (-11 %) dans l'ensemble de la population a probablement été favorisée par l'inclusion de patients non insuffisants cardiaques, au vu du peu d'événements survenus pendant le suivi chez les sujets inclus en Russie et en Géorgie, favorisée par l'absence de recours aux peptides natriurétiques pour confirmer le diagnostic d'IC dans ces pays. La spironolactone sera donc proposée aux patients atteints d'ICFEp présentant un DFG ≥ à 30 mL/min et une kaliémie ≤ 5 mmol/L et débutée à la posologie de 25 mg/j, puis augmentée si nécessaire à 50 mg/j, sous surveillance biologique stricte. Elle aura

pour avantage de prévenir le risque d'hypokaliémie générée par l'utilisation des diurétiques de l'anse.

Une étude est en cours pour apprécier le bénéfice d'un ARM non hormonal, la finérénone, dans ce type d'IC (FINEARTS-HF).

Selon les experts américains, ce traitement diurétique pourra être complété soit par du sacubitril-valsartan chez les patients présentant les FE les plus basses (≤ 57 %), sous-groupe de sujets, où comme dans le sexe féminin, le sacubitril-valsartan s'était révélé efficace dans l'**étude PARAGON**, soit par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 notamment en cas d'HTA (recommandation de classe 2b). Les iSGLT2, les diurétiques de l'anse et les ARM constituent ainsi le traitement de base de l'ICFEp qui devra être associé à un traitement étiologique si celui-ci est possible, en distinguant les deux grandes causes d'ICFEp, les surcharges barométriques, notamment post hypertensives, et les cardiomyopathies amyloïdes, justifiant d'une prise en charge spécifique (**fig. 2**).

### 5. Traitement électrique de l'insuffisance cardiaque

Malgré des indications précises et une place en seconde position après les quatre traitements de fond et les diurétiques, le traitement électrique de l'ICFEr reste insuffisamment prescrit. L'**étude BUDAPEST CRT Upgrade** [36] s'est intéressée à la population des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque droit ou d'un défibrillateur développant une ICFEr (FE ≤ 35 %) symptomatiques, présentant un complexe QRS large (≥ 150 ms) et une charge de stimulation ventriculaire droite ≥ 20 %. Les 360 patients ont été répartis au hasard pour recevoir un *up grading*, avec mise en place d'une sonde de stimulation ventriculaire gauche associée au défibrillateur (CRT-D) ou un DAI dans un rapport 3/2. Après un suivi moyen de 12,4 mois,

## L'année cardiologique

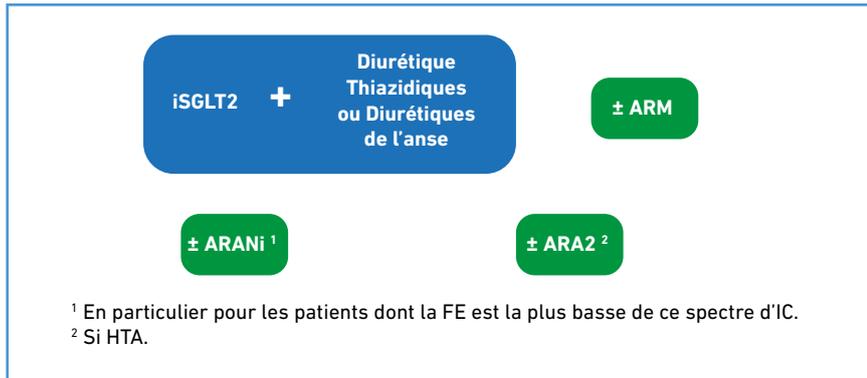


Fig. 2 : Traitement de l'ICFEp (FE ≥ 50 %).

le critère composite de jugement principal, hospitalisation pour IC ou décès ou réduction < 15 % du volume télésystolique VG, est survenu chez 32,4 % des patients du bras CRT-D et 78,9 % des patients du bras DAI (HR = 0,11 ; IC95 % : 0,06-0,19 ; p < 0,001). Parmi les critères secondaires, la combinaison de l'hospitalisation pour IC et des décès a été réduite de 72 % (p < 0,001), la FEVG a augmenté de 9,76 % (p < 0,00) et les arythmies ventriculaires ont été significativement moins fréquentes dans le bras CRT-D que dans le bras DAI. Ainsi, la mise à niveau vers un CRT-D réduit la morbi-mortalité et entraîne un remodelage inverse par rapport à un DAI chez les patients atteints d'ICFEr et sous stimulation ventriculaire droite intermittente ou permanente.

