P. JOURDAIN
Unité d'Insuffisance Cardiaque, Centre Hospitalier, PONTOISE.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une maladie en augmentation constante dans les pays développés ces dix dernières années en dépit des progrès thérapeutiques mis en œuvre, en particulier dans le domaine des cardiopathies ischémiques. Peu d'études phares ont été présentées cette année aux "late breaking trials" de l'AHA concernant l'insuffisance cardiaque, en dehors de l'étude MAGIC portant sur la greffe cellulaire per pontage aortocoronaire. Pour autant, un congrès ne se résume pas à trois sessions, et de nombreuses avancées prometteuses ont été présentées sous forme de posters ou de communication orales. Parmi celles-ci, certaines m'ont plus particulièrement intéressé et ma sélection est forcément partiale…

GREFFE CELLULAIRE (LBT III)

Depuis quelques années, les recherches abondent quant à l'utilité de l'implantation de cellules de différentes origines dans les cicatrices d'infarctus, mais les études portaient principalement sur des modèles expérimentaux.

L'étude MAGIC, étude de phase II coordonnée par Ph. Menasché, de l'Hôpital G. Pompidou à Paris, a été présentée lors de ce congrès. Cette étude, initiée après la mise en évidence de résultats très favorables obtenus sur des modèles animaux, en particulier sur l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche, poursuivait plusieurs objectifs : montrer la sécurité en particulier sur le plan rythmique de la technique de greffe cellulaire per pontage, déterminer la dose optimale de cellules à injecter et mettre en évidence une amélioration de la fraction d'éjection.

Cette étude multicentrique a inclus 97 patients issus de 24 centres hospitaliers européens et en attente d'une revascularisation chirurgicale de leur coronaropathie. Tous les patients devaient également présenter une insuffisance cardiaque et une zone de nécrose non viable. La randomisation a isolé trois groupes de patients : le premier bénéficiait d'un pontage aortocoronaire et d'une injection intramyocardique de placebo per pontage ; dans le deuxième groupe, les patients recevaient une injection d'un faible nombre de cellules myoblastiques (400 millions) issues de la multiplication de myoblastes prélevés dans le quadriceps des patients ; et le troisième groupe recevait quant à lui l'injection d'un grand nombre de myoblastes (800 millions). Tous les patients bénéficiaient de la mise en place prophylactique d'un défibrillateur automatique implantable en raison d'un sur-risque de troubles rythmiques mis en évidence dans des études préalables.

Malheureusement, l'étude n'a pas permis de confirmer les espoirs mis dans la greffe cellulaire sur les "end points" principaux : amélioration fonctionnelle, amélioration de la fonction ventriculaire gauche globale ou de la fonction ventriculaire gauche régionale en regard du site de la greffe cellulaire. En revanche, il n'y a eu aucun sur-risque lié à la greffe et, dans le groupe des patients recevant les plus grands nombres de cellules, il existait un remodelage positif avec une diminution des volumes ventriculaires gauches.

PEPTIDES NATRIURETIQUES

1. – Diagnostic

En 2004, Mueller *et al*. avaient démontré, dans l'étude BASEL, un rapport coût/efficacité favorable pour le dosage du BNP aux urgences, avec une réduction significative des coûts hospitaliers, mais la question n'avait pas été tranchée

pour le NT-pro-BNP. L'étude IMPROVE CHF portant sur 501 patients âgés en moyenne de 75 ans et randomisés en un groupe contrôle et un groupe utilisant le NT-pro-BNP aux urgences a été présentée par Moe *et al*. (LB sessions III). Elle a mis en évidence une diminution significative du temps passé aux urgences (6,3 vs 5,6 heures dans le groupe NT-pro-BNP) et une diminution des coûts de prise en charge de près de 961 $/patient, soit près de 20 % de réduction des coûts.

