

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?



→ **M. GALINIER, M. BERRY**
Service de Cardiologie,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'insuffisance cardiaque aiguë, bien qu'elle soit un problème majeur de Santé publique, est l'oubliée des dernières recommandations de l'ESC, en l'absence de progrès récents. Or l'année 2012 a été riche de renseignements et d'espoirs, concernant notamment les hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui, du fait du mauvais pronostic des décompensations cardiaques qui en sont à l'origine, de leur fréquence élevée et de leur caractère itératif, sont à l'origine d'un double défi. Pour nous médecins, il convient de tout faire pour éviter les poussées d'insuffisance cardiaque aiguë dont la mortalité hospitalière est devenue supérieure à celle de l'infarctus du myocarde, 8 % dans le registre français OFICA. Pour la société, il faut diminuer la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui sont d'un poids économique élevé, étant responsables de 70 % des coûts de santé générés par cette maladie.

Des équipes françaises ont évalué au cours de l'année 2010 le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et leur coût [1]. A partir des données extraites du PMSI/MCO incluant toutes les hospitalisations pour insuffisance cardiaque comme diagnostic principal, le nombre annuel d'hospitalisations pour cette pathologie s'élève à 210 490, intéressant 160 092 patients du fait des hospitalisations multiples. La durée moyenne d'hospitalisation est longue de 9,6 jours. En moyenne, un insuffisant cardiaque nécessite 1,3 hospitalisation annuelle, soit un temps passé à l'hôpital de 12,7 jours. Pour 17,5 % de ces hospitalisations, les patients restent en moyenne 4,2 jours en unité de soins intensifs. La mortalité hospitalière est de 7,5 %. Après une hospitalisation, 20,6 % des patients ne peuvent retourner à leur domicile et sont dirigés vers des structures médicalisées. A partir d'un coût annuel moyen des

hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui s'élevait en 2009 à 4 500 €, le coût annuel des hospitalisations pour insuffisance cardiaque en France peut être estimé à un milliard d'euros.

Les deux types d'insuffisance cardiaque, à fraction d'éjection altérée ou préservée, sont à part égale à l'origine de ces hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Il faut donc s'attaquer à ces deux types de pathologies distinctes tant par leur physiopathologie que par leur traitement. Dans l'insuffisance cardiaque systolique, les effets de l'ivabradine sur les hospitalisations itératives pour insuffisance cardiaque ont été analysés à partir des données de l'essai SHIFT [2]. Chez les patients en rythme sinusal présentant une fraction d'éjection ≤ 35 % et une fréquence cardiaque ≥ 70 batt/min, hospitalisés dans les 12 mois précédents pour une aggravation de l'insuffisance cardiaque, l'ivabradine, après ajuste-

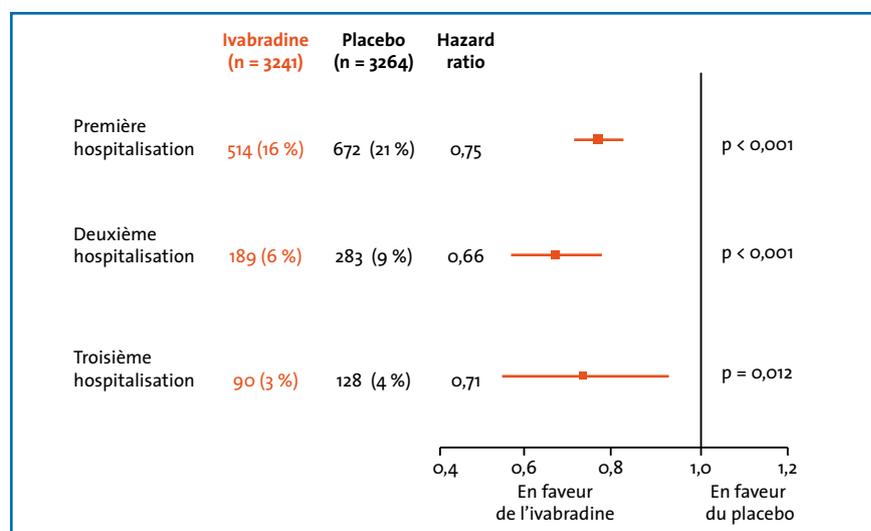


FIG. 1: Résultats de l'étude SHIFT sur les réhospitalisations itératives.

