



P. JOURDAIN  
 Université Paris Descartes, Hôpital G. Pompidou, PARIS  
 CH R. Dubos, PONTOISE.

## Insuffisance cardiaque

Le congrès de l'*American College of Cardiology* est de plus en plus recentré sur la clinique et la formation continue au détriment du fondamental. Cette année n'a pas fait exception à la règle. Pour autant, l'intérêt d'un congrès ne se mesure pas exclusivement à l'aune des grandes études même si nous sommes toujours à l'affût des révolutions technologiques en tout genre.

A ce titre, ce congrès de la Nouvelle-Orléans a permis de clarifier bien des points de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque. De nombreuses sessions ont fait le point de l'état des connaissances sur les éléments clefs que sont le diagnostic, la thérapeutique et l'optimisation du traitement. L'insuffisance cardiaque était à l'honneur le lundi avec plus d'une dizaine de sessions sur la journée consacrée à cette pathologie importante que ce soit sur le plan du nombre des patients touchés ou sur le plan du pronostic qui reste sombre en dépit des nombreuses avancées des dix dernières années.

### ■ PRISE EN CHARGE ET OPTIMISATION

#### 1. – L'alternance électrique des ondes T, un nouvel outil pronostique?

L'étude italienne ALPHA s'est intéressée à l'étude des performances pronostiques d'un nouvel outil d'analyse des ondes T chez les patients présentant une insuffisance cardiaque systolique déjà validée en post-infarctus. 446 patients consécutifs présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique, en rythme sinusal, provenant d'un registre de plus de 3 500 insuffisants cardiaques ont été inclus dans cet essai multicentrique. Parmi eux, 154 ne présentaient pas d'alternance électrique. La survie sans événement est sensible-

ment différente entre ces deux groupes ( $p < 0,02$ ) et la différence est particulièrement frappante pour arythmies potentiellement mortelles ( $n = 17$  vs  $2$ ), même si les différents éléments pronostiques habituellement utilisés (âge, NYHA, qualité de vie, BBG, FEVG) étaient plus péjoratifs dans le groupe présentant une alternance électrique. La valeur prédictive négative pour la survenue d'arythmies mortelles est de 98 % à 18 mois avec un Hazard Ratio de 5,3 (1,2-23,6) ( $p = 0,004$ ), ce qui pourrait en faire un élément de choix pour orienter vers la non implantation d'un défibrillateur implantable en dépit de la présence d'une FEVG basse. Cependant, l'appareillage nécessaire est coûteux et cette étude ne compare pas de façon prospective une stratégie avec et une stratégie sans défibrillateur ; les conclusions de l'étude restent donc à confirmer en prospectif.

#### 2. – L'éducation des insuffisants cardiaques à l'honneur : COACH et REMADHE

Pour la première fois à l'ACC, deux communications des late breaking trials sessions étaient consacrées aux effets à long terme de l'éducation thérapeutique chez les patients insuffisants cardiaques.

>>> L'étude COACH est une étude multicentrique hollandaise comparant deux stratégies éducationnelles (basique et intensive) à un suivi cardiologique habituel chez 349 patients consécutifs. Les patients inclus étaient en classe NYHA 2 ou 3 et les trois quarts avaient une insuffisance cardiaque systolique. La stratégie d'éducation "basique" comprenait une formation initiale avec une infirmière suivie de 9 visites ou discussions téléphoniques au cours des 18 mois suivants. La stratégie "éducation intensive" comprenait en plus 9 visites ou appels de l'infirmière spécialisée en insuffisance cardiaque, 2 visites à domicile et 2 séances d'information diété-

tique. Le nombre des visites chez le cardiologue était fixé à 4 sur les 18 mois de suivi dans les 3 groupes. Au terme des 18 mois, 43 % des patients ont atteint l'endpoint principal de l'étude (mortalité toute cause et hospitalisation pour insuffisance cardiaque), mais la mise en place de l'éducation thérapeutique ne se traduit pas par un bénéfice ni sur le critère principal, ni sur les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque ou la mortalité toute cause. Il existe une tendance à la diminution de la durée du temps passé à l'hôpital par patient et par an, mais sans que cette différence atteigne la significativité.