### 6. Ablation de la fibrillation atriale dans l'insuffisance cardiaque avancée

Alors que la prévalence de la fibrillation atriale (FA) dans l'IC avancée est importante, entre 39 et 53 %, le bénéfice de l'ablation de la FA chez ces patients restait à établir. L'essai **CASTLE-HT** [37], monocentrique, réalisé en ouvert, a inclus 194 patients présentant une IC avancée, adressés pour évaluation de l'éligibilité à une transplantation cardiaque ou à une assistance monoventriculaire gauche, avec une FE < à 35 % et une FA persistante symptomatique, équipés d'un traitement électrique avec à l'échocardiographie un diamètre de

l'oreillette gauche ≤ 60 mm en parasternal grand axe. Après 1 an de suivi, l'étude a été prématurément interrompue en raison d'une large réduction du critère de jugement principal, comprenant mortalité toutes causes ou implantation d'un dispositif d'assistance VG ou réalisation d'une transplantation cardiaque en urgence, survenue chez 8 % des patients dans le groupe ablation et 30 % dans le groupe traitement médical seul (HR = 0,24 ; IC95 % : 0,11-0,52 ; p = 0,001). Concernant les critères de jugement secondaire, la FEVG est passée de 29,4 % à 37,2 % dans le groupe ablation et de 28,7 % à 30,1 % dans le groupe traitement médical seul, et la charge en FA de 50,9 % à 19,6 % dans le groupe ablation et de 52,4 % à 43,7 % dans le groupe traitement médical seul. Ainsi, dans l'IC avancée chez les patients présentant une FA persistante symptomatique avec un diamètre de l'oreillette gauche < 60 mm, une ablation atriale doit être proposée.

### 7. Revascularisation coronarienne et insuffisance cardiaque

Les cardiopathies ischémiques demeurent la principale cause d'ICFEr. Leur pronostic est grave, les événements coronariens s'associant au risque hémodynamique. Les sociétés savantes proposent de revasculariser ces patients mais avec un niveau de recommandations divergent. Récemment deux essais randomisés ont donné des résul-

tats opposés, **ISCHEMIA HF** [38] et **REVIVE** [39]. La méta-analyse des cinq études réalisées sur ce sujet, comprenant ces deux dernières [40], ayant inclus 2 842 patients présentant dans 67 % des cas une FE ≤ 35 %, retrouve, par rapport au seul traitement médical, une diminution significative mais modeste de la mortalité CV (-20 %) et de la mortalité totale (-12 %) associée à une réduction non significative (-20 %) du risque d'hospitalisation pour IC, sans qu'il soit possible de conclure à un bénéfice identique ou différent du type de revascularisation par angioplastie ou pontage. Bien que favorables, ces résultats obtenus à partir d'études réalisées en ouvert paraissent peu robustes et justifient la réalisation de nouveaux essais appréciant au mieux la viabilité myocardique [41] pour déterminer quels patients atteints de cardiopathies ischémiques bénéficieraient le plus d'une revascularisation et quel type de revascularisation proposer, angioplastie transluminale ou pontage coronarien [42].

### 8. Vaccinations et insuffisance cardiaque

Les infections broncho-pulmonaires restent l'un des principaux facteurs à l'origine des décompensations cardiaques et leur pronostic est aggravé par l'IC. Les résultats neutres de l'essai **IVVE** [43], où trois ans de vaccinations annuelles antigrippales, réalisées chez 2 560 patients IC inclus dans des pays en voie de développement, n'ont pas diminué, par rapport au groupe placebo de 2 569 patients, les deux co-critères primaires de l'étude, ne doivent pas conduire à relâcher nos efforts. D'autant qu'une analyse pré-spécifiée retrouve une diminution significative de 18 % des décès CV ainsi que des infarctus et des AVC non fatals en période épidémique et de 21 % des décès totaux, le premier co-critère composite. Données confirmant la méta-analyse des essais réalisés chez les patients atteints de maladie CV ou à haut risque où chez 217 072 participants suivis en moyenne 1,5 an, la vaccination antigrippale est

## L'année cardiologique

associée, par rapport aux sujets non vaccinés, à une diminution significative de 29 % de la mortalité totale et de 18 % des infarctus du myocarde et à une réduction non significative de 26 % du risque d'IC [44].