ment aux facteurs pronostiques classiques, diminue de 25 % l'incidence cumulée de toutes les hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo. Concernant les hospitalisations itératives qui sont particulièrement fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque, l'ivabradine, qui réduit de 25 % le risque d'une première hospitalisation, diminue significativement de 34 % le risque d'une seconde hospitalisation et de 29 % le risque d'une troisième, et allonge le délai entre la 1^{re} hospitalisation et la suivante (**fig. 1**). Ces données démontrent le caractère pérenne des effets bénéfiques de l'ivabradine qui prévient 93 hospitalisations pour 1 000 patients traités.

L'insuffisance cardiaque diastolique bénéficie depuis les dernières recommandations européennes d'une définition précise [3], exigeant la présence de symptômes typiques et de signes caractéristiques d'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ≥ 50 % sans dilatation ventriculaire gauche, et l'existence soit d'une anomalie structurale cause de la dysfonction diastolique, l'hypertrophie ventriculaire gauche, ou, conséquence de cette dernière, la dilatation de l'oreillette gauche, soit d'une anomalie écho-Doppler témoignant directement de la dysfonction diastolique (élévation E/e' au DTI en ETT notamment). Ce syndrome complexe, qui ainsi ne se limite plus à un simple diagnostic négatif d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, a fait l'objet de deux études de phase II en 2012 dont les résultats laissent espérer qu'il pourrait enfin bénéficier de mesures thérapeutiques efficaces.

L'essai ALDO-DHF a confirmé le rôle clef joué par l'aldostérone dans la genèse de ce syndrome du fait de son action pro-fibrosante myocardique [4]. Son inhibition par 25 mg/j de spironolactone pendant un an chez 422 patients présentant une insuffisance cardiaque diastolique symptomatique avec une fraction d'éjection > 50 %, une dysfonc-

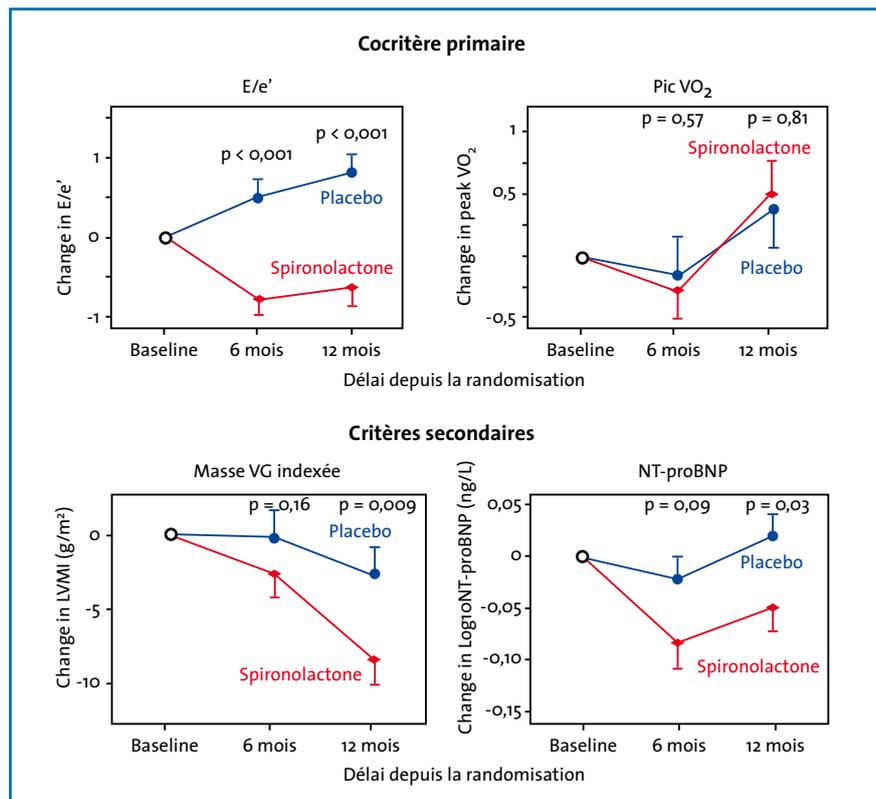


Fig. 2 : Résultats de l'étude ALDO-DHF sur les cocritères primaires et secondaires.

