



A. COHEN-SOLAL  
Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

## Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?

L'année 2008 a été assez riche en ce qui concerne les nouveautés sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque. Malheureusement, comme en 2007, les progrès ont été relativement minces et de ce fait la prise en charge diagnostique ou thérapeutique n'a pas beaucoup changé.

### DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Indiscutablement, l'événement majeur a été la publication des **nouvelles Recommandations sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque par la Société Européenne de Cardiologie (ESC)** [1] à l'été 2008. Les dernières recommandations dataient de 2005. Cette fois-ci, les recommandations ont été élaborées pour toutes les formes d'insuffisance cardiaque, aiguë comme chronique, et ces recommandations ont été acceptées également par la Société Européenne de Réanimation.

Les aspects principaux nouveaux sont les suivants.

>>> L'ESC propose **une nouvelle classification** dans l'insuffisance cardiaque fondée sur la nature de la présentation clinique : une distinction est faite, pour la première fois, entre l'insuffisance cardiaque *de novo*, l'insuffisance cardiaque *transitoire* et l'insuffisance cardiaque *chronique*. La distinction entre l'insuffisance cardiaque diastolique et systolique est considérée comme quelque peu arbitraire et la valeur seuil de FEVG n'est pas clairement définie, aux alentours de 45-50 %.

>>> **Sur le plan diagnostique**, l'échocardiographie-Doppler est maintenant indispensable à un diagnostic au moins initial d'insuffisance cardiaque. Les dosages des peptides natriurétiques ont une place importante essentiellement dans le diagnostic aux urgences avec, toutefois, un peu plus de réserves en ce qui concerne l'évaluation pronostique et surtout le suivi thérapeutique.

>>> **Sur le plan thérapeutique**, l'accent est mis pour la première fois sur l'importance des mesures générales non médicamenteuses comme l'hygiène de vie, l'éducation thérapeutique, le suivi ambulatoire, le rôle des infirmières et l'activité physique régulière. Les interférences entre un traitement optimal et les comorbidités fréquentes chez ces patients – auxquelles on peut rattacher l'âge très souvent élevé – sont enfin soulignées.

>>> **Sur le plan médicamenteux**, le traitement de base reste l'association IEC, bêtabloquants et diurétiques, avec selon le cas, chez des patients restant symptomatiques, un ARA2 ou de la spironolactone (*fig. 1*). La place des thérapeutiques non médicamenteuses comme la resynchronisation ou le défibrillateur est également précisée afin d'homogénéiser les recommandations entre les différents groupes de travail de la Société Européenne de Cardiologie. Ces recommandations se concluent par l'énumération de questions encore non résolues.

### LES GRANDS ESSAIS CLINIQUES

>>> Sur le plan du diagnostic, on peut citer l'étude **TIME-CHF** [2] qui a remis les choses au point en ce qui concerne la valeur du BNP pour **le suivi des thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque en ville**. Dans ce travail, les patients avec FEVG basse ont été suivis, comme dans l'étude STARS, en fonction de leur taux de BNP plasmatique pour titrer la thérapeutique. L'étude est globalement négative, notamment chez