Les vaccinations antigrippales mais également antipneumococciques et anti covid-19 doivent donc être systématiquement proposées aux patients en IC par tous les personnels assurant leur suivi [45], en particulier à ceux souffrant de cardiopathie ischémique où au risque hémodynamique de l'infection s'associe une activité pro-thrombotique.

### 9. Réadaptation insuffisance cardiaque

La réhabilitation reste largement sous-utilisée en France pour les patients insuffisants cardiaques du fait, d'une part, d'une sous-prescription, et d'autre part, du manque de structures disponibles. Or, en plus d'améliorer la performance à l'effort, sa réalisation est associée à une diminution significative de 35 % du risque de mortalité selon une étude de cohorte conduite au Danemark [46]. Dans ce pays, 47 % des patients insuffisants cardiaques se voient proposer une réadaptation cardiologique contre environ 10 % en France. Plusieurs facteurs restent associés à une moindre prescription, notamment le sexe masculin, un âge avancé, une IC en stade IV, une FE > 40 % et la présence de comorbidités. Il est donc indispensable de proposer une offre de soins supplémentaire en réadaptation cardiaque dans notre pays.

### L'insuffisance cardiaque aiguë

#### 1. Stratégie managériale

L'IC restant la principale cause d'hospitalisation après 65 ans, la gestion des décompensations est toujours d'actualité, d'autant que les hospitalisations précoces ne diminuent pas avec le temps [47]. Afin d'améliorer le parcours intra-hospitalier des patients et éviter ainsi le risque

de réhospitalisation précoce, l'**étude canadienne COACH** a inclus plus de 5 000 patients hospitalisés dans les services d'urgence pour IC pour tester une stratégie de prise en charge basée sur un score de risque [48]. Cet outil d'évaluation du risque, l'*Emergency Heart failure Mortality Risk Grades for 30-day mortality* (EHMRG 30-ST), utilise onze variables dont l'âge, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, les taux de potassium et de créatinine et la présence d'un sous-décalage du segment ST sur un ECG 12 dérivation. Dans un premier temps, chez 2 972 patients, a été évaluée la prise en charge selon la stratégie habituelle, puis les dix hôpitaux d'Ontario ont utilisé le score EHMRG 30-ST chez 2 481 patients, associé à un suivi rapide ambulatoire en consultation hospitalière. Parmi les 2 442 patients correctement évalués du groupe intervention, âgés en moyenne de 78 ans, dont 55 % étaient des hommes et 64 % présentaient une IC chronique, 24 % étaient considérés à faible risque, 32 % à risque intermédiaire et 44 % à risque élevé. Les patients à faible risque quittaient l'établissement précocement dans un délai < 3 jours et bénéficiaient pendant un mois de soins de transition par une équipe pluri-professionnelle de cardiologie, tandis que ceux à risque élevé restaient hospitalisés, et pour les patients à risque intermédiaire, la décision restait basée sur le jugement clinique de l'équipe médicale. Le critère primaire d'évaluation, les décès et les hospitalisations pour causes CV, est survenu dans les 30 jours après la sortie chez 14,5 % des patients du groupe contrôle et 12,1 % des patients du groupe intervention, soit une réduction de 12 % (HR = 0,88; IC50 % : 0,78-0,99; p = 0,04). Moins de 6 décès ou hospitalisations toutes causes confondues sont survenus chez les patients considérés à risque faible ou intermédiaire avant la première visite en consultation externe dans les 30 jours suivant la sortie. Ce bénéfice sur le critère primaire est essentiellement dû à la réduction des réhospitalisations pour causes CV, qui diminuent de 16 % et plus particulièrement des réhospitali-

sations pour IC qui diminuent de 20 %. Ainsi, pour les patients souffrant d'IC aiguë se présentant aux urgences, l'utilisation systématique du score EHMRG 30-ST pour soutenir la prise de décision clinique, associée à une prise en charge rapide adaptée au niveau de risque, qui diminue le risque de décès ou de réhospitalisation, pourrait permettre une sortie précoce et sans risque de l'hôpital ou du service des urgences des patients les moins à risque, tout en réduisant les réhospitalisations pour les autres.

