



P. GIBELIN  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Pasteur, NICE.

## Insuffisance cardiaque

Comme toujours, le Congrès Européen de Cardiologie a été riche en informations et en rebondissements concernant l'insuffisance cardiaque. Dès la première matinée, nous avons pu assister à une première session de Hot Line où l'insuffisance cardiaque tenait une grande place.

### ■ ETUDE TIME CHF

L'étude TIME CHF présentée par Brunner-Laroua (Trial of intensified versus standard medical therapy in elderly patients) a inclus 499 patients ayant une insuffisance cardiaque systolique afin de comparer les effets sur le pronostic d'un traitement dont l'intensité était ajustée sur la valeur du NT-proBNP. L'objectif dans le groupe évalué était d'obtenir un NT-proBNP inférieur à 400 pg/mL chez les patients de moins de 75 ans et inférieur à 800 pg/mL chez ceux âgés de 75 ans et plus.

Après un suivi moyen de 18 mois, il n'y a pas eu de différence pronostique entre les deux groupes comparés (avec ou sans le traitement ajusté au taux de NT-proBNP). Toutefois, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été significativement moindre dans le groupe de patients dont le traitement a été ajusté sur la connaissance du NT-proBNP.

Dans une analyse en sous-groupe, il apparaît que le pronostic des patients de moins de 75 ans a été significativement meilleur lorsque le traitement a été ajusté à la valeur du NT-proBNP, ce qui n'a pas été le cas chez les patients de plus de 75 ans. Ainsi, il semble que la surveillance du NT-proBNP en ambulatoire et l'ajustement du traitement en fonction de sa valeur ne modifie pas le pronostic global des patients insuffisants cardiaques âgés contrairement aux résultats rapportés chez les patients plus jeunes (études STARS). Nous pouvons

faire comme remarque que des résultats différents auraient pu être trouvés en utilisant le BNP au lieu du NT-proBNP. En effet, il est surprenant d'avoir choisi pour une étude chez le sujet âgé le NT-proBNP dont les taux sont très sensibles et varient en fonction de l'âge et de ce fait toujours difficilement interprétables chez les personnes âgées.

### ■ ETUDE GISSI HF

L'étude GISSI HF (Gruppo Italiano per la studio della Sopravvivenza nell'infarcto miocardio) a permis d'évaluer en double aveugle contre placebo l'apport d'un traitement par des oméga 3 (1 g/j) chez 6975 insuffisants cardiaques symptomatiques. L'étude avait pour but d'évaluer l'effet sur la mortalité chez des patients en insuffisance cardiaque de stades III et IV de la classe NYHA. Les patients étaient âgés en moyenne de 67 ans ; 50 % d'entre eux avaient une insuffisance cardiaque d'origine ischémique. La fraction d'éjection moyenne était de 33 %.

Après un suivi médian de 3,9 ans, le risque relatif de mortalité a diminué de 9 % par rapport au groupe contrôle (inférieur à la diminution attendue de 15 %, mais significative quand ajustée à d'autres paramètres). Il n'existe pas de différence significative sur les critères combinés (56 % vs 59 %), mais on note une diminution significative des patients hospitalisés pour troubles du rythme. Ainsi, les bénéfices de cet apport sont modestes et n'apparaissent qu'assez lentement (2 ans dans l'étude), mais sont encourageants pour les plus optimistes d'entre nous.

Il faut noter qu'il s'agit d'une étude exemplaire avec seulement 6 patients perdus de vue, 65 % des patients sous bêta-bloquants et 93 % sous IEC. Aucun patient n'avait une fonction ventriculaire gauche conservée. A signaler une mortalité faible dans les deux groupes. Les questions que l'on peut se poser sont les suivantes : le dosage est-il optimal ? Ce résultat

est-il valable pour toutes les insuffisances cardiaques ? Enfin et surtout, combien de temps faut-il pour traiter ? En effet, il est logique de penser que l'effet, si effet il y a, n'apparaîtra que tardivement.