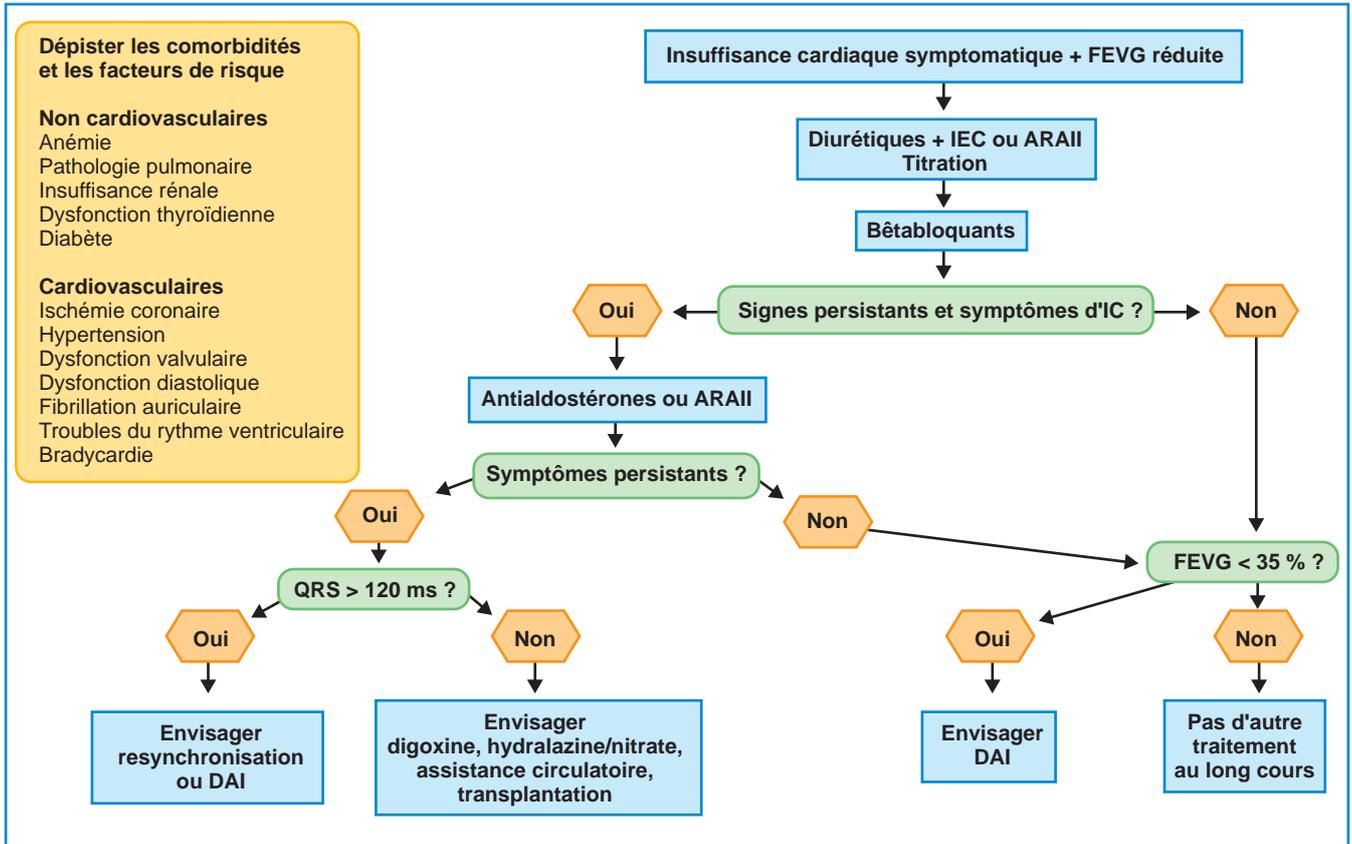


Fig. 1: Schéma décisionnel dans l'insuffisance cardiaque selon les recommandations 2008 de l'ESC.

les sujets de plus de 75 ans. Chez les sujets de moins de 75 ans, on retrouve une tendance positive qui avait été observée dans l'étude STARS. Chez les sujets âgés, TIME-CHF montre donc qu'il faut être vigilant si l'on veut aveuglément suivre et traiter les patients en fonction de leur taux de BNP, probablement du fait des intolérances médicamenteuses associées à une réduction trop importante du BNP.

>>> Sur le plan du traitement, l'étude **I-PRESERVE** [3] a été probablement la plus attendue de l'année 2008, car c'était celle réalisée sur la plus large échelle en ce qui concerne **l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée**. Plus de 4000 patients en insuffisance cardiaque "chronique" avec une FEVG supérieure à 45 % ont reçu soit de l'irbésartan, soit un placebo. Il n'a malheureusement été observé aucune différence de survie entre les deux groupes thérapeutiques (fig. 2). Il n'y a pas eu non plus de tendance à un effet positif dans les sous-groupes de patients à FEVG un peu plus basse ou initialement hypertendus. L'explication de ces résultats décevants n'est pas entièrement claire. Il peut s'agir de la difficulté d'observer un effet bénéfique dans une population témoin très bien traitée dont une large proportion recevait en effet déjà des

bêtabloquants, des IEC ou des antialdostérones. Il pourrait également s'agir d'erreurs conceptuelles: l'insuffisance cardiaque à FE préservée est essentiellement une insuffisance cardiaque paroxystique touchant le sujet âgé et donc pas chronique; bon nombre de patients inclus avaient un surpoids ou un BNP subnormal, posant la question de l'origine réelle des symptômes classes III et IV de ces patients.