#### 2. Formes congestives : le renouveau des diurétiques

Alors qu'ils sont quotidiennement utilisés dans le traitement de l'IC malgré un niveau de preuve faible faute d'essai thérapeutique, les diurétiques viennent de faire l'objet de nombreuses études, essentiellement dans l'IC aiguë. Ils y apparaissent pluriels, l'action des diurétiques de l'anse étant complétée, en amont par les iSGLT2 et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, agissant au niveau du tubule proximal, et en aval par les ARM hormonaux ou non, agissant sur le tubule distal.

Le tubule proximal, où 65 % du sodium filtré est réabsorbé, fait l'objet de toutes les attentions. Les iSGLT2 qui, en inhibant le cotransporteur sodium-glucose, entraînent une natriurèse associée à une diurèse osmotique, sont maintenant indiqués en raison de leurs effets cardio- et néphro-protecteurs, non seulement chez les diabétiques de type 2, les insuffisants cardiaques quelle que soit la valeur de la FE, mais également en cas de maladie rénale chronique.

Dans l'IC aiguë, au cours de l'**essai DICTATE-AHF** [49], la dapaglifozine (10 mg) introduite dès les 24 premières heures d'une hospitalisation pour un syndrome congestif, par rapport au placebo, a diminué de 35 % de manière non significative le critère primaire, la variation du poids/dose cumulée de diurétique de l'anse à J5, mais a majoré la natriurèse et

## L'année cardiologique

### POINTS FORTS

- Les cardiomyopathies ventriculaires gauches non dilatées constituent un 5<sup>e</sup> groupe parmi les cardiomyopathies.
- Les comorbidités doivent être prises en charge au cours de l'IC :
  - les maladies rénales chroniques peuvent y être prévenues grâce à l'utilisation des iSGLT2, et chez le diabétique, de la finérénone ;
  - la carence martiale doit être traitée par du fer IV pour améliorer les symptômes et la performance à l'effort et prévenir les hospitalisations ;
  - l'obésité joue un rôle dans le développement de l'ICFEp et les agonistes du GLP1 pourraient être utiles en dehors du diabète.
- Diminuer l'apport sodé quotidien à moins de 6 g/j est suffisant.
- Dans l'ICFEr, il faut instaurer rapidement la quadrithérapie de base par ARNi/IEC, bêta-bloquant, ARM, iSGLT2 et les titrer en 6 semaines.
- Les iSGLT2 possèdent un effet anti-remodelage en post-infarctus.
- Le traitement de l'ICFEp repose sur les diurétiques et les iSGLT2.
- Chez les patients implantés d'un stimulateur ventriculaire droit développant une ICFEr, un *up grading* est efficace.
- Chez les patients présentant une ICFEr avancée en fibrillation atriale, l'ablation améliore le pronostic.
- Dans l'IC aiguë ou avancée, le traitement diurétique doit cibler les différents segments du néphron.
- Dans le choc cardiogénique de la phase aiguë de l'infarctus, l'ECMO ne s'est pas révélée efficace.

la diurèse des premières 24 heures et a été bien tolérée. Ainsi, les iSGLT2, dont l'efficacité avait été démontrée chez les patients stabilisés après une IC aiguë par l'étude EMPULSE, pourraient être utilisés plus précocement pour faciliter la décongestion.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont été testés dans l'IC aiguë au cours de l'essai ADVOR [50] où ils se sont révélés efficaces en association aux diurétiques de l'anse pour assurer une décongestion rapide.