>>> L'étude REMADHE, quant à elle, s'intéresse à l'impact d'une éducation thérapeutique prolongée et plus complète comprenant des séances de formation de groupe de 60 minutes et en individuel associées à des séances de reprise éducative sur un groupe de 350 patients consécutifs brésiliens. De plus, les patients bénéficient d'une "hotline" et d'un monitoring téléphonique/14 jours. Plus de 80 % des patients ont suivi l'ensemble du processus éducatif. Les patients ayant bénéficié du suivi éducatif voient leur durée d'hospitalisation moyenne diminuer de 9 jours/an (11,2 vs 19,9 dans le groupe contrôle,  $p < 0,002$ ) et améliorent significativement leur adhérence ( $p < 0,007$ ) ainsi que leur qualité de vie.

La grande différence entre ces deux études est le type d'éducation thérapeutique mis en œuvre: implication des infirmières dans COACH et implication des patients dans REMADHE.

### 3. – De la nécessité de revoir les patients rapidement après la survenue d'une décompensation... Etude ESCAPE

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë permet souvent l'amélioration des symptômes des patients en insuffisance cardiaque. Cependant, cette amélioration n'est pas souvent pérenne, ce qui conduit à un grand nombre de réhospitalisations.

Dans une étude portant sur 281 patients consécutifs hospitalisés pour poussée d'insuffisance cardiaque aiguë, Rogers *et al.* ont voulu déterminer l'impact de la congestion mesurée 1 mois après la sortie du centre hospitalier par l'utilisation d'un score de congestion clinique simple: orthopnée, pression veineuse jugulaire, prise de poids > 1 kg, œdèmes des membres inférieurs et nécessité d'augmentation des diurétiques dans le mois. A la sortie du centre hospitalier, 97 % des patients ne présentent plus de signe de congestion, mais ils ne sont plus qu'un quart à 1 mois.

Le pronostic à 6 mois en termes de décès et de réhospitalisations pour nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque est

beaucoup plus sombre dans le groupe le plus congestif (1/4 des patients) que dans le groupe des patients non congestifs. Cette étude qui devrait être complétée par une étude d'intervention montre en tout cas qu'il est important de revoir rapidement nos insuffisants cardiaques après toute décompensation, car, d'une part, l'amélioration clinique reste trompeuse et, d'autre part, il s'agit d'une période de rupture thérapeutique, surtout dans le cas de traitements de fond.

## ■ MARQUEURS BIOLOGIQUES : QUE PEUT-ON ET QUE DOIT-ON UTILISER EN PRATIQUE ?

### 1. – La session consacrée aux marqueurs biologiques était particulièrement riche et pratique

Tout d'abord, A. Maisel a fait le point sur les différentes utilisations du BNP (diagnostique avec les seuils diagnostiques de 100 et 500 pg/mL; pronostique avec l'adage "lower is better", outil d'optimisation thérapeutique basé sur l'étude STARS du groupe de travail insuffisance cardiaque de la SFC). Ensuite, ont été successivement présentés les marqueurs de l'inflammation au sein desquels finalement n'émerge en pratique que la CRP qui semble être un bon marqueur pronostique même si son manque important de spécificité rend son usage difficile en routine. Les marqueurs du collagène présentés par F. Zannad sont également très prometteurs (PNIIP et PNIP dont le premier aurait un tropisme plus spécifiquement cardiaque) même si actuellement ils ne sont pas disponibles en pratique.

Malheureusement, leur utilisation en tant que marqueurs d'évaluation de l'impact des différentes thérapeutiques reste encore discutée comme l'a montré l'étude des effets de l'éplérénone dans le post-infarctus présentée par M. Richards. Dans cette étude, l'effet de l'éplérénone se traduit par une diminution plus marquée du PNIP que du PNIIP.