>>> On peut à l'opposé citer, même s'il ne s'agit pas réellement d'insuffisance cardiaque, l'étude **HYVET** [4] dont les résultats ont été démonstratifs. Il s'agissait d'évaluer les effets d'un traitement antihypertensif par l'association perindopril-indapamide *versus* placebo chez des sujets hypertendus âgés de plus de 80 ans. L'étude a été arrêtée avant son terme du fait de la supériorité manifeste du bras traité par l'association IEC-diurétiques. Fait important: l'association perindopril-indapamide a réduit de 64 % la survenue d'insuffisance cardiaque dans cette population. Bien qu'il ne s'agisse pas réellement de traitement de l'insuffisance cardiaque à FE préservée, on ne peut s'empêcher de penser qu'une grande partie de ces patients hypertendus âgés avaient une dysfonction ventriculaire gauche diastolique "latente". Cette étude

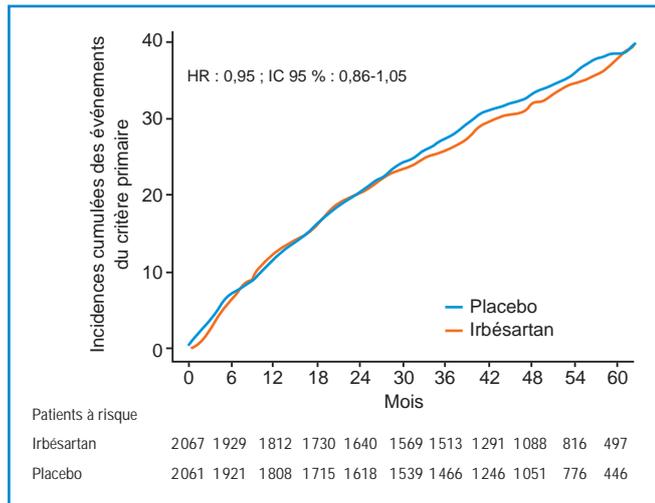


Fig. 2 : Résultats de l'essai I-PRESERVE dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée.

montre bien qu'un des meilleurs traitements pour prévenir les poussées d'insuffisance cardiaque à FE préservée chez ces patients est le contrôle optimal de la pression artérielle tel que celui procuré par cette association dans cette étude.

>>> Deux autres grandes études de prévention ont été également rapportées : l'étude **ONTARGET** [5] comparant le telmisartan, le ramipril et l'association des deux médicaments et l'étude **TRANSCEND** [6] comparant le telmisartan, le ramipril et un placebo. Les résultats de l'étude ont été relativement décevants : non pas tant la comparaison telmisartan vs ramipril qui montre globalement une équivalence des deux thérapeutiques, mais plutôt les résultats de l'étude TRANSCEND dans laquelle le telmisartan n'arrive pas à se montrer plus efficace que le placebo pour prévenir les poussées d'insuffisance cardiaque au cours du suivi. Il est probable que là encore le bon traitement dans le groupe placebo ait limité les effets potentiels attendus de l'ARA2.

>>> **Deux autres études ont enfin définitivement sonné le glas de la place supposée large des statines dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique**, quelle qu'en soit l'étiologie. On connaissait les résultats remarquables des statines dans la maladie coronaire et de nombreuses études réalisées chez l'animal ou évaluant des critères intermédiaires chez l'Homme avaient laissé suggérer des effets potentiellement très bénéfiques des statines dans l'insuffisance cardiaque, même non ischémique. Deux études réalisées avec la rosuvastatine, l'étude **GISSI-HF** [7] après l'étude **CORONA** à la fin de l'année 2007, n'ont trouvé absolument aucune efficacité de la statine sur le pronostic de la maladie, que l'insuffisance