Les diurétiques de l'anse, les plus puissants salidiurétiques, ont fait l'objet de l'étude TRANSFORM-HF [51], compa-

rant chez 2859 patients hospitalisés pour IC, quelle que soit la valeur de la FE, le furosémide au torasémide qui offre pour avantages une meilleure absorption et une demi-vie plus longue. Après un suivi de 17,4 mois, aucune différence n'est apparue pour le critère primaire, la mortalité toutes causes, ou les cinq critères secondaires. Ainsi, l'utilisation habituelle du furosémide peut être poursuivie.

Le tubule distal n'a pas été oublié. Les diurétiques thiazidiques ont fait l'objet de l'essai CLOROTIC [52] dans l'IC aiguë chez 230 patients, où l'association d'hydrochlorothiazide au furosémide IV a amélioré, par rapport au contrôle, la réponse diurétique avec, à la 72<sup>e</sup> heure

de traitement, une réduction de poids supérieure (2,3 vs 1,5 kg) et une diurèse plus importante (1 775 vs 1 400 mL/j), mais sans évolution de la dyspnée, au prix d'une aggravation plus fréquente de la fonction rénale, la proportion des patients ayant une élévation de la créatininémie de plus de 26 mmol/L étant de 46,5 % vs 17,2 % sans différence d'évolution de la kaliémie.

Une comparaison de l'efficacité de l'adjonction pendant 3 jours d'un iSGLT2, la dapagliflozine à 10 mg, ou d'un apparenté aux thiazidiques, la métolazone à 5 à 10 mg/j, au cours de l'IC aiguë a été réalisée chez 61 patients présentant une résistance au traitement par furosémide intraveineux, définie par une perte de poids < 1 kg après les premières 24 h de traitement, dans l'étude DAPA Resist [53]. Alors que la dose cumulée de furosémide à 96<sup>e</sup> heure était supérieure sous dapagliflozine (976 mg) que sous métolazone (704 mg), aucune différence significative n'a été retrouvée à 96<sup>e</sup> heure, que ce soit pour la perte de poids (3 kg vs 2 kg), l'évolution des signes de congestion pulmonaire appréciée par échographie ou globaux, ou la tolérance biologique.

Ainsi, chez un nombre croissant de patients insuffisants cardiaques, souvent diabétiques et insuffisants rénaux, il va falloir apprendre à gérer un triple traitement diurétique agissant tout au long du tubule rénal, sans générer d'hypovolémie ou de désordre électrolytique. L'attitude la plus simple sera de diminuer la dose des diurétiques de l'anse chez les patients euvoémiques à la posologie minimale efficace, voire de les arrêter. Si la prudence reste de mise, les premières données concernant ces associations sont rassurantes, la méta-analyse [54] des essais consacrés aux iSGLT2 dans l'IC n'ayant pas retrouvé d'interaction avec l'utilisation des ARM, le bénéfice du critère composite, les décès CV et les hospitalisations pour IC étant similaires chez les patients avec ou sans ARM, avec même une diminution plus importante

## L'année cardiologique

de la mortalité CV lors de l'association de ces deux classes.

### Choc cardiogénique

La mortalité associée au choc cardiogénique compliquant un IDM est très élevée, d'environ 50 %, et reste stable depuis plus de 20 ans, imposant la recherche de moyens d'assistance circulatoire. L'utilisation de la contre-pulsion intra-aortique ne s'étant pas révélée efficace, l'essai ECLS-SHOK [55] s'est intéressé à la circulation extra corporelle veino-artérielle par oxygénateur à membrane (ECMO) chez 420 patients avec IDM aigu, décision de revascularisation et choc cardiogénique avéré de moins de 12 heures, avec lactates artériels > 3 mmol/L. Aucun effet sur la mortalité toutes causes mesurée à 30 jours, le critère primaire de jugement, n'a été observé (HR = 0,98 ; IC95 % : 0,80-1,19). Il n'a pas non plus été retrouvé d'évolution favorable des lactates et de la fonction rénale. En revanche, les risques de saignement et de complications artérielles périphériques étaient plus que doublés dans le groupe ECMO. Ce résultat a été homogène dans les différents sous-groupes de patients. Cette étude, qui établit la futilité de l'ECMO dans ce contexte, va conduire à modifier nos pratiques, en réduisant son utilisation, qui représente un effort important en termes de ressources humaines et de coût, sans bénéfique, et nous obliger à chercher d'autres stratégies thérapeutiques.