tion diastolique à l'échocardiographie-Doppler et un pic $VO_2 < 25$ mL/kg/mn a entraîné une diminution du rapport E/e' qui était le premier critère d'efficacité sans cependant d'amélioration de la capacité fonctionnelle mesurée par le pic VO_2 , deuxième critère d'efficacité, et la classe fonctionnelle de la NYHA (**fig. 2**). La diminution significative de la masse ventriculaire gauche indexée observée sous spironolactone, favorisée par une baisse plus importante de la pression artérielle, pourrait être à l'origine de cette amélioration des pressions de remplissages ventriculaires gauches qui est accompagnée d'une baisse significative des taux de NT-proBNP. Logiquement, l'utilisation de spironolactone est associée à une augmentation de l'incidence des hyperkaliémies ≥ 5 mmol/L et des altérations de la fonction rénale, mais sans entraîner de surmortalité ou un risque accru d'hospitalisations.

L'essai PARAMOUNT porte sur un nouvel agent thérapeutique, le LCZ696, qui agit à la fois comme un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, le valsartan, et un inhibiteur de la neuroendopeptidase, la néprilysine, enzyme qui dégrade le BNP, permettant ainsi une augmentation des taux endogènes de cette hormone vasodilatatrice et natriurétique [5]. Chez 308 patients symptomatiques, présentant une fraction d'éjection ≥ 45 %, des antécédents documentés d'insuffisance cardiaque et un NT-proBNP > 400 pg/mL, traités par diurétiques, dont 95 % avaient des antécédents d'hypertension mais avec des chiffres tensionnels normalisés à l'inclusion, le LCZ à la dose de 200 mg x 2/j a été comparé au valsartan à la dose de 160 mg x 2/j, posologie assurant un blocage comparable aux récepteurs AT1 de l'angiotensine 2. Après 12 semaines de traitement, les taux plasmatiques de

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Insuffisance cardiaque

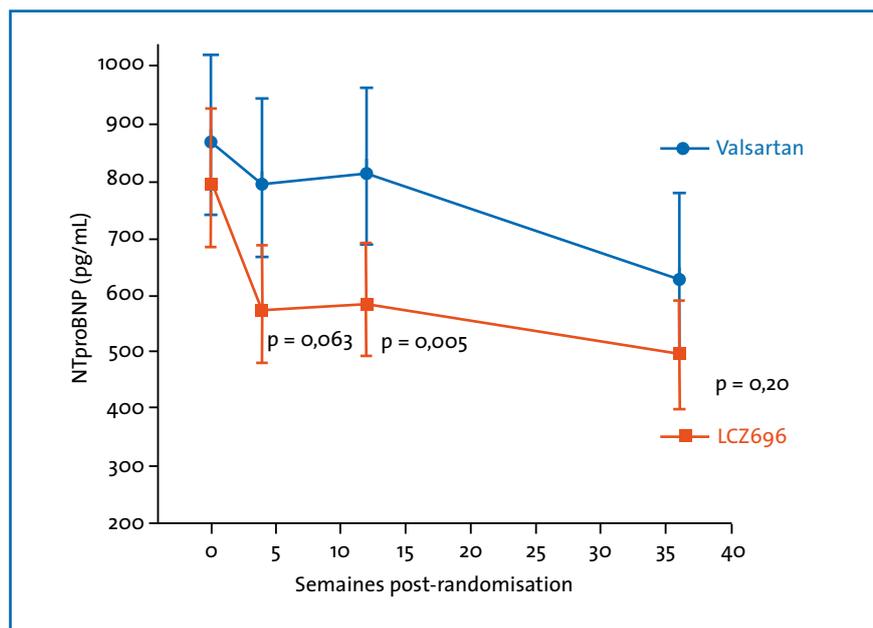


FIG. 3 : Résultats de l'étude PARAMOUNT sur le critère primaire : modification du NT-proBNP à 12 semaines.