cardiaque soit d'origine ischémique ou non ischémique. L'explication essentielle a été que le nombre d'événements ischémiques dans cette population était relativement faible et que la quasi-totalité des événements était en rapport avec une insuffisance cardiaque. On peut toutefois noter que dans **CORONA**, le sous-groupe de patients avec le BNP le moins élevé à l'entrée dans l'étude, c'est-à-dire celui qui probablement était le moins sévère sur le plan de l'insuffisance cardiaque et avait le plus de chances de développer par la suite plus d'événements coronariens que d'insuffisance cardiaque, tirait un certain bénéfice du traitement par la statine. Les statines restent donc indiquées dans la maladie coronaire, mais elles n'ont pas d'indication dans l'insuffisance cardiaque non ischémique. La question reste toutefois posée de leur utilité dans l'insuffisance cardiaque ischémique lorsque celle-ci est bien avancée. Notons que dans **GISSI-HF**, on note un effet modéré à long terme de l'administration d'oméga 3 [8].

>>> Bien que non publié, un autre grand événement de l'année 2008 a été la présentation des résultats de l'étude **HF-ACTION** à l'AHA 2008. HF-ACTION était une étude sponsorisée par le NIH américain qui évaluait les effets d'un programme d'activité physique à domicile dans une population de près de 2 500 patients insuffisants cardiaques chroniques par dysfonction systolique, comparés à une prise en charge classique. Il n'y a pas eu de bénéfice significatif dans le groupe actif de la prise en charge par l'activité physique. On notait toutefois, après ajustement sur des covariables prédéfinies, un effet significatif sur le critère de **CHARM**, c'est-à-dire l'association mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque : réduction de 15 %,  $p < 0,05$  (fig. 3). Plusieurs explications ont été avancées : une population en surpoids majeur ; un traitement de base abso-

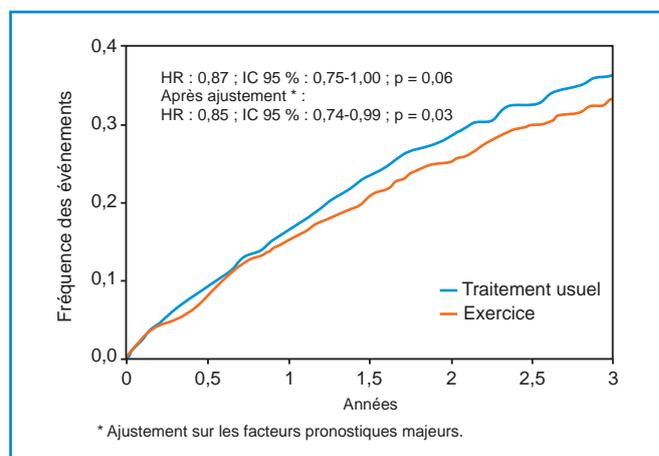


Fig. 3 : Résultats de l'étude HF-ACTION sur le critère combiné mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque (résultats présentés à l'AHA 08).

lument remarquable dans le groupe témoin avec la quasi-totalité des patients recevant des IEC, des bêtabloquants et dans plus de la moitié des cas des antialdostérones ; plus de 40 % d'entre eux avaient déjà un défibrillateur ou un stimulateur triple chambre. Les patients du groupe témoin recevaient également régulièrement des appels téléphoniques de la part d'infirmières pour s'assurer de leur état en plus d'une éducation thérapeutique à la sortie de l'hospitalisation. En fait, l'explication essentielle, si l'on croit à l'effet bénéfique de l'activité physique, est en rapport avec la mauvaise observance de l'activité physique à domicile sur un suivi prolongé de 2 ans et demi avec une adhésion globale qui ne dépasse pas 50 %, ce qui s'est traduit également par un effet très modeste sur les paramètres d'exercice. On attend les résultats de l'étude en analyse perprotocole.

>>> L'étude **BEAUTIFUL** [9] a amené des résultats surprenants et peu attendus, il faut le reconnaître. **BEAUTIFUL** évaluait le concept que la réduction pure de la fréquence cardiaque par l'ivabradine comparée à un placebo pouvait améliorer le pronostic des insuffisants cardiaques d'origine ischémique. C'est dans le groupe de patients ayant une fréquence de base supérieure à 70/mn que l'on observait un effet bénéfique sur les événements coronaires, en particulier les rechutes d'infarctus du myocarde. Mais, même dans ce sous-groupe, aucun effet bénéfique n'a été observé dans le suivi sur la survenue d'une insuffisance cardiaque. Cette étude repose la place de l'utilisation des agents bradycardisants non bêtabloquants dans le traitement de la maladie. On attend d'ici 2 ans les résultats de l'étude **SHIFT** qui évalue l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque ischémique et non ischémique avec FEVG < 35 % pour avoir les idées plus claires.