Plusieurs communications et posters (Co 2555) portant sur le lien entre obésité et BNP ont confirmé la nécessité d'ajuster à la baisse (50 pg/mL) les taux de BNP chez les patients très obèses, en particulier pour les taux de BNP en deçà desquels l'existence d'une insuffisance cardiaque est considérée comme très improbable. L'explication de cette baisse du BNP chez l'obèse reste incertaine et possiblement liée à une augmentation de la clearance, le NT-pro-BNP semblant également diminué chez l'obèse.

2. – Pronostic

L'arrivée (enfin ?) de scores intégrant clinique et peptides natriurétiques…

Baggish *et al*. (Co 2559) se sont intéressés à la construction d'un score pronostique à partir des données neurohormonales de l'étude PRIDE qui avait mis en évidence l'efficacité diagnostique du NT-Pro-BNP aux urgences (2954) pour l'aide au diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Ce score pronostique basé sur 599 patients consécutifs associe âge, fréquence cardiaque, urée, NT-pro-BNP > 986 pg/mL, pression artérielle et anomalies auscultatoires pulmonaires. La mortalité augmente proportionnellement au nombre de points du modèle, avec 1,7 % de mortalité à un an chez les patients ayant un score faible (< 48,5 points) à 43 % pour ceux ayant un score élevé (> 85).

A contrario, une sous-étude de l'Euro Heart Survey a montré l'efficacité d'un score clinico-biologique associant âge, hyponatrémie, sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche en échographie, traitement par IEC et bêtabloquants à l'entrée et dysfonction rénale pour prédire le décès à court terme (Co 3175).

Enfin, l'approche "multimarqueurs" a donné lieu à plusieurs communications (1892, 3614) qui toutes associent un peptide natriurétique à divers marqueurs, soit de fonction rénale comme la cystatine C, soit de nécrose myocardique comme la troponine.

3. – Optimisation thérapeutique : après STARS, STARBRITE ?

Les études françaises des équipes de la Pitié-Salpêtrière, Beaujon et Pontoise avaient de façon concordante mis en évidence l'importance majeure du taux de BNP de sortie comme marqueur de pronostic à 6 mois. Plus récemment, l'étude STARS réalisée sous l'égide du groupe de travail "Insuffisance cardiaque" de la Société Française de Cardiologie avait mis en évidence, pour la première fois, la supériorité d'un suivi des patients insuffisants cardiaques ambulatoires par le BNP par rapport à notre pratique habituelle.

L'étude STARBRITE (Co 2554) présentée dans la session peptides natriurétiques s'est intéressée à "l'intervalle" entre ces deux études. STARBRITE portait sur un nombre réduit de patients (n = 130) présentant une insuffisance cardiaque systolique avec FE < 35 % et randomisés en deux groupes. Dans un groupe, la thérapeutique était ajustée en fonction du BNP selon un algorithme assez compliqué (le but étant de maintenir le BNP < 2 fois le taux de BNP de sortie) et, dans le second groupe, la thérapeutique était ajustée en fonction d'un score clinique de congestion. Au terme d'un suivi très court de 90 jours, les patients du groupe BNP recevaient significativement plus de bêtabloquants et d'IEC, et avaient moins de modification des diurétiques, mais il n'existait pas de différence significative concernant le taux de décès ou de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque, ce qui était prévisible compte tenu du nombre de patients inclus.

4. – Peptides natriurétiques et thérapeutique… L'arrivée des chimères

Si, aux Etats-Unis, le nésiritide (un BNP actif produit par génie génétique) est largement utilisé, au Japon, patrie des peptides natriurétiques, c'est l'ANP qui se taille la part du lion dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë (1888, 2948).

Une étude présentée lors des "late breaking trials II" (J-WIND) s'est intéressée à l'utilisation d'hANP injectable chez des patients présentant un infarctus à la phase aiguë. Cette étude portait sur 1216 patients consécutifs randomisés dans 65 centres hospitaliers japonais entre trois bras : un bras placebo, un bras nicorandil et un bras hANP pour trois jours de perfusion. Si le nicorandil apparaît comme décevant dans cette application, l'hANP réduit significativement la taille de l'infarctus et diminue de façon majeure le risque de réadmission pour insuffisance cardiaque. Pour ce qui est de l'insuffi-

sance cardiaque proprement dite, le BNP recombinant, pour séduisant qu'il soit en termes de réduction de durée de séjour et d'amélioration de la dyspnée, n'est pas dénué d'effets secondaires, en particulier sur le plan des risques d'hypotension. Ces effets sont médiés par l'action des peptides natriurétiques sur le récepteur NPR de type A.