Une seconde étude de GISSI-HF s'est intéressée au bénéfice d'une petite dose quotidienne de statines (la rosuvastatine à 10 mg/j) contre placebo chez 4674 patients insuffisants cardiaques n'ayant pas d'indication spécifique pour un traitement par statines. Au terme d'un suivi médian de 3,9 ans, il n'a pas été mis en évidence d'effet bénéfique particulier du traitement sur la mortalité totale (RR ajusté 1,00 ; IC 95 % : 0,89-1,22) ni sur la somme des décès et hospitalisations pour cause cardiovasculaire (RR ajusté : 1,01 ; IC 95 % : 0,90-1,11).

La statine a bien diminué les concentrations sanguines de LDL-cholestérol, mais cette amélioration biologique n'a pas eu de conséquences cliniques. La réduction du LDL-cholestérol était en fin d'étude de 27 % dans le groupe actif (1,22 g/L à 0,89 g/L). Ainsi, cette étude montre que la rosuvastatine à 10 mg/j n'améliore pas le pronostic de l'insuffisance cardiaque, que celle-ci soit ischémique ou non.

## ■ ETUDE BEAUTIFUL

Dans cette même session, on peut inclure l'étude BEAUTIFUL (efficacy of ivabradine in reduction of cardiovascular event among patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction) puisqu'il s'agit de patients coronariens avec une dysfonction ventriculaire gauche. Cette étude a consisté à comparer contre placebo les effets sur le pronostic cardiovasculaire de l'ivabradine (un inhibiteur sélectif du courant If sinusal, ralentisseur pur de la fréquence cardiaque) à la posologie cible de 7,5 mg 2 fois par jour chez 10917 insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection inférieure à 40 %, un rythme sinusal et une fréquence cardiaque au repos supérieure à 60 battements par minute. On notera que 87 % des patients recevaient des bêtabloquants.

Avec un suivi médian de 19 mois, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes comparés concernant la survenue d'un événement du critère primaire, à savoir décès cardiovasculaires, hospitalisation pour infarctus du myocarde ou pour insuffisance cardiaque, avec un RR à 1,00 (IC 95 % : 0,91-1,10). De même, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en termes de survenue d'effets indésirables. Ainsi, l'ivabradine, tout en réduisant significativement la fréquence cardiaque en moyenne de 6 battements par

minute de l'ensemble d'une population de patients coronariens ayant une dysfonction ventriculaire gauche, n'améliore pas leur pronostic cardiovasculaire. En association aux bêtabloquants, la molécule est bien tolérée.

Dans une analyse prévue par le protocole, cette étude a permis de comparer selon son protocole le pronostic d'insuffisants cardiaques systoliques selon que leur fréquence cardiaque de repos était supérieure ou inférieure à 70 battements par minute. Il apparaît que la fréquence cardiaque est un marqueur de risque significatif du pronostic de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, comparativement aux patients ayant une fréquence cardiaque inférieure à 70 battements par minute, les patients ayant une fréquence cardiaque supérieure à 70 battements par minute ont un risque de décès cardiovasculaire de 34 % plus élevés, un risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 53 % plus élevé, un risque d'hospitalisation pour infarctus du myocarde de 46 % plus élevé et un risque de revascularisation coronaire de 38 % plus élevé. Il est à noter, dans le sous-groupe de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure à 70 battements par minute, un effet potentiellement favorable de l'ivabradine avec une réduction significative de 36 % des admissions pour infarctus du myocarde fatal ou non fatal, des admissions pour infarctus de 23 % et des revascularisations coronaires de 30 %. Ces résultats pourraient inciter à effectuer un nouvel essai clinique n'incluant que des insuffisants cardiaques à fréquence cardiaque supérieure à 70 battements par minute.