>>> Sur le plan des thérapeutiques non médicamenteuses, l'événement le plus marquant a été probablement l'étude **REVERSE** [10] qui évaluait les effets de la resynchronisation chez des patients présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec asynchronisme électrique, mais peu ou pas symptomatiques en classe IC ou II de la NYHA. L'étude s'est révélée négative sur le critère principal composite, mais il y avait un effet bénéfique indiscutable sur les données géométriques de remodelage ventriculaire gauche et il semble qu'avec un recul plus prolongé, du moins dans la cohorte européenne, on tende à observer un effet bénéfique sur le pronostic.

### DES ESSAIS A PLUS FAIBLE ECHELLE

Quelques mots enfin sur d'autres essais thérapeutiques à plus faible échelle dans le domaine de l'insuffisance cardiaque.

>>> L'étude **FUSION 2** a rassuré sur les effets rénaux du nesiritide (BNP IV) *versus* placebo dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Des données récentes, à moyen terme, sur l'istaroxime, un nouvel inotrope positif dans l'étude **HORIZON** [11], suggèrent une action bénéfique à moyen terme de ce composé.

>>> Des effets intéressants d'une thérapeutique originale, l'immuno-modulation, ont été rapportés dans l'étude **ACCLAIM** [12].

>>> Des données rassurantes sur un nouvel antiarythmique censé remplacer l'amiodarone, la dronédarone figurent dans l'étude **ATHENA** [13]. Alors que dans une étude antérieure (**ANDROMEDA**), la dronédarone semblait aggraver l'insuffisance cardiaque chez des patients en insuffisance cardiaque symptomatique, l'étude **ATHENA** est plutôt rassurante, laissant entrevoir une place de cet antiarythmique pour la prévention de la FA, même en cas d'insuffisance cardiaque.

>>> Enfin, l'étude **AF-CHF** [14] a confirmé les données antérieures suggérant que, dans la très grande majorité des cas, la stratégie de régularisation systématique du rythme en cas de FA chez un patient insuffisant cardiaque n'est pas plus efficace que celle fondée sur le simple ralentissement du rythme ventriculaire.

### CONCLUSION

Baucoup d'études, mais peu d'avancées. Pas mal de déceptions (I-PRESERVE, **BEAUTIFUL**, **GISSI**, **HF-ACTION**...). Moralité : il est temps maintenant de penser vraiment à prévenir plus qu'à guérir l'insuffisance cardiaque systolique comme diastolique : traitement parfait du diabète et de l'HTA en plus du traitement de la maladie coronaire, activité physique, resynchronisation plus large en cas de BBG... □

### BIBLIOGRAPHIE

1. DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-442.

2. PFISTERER M, BUSER P, RICKLI H *et al.* BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*, 2009; 301: 383-92.

3. MASSIE BM, CARSON PE, McMURRAY JJ *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 2456-67.
4. BECKETT NS, PETERS R, FLETCHER AE *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1 887-98.
5. YUSUF S, TEO KK, POGUE J *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1 547-59.
6. YUSUF S, TEO K, ANDERSON C *et al.* Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 1 174-83.
7. GISSI HFI, TAVAZZI L, MAGGIONI AP *et al.* Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 1 231-9.
8. TAVAZZI L, MAGGIONI AP, MARCHIOLI R *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 1 223-30.
9. FOX K, FORD I, STEG PG, TENDERA M, FERRARI R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 807-16.
10. LINDE C, ABRAHAM WT, GOLD MR, ST JOHN SUTTON M, GHIO S, DAUBERT C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 52 : 1 834-43.
11. GHEORGHIAD E M, BLAIR JE, FILIPPATOS GS *et al.* Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 51 : 2 276-85.
12. TORRE-AMIONE G, ANKER SD, BOURGE RC *et al.* Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 2008 ; 371 : 228-36.
13. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJ, VAN EICKELS M *et al.* Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 360 : 668-78.
14. ROY D, TALAJIC M, NATTEL S *et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2 667-77.

---

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