Les marqueurs du stress oxydatif sont nombreux, mais la plupart d'entre eux n'ont pas démontré à l'heure actuelle d'utilité par rapport aux outils actuels de diagnostic et de suivi de l'insuffisance cardiaque. Il semble cependant que le taux d'acide urique est un indicateur intéressant, mais son intérêt par rapport aux autres marqueurs disponibles en pratique courante, et en particulier les peptides natriurétiques, reste incertain.

Enfin, M. Richards a fait une synthèse de l'utilisation couplée des différents marqueurs (ou stratégie multimarqueurs).

D'après un registre néo-zélandais, les marqueurs pronostiques indépendants les plus informatifs au sein d'une série de plus de 50 marqueurs étudiés en parallèle sur le long terme sont: le taux de peptides natriurétiques, l'activité rénine plasmatique, mais également le taux de créatinine plasmatique... marqueur utilisé en routine et d'un coût limité!

De même, plusieurs communications ont remis en avant l'intérêt de marqueurs simples comme le taux de bilirubine (dans une sous-étude de CHARM) et la natrémie. En pratique, le suivi, comme nous en avons l'habitude, de la natrémie, de la clairance de la créatinine, de la bilirubine et des peptides natriurétiques permet déjà l'identification simple de patients à très haut risque. Ce qui manque encore aujourd'hui, c'est l'impact de ces marqueurs sur l'optimisation des thérapeutiques, même si l'étude STARS prochainement publiée permettra de prouver l'utilité du suivi du BNP dans cette indication chez les patients présentant une insuffisance cardiaque systolique...

## 2. – Le BNP urinaire: marqueur de demain dans l'insuffisance cardiaque congestive?

Dans un poster, Cortès *et al.* se sont intéressés à documenter l'utilité diagnostique du BNP présent dans les urines chez des patients insuffisants cardiaques vs des sujets contrôles. Le BNP est retrouvé en très faible quantité dans les urines, avec un taux de l'ordre de 3,3 ng/mL. Le taux de BNP urinaire est significativement plus élevé que chez les sujets contrôles ( $p < 0,001$ ) et assez bien corrélé au BNP plasmatique ( $R = 0,59$ ;  $p < 0,0001$ ).

La question est importante car la mise en évidence de preuves de plus en plus convaincantes de l'utilité du BNP pour le suivi et l'optimisation thérapeutique chez l'insuffisant cardiaque soumet nos patients à un grand nombre de prises de sang. Actuellement, les techniques de dosage sur sang total nécessitent des quantités importantes de sang (150  $\mu$ l, ce qui interdit en pratique de faire le dosage sur du sang capillaire).

Dans cette étude préliminaire, R. Cortès suggère également que le BNP urinaire pourrait avoir un intérêt pronostique comparable à celui du BNP sanguin. Cependant, du chemin reste encore à faire, le faible taux de BNP présent dans les urines rend les tests actuels peu précis et l'impact de la fonction rénale est mal connu. Pour autant, si cette technique voyait son intérêt diagnostique et surtout pronostique confirmé, elle serait d'un grand intérêt en pratique courante...

## 3. – Après le syndrome cardio-rénal, le syndrome hépatocardiaque. Les leçons de l'étude CHARM

L'insuffisance cardiaque est une maladie pouvant retentir sur de nombreux organes. Si l'impact de l'insuffisance rénale sur l'insuffisance cardiaque est de mieux en mieux documenté, celui de l'existence d'une anomalie hépatique, et en particulier de la cholestase, est peu mis en avant en dehors des congrès de transplantation cardiaque.

Dans une sous-étude portant sur les patients nord-américains inclus dans l'étude CHARM, Allen *et al.* se sont intéressés à étudier l'impact de l'existence d'une élévation de la bilirubine sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque. De tous les paramètres de fonction hépatique, le taux de bilirubine totale était le facteur le plus intéressant. L'association entre une élévation de la bilirubine et le risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était extrêmement robuste avec un test de  $\chi^2$  à 20,7 à comparer avec un  $\chi^2$  de 21,1 pour l'existence d'une hospitalisation récente pour insuffisance cardiaque. Une élévation de la bilirubine inexpliquée doit donc alerter et rendre encore plus attentif...