Tous les peptides natriurétiques sauf le CNP (qui n'est pas réellement natriurétique mais qui est synthétisé par l'endothélium et agit sur le récepteur NPRB) agissent sur ce récepteur. Certaines équipes ont donc créé un peptide natriurétique chimérique basé sur l'association d'une partie de DNP (ou urodilatine) pour obtenir l'effet natriurétique et d'un CNP pour ne pas avoir l'effet vasodilatateur médié par le récepteur de type A. Si les effets escomptés se confirment, cette molécule devrait prochainement passer au stade des effets de phase II.

De même, Mukherjee a présenté des résultats prometteurs d'une chimère BNP-albumine qui, chez le porc, présente un effet natriurétique sans induire d'hypotension significative ou de dégradation rénale (2 167).

TRAITEMENT

Une communication basée sur l'étude REVERT (Co 3 334) (placebo vs faibles ou fortes doses de métoprolol chez des patients présentant une dysfonction systolique) s'est intéressée aux effets du métoprolol sur la progression de l'insuffisance mitrale avec un suivi de 1 an. Au cours de ce suivi, 15 % des patients sous métoprolol à 200 mg/j présentaient une majoration significative de la fuite mitrale par rapport à 31 % des patients du groupe contrôle. Par contre, le métoprolol à faibles doses n'avait aucun effet significatif sur ce paramètre. L'absence de progression de la fuite mitrale était, de plus, associée à un remodelage positif chez les patients recevant de fortes doses de métoprolol.

De nouvelles thérapeutiques ont été présentées lors de l'AHA 2006. Les études SALT 1 et 2 (2 730) portaient sur la correction de l'hyponatrémie chez les patients présentant insuffisance cardiaque, une sécrétion inappropriée d'ADH ou une cirrhose. Ces études étaient randomisées et comparaient l'efficacité du tolvaptan, un antagoniste oral du récepteur V2 de la vasopressine, vs placebo. Dans ces deux études, l'administration de tolvaptan permettait d'améliorer l'hyponatrémie en permettant chez les patients hypervolémiques l'élimination d'excès d'eau de façon plus intense et plus rapide que par les moyens habituellement utilisés. Cependant, une étude (2 732) portant sur 162 patients en insuffisance cardiaque aiguë randomisés entre conivalptan et placebo démontrait un effet sur le volume urinaire et la perte de poids, mais pas sur l'impression d'amélioration clinique des patients.

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, les résultats prometteurs de l'utilisation d'un antagoniste du récepteur A1 de l'adénosine (2 731) ont été présentés. Dans cette étude pilote, 23 patients en insuffisance cardiaque recevant de fortes doses de diurétiques ont été randomisés entre un traitement antagoniste A1 associé à des diurétiques vs diurétiques et placebo. Dans le groupe recevant l'antagoniste du récepteur A1 un effet diurétique supérieur et surtout une amélioration du débit de filtration glomérulaire impressionnante a été démontrée vs placebo. Un essai de plus large ampleur devrait débuter prochainement.

L'équipe de Trieste (1 882) a étudié rétrospectivement à partir d'in registre de 405 patients la proportion de patients présen-

tant les critères d'inclusion dans les études SCD Heft et CARE HF/COMPANION en fonction de leur durée de suivi. La proportion de patients décédés à 6, 12 et 24 mois est respectivement de 7, 9 et 13 % avec un taux de morts subites stables (3 % en moyenne, soit 1/3 des décès). Le pourcentage des patients présentant les critères de sélection pour SCD Heft passe de 53 % lors de la découverte du diagnostic à 21 % à 2 ans et de même pour CARE HF/COMPANION, le taux passe de 11 % le jour du diagnostic à 4 % à 24 mois… Selon les auteurs, il convient donc de ne pas oublier que les traitements de l'insuffisance cardiaque agissent au long cours et que parfois il faut se hâter… lentement.