NT-proBNP, dont les variations après ce délai constituaient le critère primaire de jugement, passe de 783 à 605 pg/mL sous LCZ et de 862 à 835 pg/mL sous valsartan, soit une baisse supplémentaire significative de 23 % sous LCZ (fig. 3). L'analyse en sous-groupe témoigne de l'homogénéité des résultats, avec cependant un effet plus marqué chez les diabétiques et chez les hypertendus. Bien qu'après 36 semaines de traitement la diminution du NT-proBNP ne soit plus significative, le LCZ réduit significativement la taille de l'oreillette gauche, alors que les variations de la masse ventriculaire gauche et du rapport E/e' ne sont pas significatives, et améliore la classe de la NYHA. Une diminution plus marquée de la pression artérielle sous LCZ que sous valsartan pourrait être en partie à l'origine de ces effets. Le double mécanisme d'action du LCZ semble ainsi particulièrement intéressant dans l'insuffisance cardiaque diastolique, les effets de l'inhibition de la néprilysine étant amplifiés par le blocage simultané du système rénine-angiotensine, alors que l'association de l'AHU au valsartan augmente la fixation de ce dernier sur

son site d'action au niveau du récepteur AT1, soulignant leur synergie d'action.

Les résultats de ces études pilotes de phase II, suggérant sous spironolactone et LCZ une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et un effet anti-remodelage ventriculaire ou auriculaire gauche, méritent d'être confirmés par des essais de phase III portant sur la morbi-mortalité. Cela sera bientôt le cas pour la spironolactone grâce à l'étude TOP-CAT qui sera présentée en 2013. Quant au LCZ, il devrait dans l'avenir faire l'objet d'un essai d'envergure dans l'insuffisance cardiaque diastolique, comme c'est actuellement le cas dans l'insuffisance cardiaque systolique au cours de l'essai PARADIGM où il est comparé à l'énalapril. Il restera à déterminer le comparateur, ce qui n'est pas évident en l'absence de recommandations de niveau de preuve élevé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque aiguë n'a, quant à lui, pas évolué depuis une vingtaine

d'années. Il est toujours basé sur les diurétiques et les dérivés nitrés si la pression artérielle systolique est ≥ 110 mmHg. En cas de choc ou d'hypotension symptomatique, le recours à la dobutamine ou plus rarement aux inhibiteurs des phosphodiésterases reste l'unique solution malgré les effets adverses de ces deux inotropes positifs, liés à l'augmentation du Ca^{++} intramyocyttaire qu'ils induisent, arythmogène à court terme et pro-apoptotique à moyen terme, rendant compte de leur impact défavorable sur la survie à long terme. L'insuffisance cardiaque aiguë a fait l'objet en 2012 de deux essais thérapeutiques faisant renaître l'espoir. Jusqu'à présent, tous les progrès provenaient des moyens instrumentaux, ventilation non invasive, assistance circulatoire, en dehors de l'ultrafiltration, alors que toutes les nouvelles voies thérapeutiques médicamenteuses aboutissaient à des échecs.

Il en était ainsi des nouveaux diurétiques, vasodilatateurs et inotropes jusqu'à présent essayés :

- Le tolvaptan, un antagoniste des récepteurs de la vasopressine, possédant un effet natriurétique et aquarétique, luttant efficacement contre l'hyponatrémie, n'a pas eu d'effet favorable sur la mortalité au cours de l'essai EVEREST.
- La rolofylline, un antagoniste des récepteurs A1 de l'adénosine, qui lève la vasoconstriction des artérolles afférentes glomérulaires, augmentant le débit de filtration glomérulaire, et exerce un effet diurétique en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal, a échoué dans l'étude PROTECT à démontrer un bénéfice sur les symptômes ainsi que sur l'amélioration de la fonction rénale ou sur la mortalité.
- Le néséritide, peptide natriurétique recombinant humain, diurétique et vasodilatateur qui améliore de façon modeste la dyspnée sans altérer la fonction rénale, n'a pas diminué le taux

d'hospitalisations ou de décès à 30 jours dans l'essai ASCEND-HF.