## ■ TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

>>> En ce qui concerne le traitement de l'insuffisance cardiaque, il est à noter des communications sur le nouveau inotrope positif : **l'istaroxime**. Il s'agit d'un inhibiteur de la NA/K ATPase responsable d'une augmentation de calcium intracellulaire et donc d'un effet inotrope positif. Mais cette molécule exerce aussi des effets sur la calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique, ce qui a pour effet d'augmenter la clairance du calcium et d'éviter l'accumulation intracellulaire de cet ion qui serait probablement à l'origine des troubles du rythme constatés avec les autres ino-dilatateurs. En outre, cette action entraîne un effet lusitrope positif.

Chez l'animal, on note un effet hémodynamique favorable sans augmentation des troubles du rythme, ni de la consommation d'oxygène. M. Gheorgiade a présenté les résultats d'une étude clinique préliminaire qui a porté sur 120 patients en insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection infé-

rieure à 35 % et une pression artérielle systolique inférieure à 150 mmHg mais supérieure à 90 mmHg. Tous les patients ont eu une exploration hémodynamique, échocardiographique et biologique. Plusieurs doses ont été testées : 0,5 µg/mL/kg, 1 et 1,5 µg/mL/kg d'istaroxime versus placebo. Toutes les doses évaluées ont diminué la pression artérielle pulmonaire (-3,3 mmHg avec 0,5, -3,2 mmHg avec 1 et -5,5 mmHg avec 1,5 µg/mL/kg). Ces baisses étaient significatives par rapport au placebo. Les auteurs ont enregistré également une baisse de la fréquence cardiaque et une augmentation de la pression artérielle systolique. Une augmentation du débit cardiaque a été notée seulement pour des posologies de 1,5 µg/mL/kg.

À l'échographie, une diminution significative du diamètre du ventricule gauche en diastole a été enregistrée. En revanche, aucune action sur les paramètres biologiques, en particulier le BNP, n'a été rapportée. Ces premiers résultats semblent encourageants, mais il vaut mieux rester prudent vu l'histoire de cette classe thérapeutique. Des études de morbi-mortalité devraient être mises en place assez rapidement.

>>> De nombreuses communications ont été consacrées aux biomarqueurs, en particulier à l'apeline. C'est un peptide qui est le ligand du récepteur de l'angiotensine-like 1. En fait, l'histoire de ce marqueur remonte à 1992, date à laquelle un récepteur très proche du récepteur AT1 fut décrit et appelé récepteur AT1 like et ce n'est qu'en 1998 que l'on a découvert le ligand de ce récepteur : l'apeline. Il s'agit d'un vasodilatateur physiologique avec un puissant effet inotrope positif. Son rôle antidiurétique est peu clair. Dans l'insuffisance cardiaque, il joue un rôle de modulateur de l'effet de l'angiotensine II. Son intérêt comme marqueur dans l'insuffisance cardiaque chronique a été étudié récemment. Son rôle dans le diagnostic d'une décompensation aiguë est inférieur à celui du BNP, de même que sa valeur pronostique mais elle semble toutefois compléter les informations fournies par le BNP ou le NT-proBNP. L'apeline pourrait être un marqueur de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique qui est, rappelons-le, un facteur indépendant de la mortalité et corrélé à la fraction d'éjection (étude VAL Heft). Elle pourrait avoir également un intérêt complémentaire du BNP pour la surveillance des traitements.

D'autres marqueurs sont signalés comme dignes d'intérêt et pouvant avoir un avenir : le Growth Differentiation Factor 15 (GDF 15) le ST2-IL1 receptor, et le NGal pour la détection des syndromes cardio-rénaux qui se doserait avec un kit comme le BNP.