En pratique, le caractère incontournable du dosage des peptides natriurétiques en complément des données issues de l'examen clinique a été réaffirmé. Les marqueurs "usuels" comme la créatinine, le taux plasmatique d'acide urique et la bilirubine totale gardent cependant un intérêt pronostique.

## ■ LES AVANCEES THERAPEUTIQUES

### 1. – L'herboristerie au secours de la pharmacie

Alors que de nombreuses études portant sur des thérapeutiques innovantes dans l'insuffisance cardiaque se sont révélées négatives, au cours de l'ACC l'étude SPICE a apporté un peu de piquant aux cardiologues n'étant pas encore partis de la Nouvelle-Orléans.

Dans cette étude, l'effet du Crataegus extract WS 1442... c'est-à-dire un extrait d'aubépine qui présente une pouvoir antioxydant puissant, était étudié chez les patients insuffisants cardiaques sévères en classe NYHA 3 en dépit d'un traitement efficace incluant IEC et bêtabloquants avec une fraction d'éjection inférieure à 35 %. Curieusement, en dépit de leur sévérité clinique, tous les patients n'étaient pas traités par diurétiques. Plus de 2680 patients ont été inclus sur 156 centres européens. Au terme d'un suivi de 2 ans, le groupe traité par

Crataegus extract WS 1442 ne présentait pas de réduction significative du critère primaire (décès toutes cause, infarctus non fatal et réhospitalisation pour insuffisance cardiaque). On pouvait noter une réduction de 20 % du critère décès par mort subite chez les patients ayant une FEVG entre 25 et 35 % avec un profil de sécurité comparable à celui du placebo. Pour ce qui est de la mortalité de cause cardiaque, le WS 1442 montre un effet favorable transitoire à 6 mois qui ne se retrouve pas au terme du suivi.

## 2. – Nouvelles thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque

Lundi matin, à 7 heures, avait lieu la session de synthèse concernant les nouvelles thérapeutiques en cours de validation dans l'insuffisance cardiaque. Les pistes proposées étaient très différentes les unes des autres.

>>> En premier lieu a été abordée la question du **levosimendan**, un sensibilisant du calcium ayant une activité inotrope positive sans effet chronotrope négatif. Les différentes études rapportées ont confirmé son intérêt hémodynamique et donc son rôle d'alternative éventuelle aux inotropes positifs usuels, même si son effet sur la mortalité à J5, J31 et J180 n'étaient pas significativement différent de celui de la dobutamine dans l'essai multicentrique SURVIVE.

>>> Par ailleurs, les résultats d'analyse en sous-groupes concernant **l'immunothérapie** (réinjection de cellules sanguines soumises à un stress oxydant) ont mis en évidence un intérêt possible chez les patients présentant une insuffisance cardiaque non ischémique et peu symptomatiques. Pour autant, l'analyse étant rétrospective, la preuve n'est pas faite que l'immunothérapie soit efficace.

>>> Plus novatrice était la présentation par O'Connor des premières études sur les récepteurs de l'adénosine. Celle-ci intervient sur le tractus rénal et l'utilisation d'antagonistes dans des séries limitées de patients provoque une augmentation de l'effet diurétique du furosémide tout en préservant la fonction rénale, ce qui en ferait un traitement de choix si ces données sont confirmées dans les études multicentriques en cours.

## 3. – Nesiritide, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale, fin de la controverse ?

Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë est très différent aux Etats-Unis et en France, en particulier concernant l'utilisation du BNP recombinant qui est assez largement prescrit aux Etats-Unis alors qu'il n'est pas disponible en

France. Pour autant, même si son effet est neutre par rapport à une utilisation optimisée des diurétiques et des dérivés nitrés en termes de morbi-mortalité, il permet de réduire les durées de séjour et d'améliorer plus rapidement la dyspnée des patients à la 3<sup>e</sup> heure.