- Le cinaciguat, activateur de la guanylate cyclase soluble, vasodilatateur artériel et veineux, diminue les pressions capillaires mais sans améliorer le débit cardiaque ou les symptômes (dyspnée) au cours du programme COMPOSE, tout en majorant le risque d'hypotension.

- Le lévosimendan, à la fois inotrope positif, en améliorant la sensibilité calcique des myofilaments, et vasodilatateur, via l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants au niveau des fibres musculaires lisses, n'a pas diminué la mortalité dans l'étude SURVIVE comparativement à la dobutamine.

Deux autres inotropes positifs qui se sont révélés efficaces au plan hémodynamique demeurent à l'essai :

- L'istaroxime, un inhibiteur de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ et un activateur de la Ca^{++} ATPase de type 2a du réticulum sarcoplasmique (SERCA2a), qui est inotrope mais également lusinotrope positif, réduisant les pressions capillaires pulmonaires et augmentant le débit cardiaque et la pression artérielle systolique systémique, tout en diminuant la fréquence cardiaque au cours de l'essai HORIZON-HF.

- L'omécamtiv mécarbilo, un activateur de la myosine, inotrope positif n'augmentant pas la concentration en Ca^{++} intramyocytaire, qui majore le débit cardiaque tout en diminuant la fréquence cardiaque, qui semble se révéler efficace et bien toléré au cours du programme ATOMIC-AHF.

Mais c'est la **relaxine**, un peptide vasoactif naturel, sécrété de manière physiologique au cours de la grossesse, ayant des effets hémodynamiques bénéfiques sur la croissance fœtale, vasodilatateur via le NO, le GMP cyclique et la régulation du récepteur endothélial à l'endo-

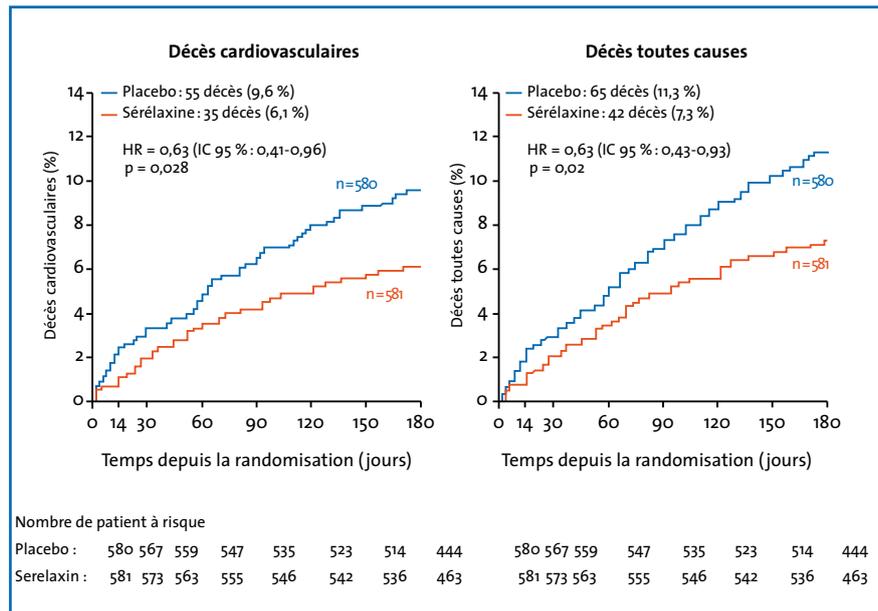


FIG. 4 : Résultats de l'étude RELAX-AHF sur le critère exploratoire : décès cardiovasculaires et décès toutes causes à J180.

théline, qui se révèle le plus prometteur. L'étude pilote **RELAX-AHF**, présentée à l'AHA en 2012, a en effet démontré son efficacité sur l'amélioration de la dyspnée, mais a surtout retrouvé une diminution de la mortalité [6].