Ainsi, ces 12 derniers mois ont été particulièrement riches en informations sur l'IC, nous obligeant à un effort permanent de mise à niveau de nos connaissances au profit de nos patients.

### BIBLIOGRAPHIE

- McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2023;44:3627-3639.
- LECOEUR E, DOMENG O, FAYOL A *et al.* Epidemiology of heart failure in young adults: a French nationwide cohort study. *Eur Heart J*, 2023;44:383-392. doi: 10.1093/eurheartj/ehac651.
- ARULMURUGANANTHAVADIVEL A, HOLT A, PARVEEN S *et al.* Importance of diagnostic setting in determining mortality in patients with new-onset heart failure: temporal trends in Denmark from 1997 to 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2022;8:750-760.
- BRUHN J, MALMBORG M, GARRED CH *et al.* Temporal trends in the incidence of malignancy in heart failure: a nationwide Danish study. *Eur Heart J*, 2023;44:1124-1132.
- ARBELO E, PROTONOTARIOS A, GIMENO JR *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*, 2023;44:3503-3626.
- SOLOMON SD. "Effects of dapagliflozin in patients with heart failure and deterioration of kidney function below eGFR 25 ml/min: a participant level pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER trials". ESC 2023 Congress.
- MARK PB, CARRERO JJ, MATSUSHITA K *et al.* Major cardiovascular events and subsequent risk of kidney failure with replacement therapy: a CKD Prognosis Consortium study. *Eur Heart J*, 2023;44:1157-1166.
- RUILOPE LM, ORTIZ A, LUCIA A *et al.* Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria. *Eur Heart J*, 2023;44:1112-1123.
- HEERSPINK HJL, STEFÁNSSON BV, CORREA-ROTTER R *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C *et al.* Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2023;388:117-127.
- BAKRIS GL, AGARWAL R, ANKER SD *et al.* Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383:2219-2229.
- PITT B, FILIPPATOS G, AGARWAL R *et al.* Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2021;385:2252-2263.
- FILIPPATOS G, ANKER SD, AGARWAL R *et al.* Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*, 2022;145:437-447.
- FILIPPATOS G, ANKER SD, AUGUST P *et al.* Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023;9:183-191.
- COHEN-SOLAL A, PHILIP JL, PICARD F *et al.* Iron deficiency in heart failure patients: the French CARENFER prospective study. *ESC Heart Fail*, 2022;9:874-884.
- DOCHERTY KF, WELSH P, VERMA S *et al.* Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*, 2022;146:980-994.
- KALRA PR, CLELAND JGF, PETRIE MC *et al.* Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*, 2022;400:2199-2209.
- PONIKOWSKI P, KIRWAN BA, ANKER SD *et al.* Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2020;396:1895-1904.
- LÓPEZ-VILELLA R, LOZANO-EDO S, ARENAS MARTÍN P *et al.* Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*, 2022;9:133-145.
- PONIKOWSKI P, MENTZ RJ, HERNANDEZ AF *et al.* Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*, 2023;ehad586.
- KOSIBOROD MN, ABILDSTRØM SZ, BORLAUG BA *et al.* Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*, 2023;389:1069-1084.
- DAMY T, BENEDYGA V, PEZEL T *et al.* Prescription, Compliance, and Burden Associated with Salt-Restricted Diets in Heart Failure Patients: Results from the French National OFICSel Observatory. *Nutrients*, 2022;14:308.
- EZEKOWITZ JA, COLIN-RAMIREZ E, ROSS H *et al.* Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2022;399:1391-1400.
- HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:1757-1780.
- MANN DL, GIVERTZ MM, VADER JM *et al.* Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2022;7:17-25.
- GIRERD N, LECLERCQ C, HANON O *et al.* Optimisation of treatments for heart