Récemment, une controverse avait vu le jour en raison de la publication d'une méta-analyse qui rapportait un surrisque d'insuffisance rénale. Dans une communication, Witteles *et al.*, de Standford, ont présenté les résultats de l'étude CARDS (BNP in cardiorenal decompensation syndrome) qui portait sur des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë avec insuffisance rénale. Dans cette étude dont l'endpoint était la survenue d'une dégradation de la fonction rénale, il n'y avait pas de différence entre le nesiritide et le traitement usuel.

L'étude FUSION II avait pour but de valider l'intérêt de l'utilisation d'injections discontinues répétées de nesiritide, elle a inclus des insuffisants cardiaques sévères ayant plus de deux hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'année précédant l'inclusion, une FEVG < 40 % et actuellement en classe IV ou en classe III si leur clairance de la créatinine était < 60 mL/min. Les patients étaient randomisés entre un groupe placebo et un groupe bénéficiant de perfusions hebdomadaires de nesiritide de 4 à 6 heures pendant 3 mois, le suivi était de 2 mois. Au terme de l'étude, l'utilisation répétée de nesiritide n'a pas permis d'obtenir une différence significative du critère primaire (décès ou hospitalisations d'origine cardiovasculaire ou rénale) ni du nombre de décès ou des hospitalisations.

Il est important de souligner que les investigateurs ne pouvaient pas recourir à des injections discontinues d'inotropes positifs. Pour autant, en dépit d'un nombre d'effets secondaires supérieurs au placebo et en particulier des hypotensions, il ne semble pas encore une fois que l'utilisation de nesiritide soit associée avec une détérioration de la fonction rénale dans cette population à risque.

## 4. – La fin ou le début d'une nouvelle vie pour les antagonistes du récepteur de la vasopressine ?

L'étude EVEREST a été présentée de façon concomitante à sa publication dans le *JAMA*. Cette étude s'est intéressée à l'effet d'un antagoniste du récepteur de la vasopressine disponible par voie orale dans l'insuffisance cardiaque aiguë (le tolvaptan) au moyen de deux études analysées séparément pour l'évaluation à court terme et ensemble pour l'analyse du

bénéfice en termes de morbi-mortalité. Plus de 4000 patients consécutifs ont été randomisés.

Le critère de l'étude à court terme était un critère mixte associant sensation d'amélioration clinique rapportée par le patient et perte de poids. Au terme du suivi, le poids diminue plus vite sous tolvaptan que sous placebo et les signes congestifs semblent être corrigés plus vite que sous diurétiques et nitrés. Pour autant, l'utilisation du tolvaptan ne se traduit pas par une amélioration clinique ressentie par le patient, ni par un effet significatif à long terme sur la survenue d'événements.

Dans l'analyse en sous-groupes (cliniques, échographiques, neurohormonaux), il ne semble pas y avoir de bénéfice quel que soit le sous-groupe analysé. Il faut cependant noter un meilleur contrôle de la natrémie chez les patients hyponatrémiques à l'inclusion et le profil de tolérance est comparable à celui des diurétiques. L'avenir de ce type de traitement est peut-être dans l'optimisation thérapeutique chez les patients en insuffisance cardiaque réfractaire, ce qui doit conduire à réaliser des études plus ciblées.

### 5. – Le temps perdu ne se rattrape jamais. Peut-on attendre pour prescrire les IEC dans l'insuffisance cardiaque ?

Les auteurs se sont intéressés ici aux patients inclus dans l'étude SOLVD qui avait permis de montrer l'impact bénéfique de l'énalapril sur la morbi-mortalité chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche. A la fin de cette étude, tous les patients étaient traités par énalapril. Les auteurs ont comparé la survie des patients initialement traités par énalapril à celle des patients traités uniquement à partir de la fin de l'étude. Au terme d'un suivi de 14 ans sans aucun perdu de vue, performance à souligner, la morbi-mortalité restait inférieure dans le groupe énalapril "précoce" vs le groupe des patients "énalapril tardif" (respectivement 75 vs 82 %,  $p = 0,02$ ). Le traitement initial par énalapril se traduit par une diminution significative ( $p = 0,007$ ) de 27 % du risque relatif de décès et de réhospitalisation cardiovasculaire.

Il est donc important de dépister tôt les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche et de les traiter rapidement par un IEC. ■