>>> En ce qui concerne les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque aiguë, nous retiendrons l'influence du poids : une sous-étude d'EVEREST s'est intéressée aux variations du poids de 4 133 patients insuffisants cardiaques chroniques ayant une fraction d'éjection inférieure à 40 %. La prise de poids a été significativement associée au risque de décès et de réhospitalisation dans les 60, 120 et 180 jours après la prise en charge initiale. Toujours dans l'étude EVEREST, une autre sous-étude a montré l'importance pronostique de la fonction rénale chez des patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë. Ainsi, une dysfonction rénale initiale ou s'aggravant en cours d'hospitalisation est un facteur pronostique indépendant de la mortalité à court et à long termes. Enfin, retenons la valeur pronostique d'une dysfonction ventriculaire droite associée à une hypertension artérielle pulmonaire. En effet, une étude portant sur 403 patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection du VG inférieure à 30 % a montré que l'association d'une classe III et IV de la NYHA – une dysfonction ventriculaire droite et une hypertension artérielle pulmonaire supérieure à 30 mmHg de mercure – donne une mortalité à 5 ans de 94 %.

>>> La resynchronisation a encore une fois été à l'honneur. Nous retiendrons, en particulier, l'étude de l'intérêt de la resynchronisation chez les patients présentant un bloc de branche droit. L'étude a porté sur 505 patients resynchronisés sur des critères échocardiographiques ; la classe NYHA, la fraction d'éjection, les volumes ventriculaires et la pression artérielle pulmonaire ont été évalués avant et après la resynchronisation. 37 patients avaient un bloc de branche droit complet. L'amélioration des différents paramètres a été nettement moins importante chez ces patients ayant ce bloc droit et leur pronostic en termes de survie plus péjoratif (32 % de survie contre 66 % pour les patients avec un bloc de branche gauche,  $p = 0,002$ ). Un travail donc qui n'encourage pas à mettre un CRT chez les patients porteurs d'un bloc de branche droit.

>>> Pour les sujets âgés, dans une sous-étude de CARE HF, 302 patients âgés de plus de 70 ans ont été randomisés en deux groupes resynchronisation versus traitement médical et suivis pendant 29 mois. Les patients resynchronisés avaient un meilleur pronostic que ceux traités médicalement : le critère primaire décès ou hospitalisation pour événements cardiovasculaires majeurs a été observé chez 68 patients avec resynchronisation contre 85 dans l'autre groupe (43 % vs 58 %,  $p = 0,015$ ). La resynchronisation a donc un effet positif sur la morbidité et la mortalité des patients âgés.

>>> Enfin, une étude comparative entre implantation de novo ou “upgrading” a été rapportée. Il s’agissait d’une cohorte américaine de 505 patients candidats à la resynchronisation, 167 (soit 33 %) ont bénéficié d’un “upgrading” de la stimulation préexistante. Leur devenir fonctionnel et échographique a été comparé à celui des 338 patients (soit 67 %) ayant eu une implantation de novo. Les deux groupes ont été strictement comparables en termes de mortalité. Les améliorations fonctionnelles et échographiques (fraction d’éjection du ventricule gauche, volumes ventriculaires, pression artérielle pulmonaire, degré d’insuffisance mitrale était également similaires).

>>> Enfin, dans une étude portant sur 584 patients avec resynchronisation dont 24 % étaient en fibrillation auriculaire, une équipe allemande a pu conclure que les patients en fibrillation auriculaire avant la resynchronisation avaient une amélioration clinique similaire à ceux en rythme sinusal. Néanmoins, la mortalité dans le groupe fibrillation auriculaire était plus élevée (12 % vs 7 % OR : 1,8, IC 95 % : 0,95-3,4). Ces données

soulignent l’intérêt d’un traitement radical de la fibrillation auriculaire (ablation des voies normales) avant resynchronisation, comme le préconisent d’ailleurs les recommandations.

>>> Enfin, des sessions toujours fort intéressantes en commun avec des infirmières sur l’éducation thérapeutique des patients, riches en échanges des diverses expériences des uns et des autres, mais rien de vraiment nouveau. Les résultats déjà présentés à plusieurs reprises de l’étude COACH ont été à nouveau commentés.

## ■ CONCLUSION

Nous retiendrons en conclusion d’une part des résultats relativement décevants des grandes études et d’autre part de nombreuses communications sur des petits travaux ou des mises aux points forts passionnantes qui font somme toute tout l’intérêt de telles manifestations. ■