## L'année cardiologique

- failure with reduced ejection fraction in routine practice: a position statement from a panel of experts. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2023;76:813-820.
27. MEBAZAA A, DAVISON B, CHIONCEL O *et al.* Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*, 2022;400:1938-1952.
  28. TROMP J, OUWERKERK W, VAN VELDHUISEN DJ *et al.* A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2022;10:73-84
  29. VON LEWINSKI D, KOLESNIK E, TRIPOLT NJ *et al.* Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J*, 2022;43:4421-4432.
  30. HARRINGTON J, UDELL JA, JONES WS *et al.* Empagliflozin in patients post myocardial infarction rationale and design of the EMPACT-MI trial. *Am Heart J*, 2022;253:86-98.
  31. 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*, 2021;143:516-525.
  32. SANTOS-GALLEGO CG, VARGAS-DELGADO AP, REQUENA-IBANEZ JA *et al.* Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:243-255.
  33. OMAR M, JENSEN J, ALI M *et al.* Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2021;6:836-840.
  34. ZHANG N, WANG Y, TSE G *et al.* Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2022;28:1961-1973.
  35. CONNELLY KA, MAZER CD, PUAR P *et al.* Empagliflozin and Left Ventricular Remodeling in People Without Diabetes: Primary Results of the EMPA-HEART 2 CardioLink-7 Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 2023;147:284-295.
  36. MERKELY B, HATALA R, WRANICZ JK *et al.* Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomized trial. *Eur Heart J*, 2023;44:4259-4269.
  37. Sohns C, Fox H, Marrouche NF *et al.* Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2023 Oct 12;389(15):1380-1389.
  38. LOPES RD, ALEXANDER KP, STEVENS SR *et al.* Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease in Patients With a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: Insights From the ISCHEMIA Trial. *Circulation*, 2020; 142:1725-1735.
  39. PERERA D, CLAYTON T, O'KANE PD *et al.* Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*, 2022;387:1351-1360.
  40. Iaconelli A, Pellicori P, Dolce P *et al.* Coronary revascularization for heart failure with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*, 2023;25:1094-1104.
  41. RYAN M, MORGAN H, CHIRIBIRI A *et al.* Myocardial viability testing: all STICHed up, or about to be REVIVED? *Eur Heart J*, 2022;43:118-126.
  42. PATHAK S, LAI FY, MIKSZA J *et al.* Surgical or percutaneous coronary revascularization for heart failure: an in silico model using routinely collected health data to emulate a clinical trial. *Eur Heart J*, 2023;44:351-364.
  43. LOEB M, ROY A, DOKAINISH H *et al.* Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*, 2022;10:e1835-e1844.
  44. JAISWAL V, ANG SP, YAQOOB S *et al.* Cardioprotective effects of influenza vaccination among patients with established cardiovascular disease or at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2022;29:1881-1892.
  45. PEDICINO D, VOLPE M. Influenza vaccine for heart failure patients in low- and middle-income countries: another piece in the puzzle. *Eur Heart J*, 2023; 44:794-795.
  46. THYGESEN LC, ZINCKERNAGEL L, DALAL H *et al.* Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: association with readmission and mortality risk. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2022; 8:830-839.
  47. KODT, KHERA R, LAU G *et al.* Readmission and Mortality After Hospitalization for Myocardial Infarction and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:736-746.
  48. LEE DS, STRAUS SE, FARKOUH M *et al.* Trial of an Intervention to Improve Acute Heart Failure Outcomes. *N Engl J Med*, 2023;388:22-32.
  49. COX ZL, COLLINS SP, AARON M *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*, 2021;232:116-124.
  50. MULLEN W, DAUW J, MARTENS P *et al.* Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*, 2022; 387:1185-1195.
  51. MENTZ RJ, ANSTROM KJ, EISENSTEIN EL *et al.* Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2023;329:214-223.
  52. TRULLS JC, MORALES-RULL JL, CASADO J *et al.* Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*, 2023;44:411-421.
  53. YEOH SE, OSMANSKA J, PETRIE MC *et al.* Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *Eur Heart J*, 2023;44:2966-2977.
  54. ARSHAD MS, AHMED A, EJAZ A *et al.* Effect of mineralocorticoid receptor antagonist at baseline on the efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*, 2022;29:e334-e337.
  55. THIELE H, ZEYMER U, AKIN I *et al.* Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*, 2023;389:1286-1297.

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