L'objectif de cette étude randomisée, en double aveugle, était de tester les effets de la sérélaixine, peptide recombinant humain de la relaxine, à la dose de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ par voie intraveineuse versus placebo en sus du traitement classique de l'insuffisance cardiaque aiguë, sur l'amélioration de la dyspnée à 24 heures et 5 jours (critère primaire), la mortalité cardiovasculaire ou le taux de réhospitalisation et la survie extrahospitalière à 60 (critères secondaires) et 180 jours (critères exploratoires). Chez 1 160 patients traités par diurétiques de l'anse à une posologie de furosémide ≥ 40 mg/j, présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, dont la pression artérielle systolique était ≥ 125 mmHg, la sérélaixine a amélioré significativement la dyspnée à J5, sans différences pour les critères secondaires à J60. La posologie totale de

furosémide intraveineuse utilisée durant les 5 premiers jours a été inférieure dans le groupe sérélaixine par rapport au groupe placebo, avec une amélioration du pronostic rénal. Surtout, le traitement par sérélaixine a été associé à une réduction significative des décès à 180 jours (9,5 % vs 6 % ; RR : 0,63, IC 95 % : 0,42-0,93 ; $p = 0,019$) (**fig. 4**). La tolérance de la sérélaixine a été voisine de celle du traitement classique. Il reste à confirmer, par une étude ayant pour objectif principal la diminution de la morbi-mortalité, ce bénéfice, ainsi que la tolérance du produit chez des patients dont le niveau tensionnel serait moins élevé. Ces étapes franchies, la sérélaixine présenterait alors une alternative séduisante aux dérivés nitrés dont l'effet sur la mortalité n'a jamais été testé dans l'insuffisance cardiaque aiguë, mais qui diminuent par voie intraveineuse la nécessité du recours à une ventilation assistée lors des OAP cardiogéniques avec pression artérielle systolique ≥ 110 mmHg.

Quant à l'utilisation précoce de l'ultrafiltration, elle ne s'est pas révé-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Insuffisance cardiaque

lée efficace pour prévenir l'apparition d'un syndrome cardio-rénal dans l'étude CARRESS-HF [7]. En effet, chez 188 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë avec persistance de signes congestifs, compliquée d'insuffisance rénale (créatininémie > 0,3 g/L), l'ultrafiltration s'est révélée inférieure au traitement pharmacologique sur le devenir de la fonction rénale et similaire sur la perte de poids. Surtout, l'utilisation de l'ultrafiltration a été associée à un taux d'événements cardiovasculaires et de décès significativement supérieur à 2 mois à ceux observés sous traitement classique qui consistait à ajuster la posologie de diurétique pendant les premières 48 heures pour maintenir une diurèse de 3 à 5 L/j et, en cas d'échec à leur associer, après 48 heures, des amines vasopressives si la pression artérielle systolique était < 110 mmHg et la fraction d'éjection < 40 %.

Les résultats de ces deux études suggèrent que plus la déplétion sodée générée par le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë (ultrafiltration dans CARRESS-HF, plus forte posologie de furosémide dans le groupe placebo de RELAX-AHF) est importante, moins bon

est le pronostic rénal et in fine, peut-être du fait d'une moindre utilisation alors des bloqueurs des systèmes neuro-hormonaux, moins bon est le pronostic cardiovasculaire.

Ainsi, l'année 2012 a vu naître l'espoir d'améliorer enfin le traitement de l'insuffisance cardiaque diastolique et de l'insuffisance cardiaque aiguë, deux syndromes complexes très souvent associés, à l'origine de fréquentes et coûteuses hospitalisations.

Bibliographie

1. GALINIER M, BOUVET B, ROCCHI M *et al.* What is the burden of hospitalizations for Heart Failure in France in 2010 (P982). ESC Congress, 2012, 25-29 august, Munich (Germany).
2. BORER JS, BOHM M, FORD I *et al.* on behalf of the SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2813-2820.
3. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787-1847.
4. EDELMANN F, WACHTER W, SCHMIDT A *et al.* for the Aldo-DHF Investigators. Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure. The Aldo-DHF Trial. Registered at www.controlled-trials.com: ISCRTN94726526; Eudra-CT no. 2006-002605-31. ESC Congress 2012, Aug 26, Hot Line I, Press Conference.
5. SOLOMON SD, ZILE M, PIESKE B *et al.* for the Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012; 380: 1387-1395.
6. TEERLINK JR, COTTER G, DAVISON BA *et al.* for the RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013; 381: 29-39.
7. BART BA, GOLDSMITH SR, LEE KL *et al.* Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2296-2304.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.