READAPTATION OU PRATIQUE "PHYSIQUE" (3957)?

Le bénéfice de la réadaptation physique est actuellement largement validé dans le post-infarctus. De très nombreux travaux montrent également son caractère bénéfique chez les insuffisants cardiaques, sous réserve que l'effet ne dure que tant que le patient poursuit sa réadaptation physique. De ce fait, Belardinelli *et al*. ont comparé sur un petit groupe de patients les effets bénéfiques d'une réadaptation proprement dite à la pratique "contrôlée" de la danse [slow mais aussi valse soutenue… le rock acrobatique n'a pas été testé malgré l'âge plutôt jeune des patients (59 ans)]. Les performances des deux modes de réadaptation étaient comparables en termes d'amélioration du pic de VO_2, mais la "qualité de vie" ressentie était supérieure dans le groupe des patients "danseurs"…

LES DISPOSITIFS DE MONITORING : JUSQU'OU ET CHEZ QUI ?

A Barcelone (ESC 2006), l'étude HHH avait montré les limites de la mise en œuvre des dispositifs de monitoring dans la réduction des événements liés à l'insuffisance cardiaque. Plusieurs communications et posters se sont intéressés à différents dispositifs de monitoring invasifs ou non (Co 2557, 2556).

La première communication portait sur la mise en œuvre d'une optimisation du traitement diurétique au moyen d'un monitoring ambulatoire des pressions intracardiaques via un capteur de pression implanté dans le cadre de l'étude COMPASS HF. L'objectif était de déterminer grâce au monitoring des pressions envoyé par le patient via télétransmission si le patient était euvolémique, hypovolémique ou hypervolémique et d'ajuster le traitement en conséquence. 122 patients ont été suivis avec une moyenne de 3,72 ajustements de traitement diurétique par mois. La faisabilité de la technique a été largement démontrée mais la multiplicité des mesures et la variabilité des pressions ainsi qu'une optimisation uniquement basée sur des diurétiques ne permettent pas réellement de déterminer le bénéfice pour nos patients.

Une seconde communication marquante a concerné le suivi des pressions intracardiaques. Ritzema *et al*. ont démontré la faisabilité d'un système de mesure des pressions intra-auriculaires droites par cathétérisation transseptale. Dans cette étude pilote portant sur 9 patients, les pressions mesurées étaient très bien corrélées aux pressions capillaires estimées par cathétérisme. La mise en œuvre d'une optimisation thérapeutique (avant et après utilisation du dispositif) avec des traitements de fond de l'insuffisance cardiaque parfaitement conduits et suivie par le patient au moyen d'un PDA des instructions thérapeutiques et diététiques a permis de diminuer très significativement le nombre des périodes passées avec une pression auriculaire gauche > 25 mmHg et une diminution des doses de diurétiques utilisées. Pour autant, la faisabilité semble encore à améliorer avec deux patients décédés dont un suite à une infection, une paralysie du VII lors de l'implantation et un saignement majeur rétropéritonéal.

LA BONNE PRISE EN CHARGE N'EST-ELLE PAS FINALEMENT DANS LE SUIVI DES RECOMMANDATIONS ?

Les guidelines ne semblent pas révolutionner la prise en charge des patients nord-américains. L'étude MALHER, coordonnée par Komajda *et al*., a récemment démontré que les cardiologues qui suivaient les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque voyaient leurs patients présenter significativement moins de poussées d'insuffisance cardiaque. Pourtant, dans une étude portant sur 15000 patients (3994), la publication successive de recommandations n'a pas permis de transformer le traitement du patient américain insuffisant cardiaque. En effet, le taux de prescription de bêtabloquants à un an du diagnostic est de 55,6 % et le taux de prescription d'IEC est de 44 % pour 23 % d'ARA2. ■