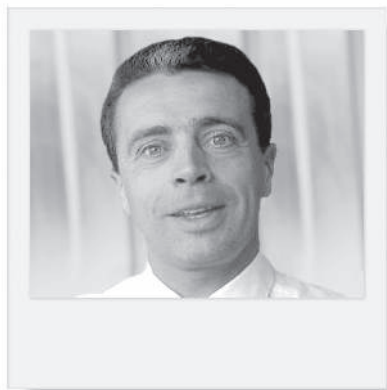


# Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?



→ M. GALINIER  
CHU Rangueil, TOULOUSE.

**A**près une décennie d'échec des nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque, qui avait fait craindre que nous ayons atteint nos limites dans le traitement de cette maladie dont le pronostic demeure sévère, la décennie 2010 a fait renaître l'espérance grâce à deux études positives, SHIFT avec l'ivabradine et EMPHASIS-HF avec l'éplérénone, dont les résultats complémentaires présentés en 2011 viennent éclairer les mécanismes d'action et les indications. Ces nouveaux résultats devraient aboutir à la publication dès cette année de nouvelles recommandations pour le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique.

## Etude ancillaire échocardiographique de l'essai SHIFT

Présentée à l'ESC en août dernier, cette étude a inclus 411 patients porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique

(FE  $\leq$  35 %), en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque  $\geq$  70 batt/min malgré un traitement médical optimal [1]. Une échocardiographie transthoracique a été pratiquée avant l'inclusion, puis après 8 mois de traitement par ivabradine (7,5 mg x 2/j) ou placebo. Les deux groupes étaient tout à fait comparables, 92 % des patients étaient traités par bêtabloquants. Le volume téléstolique indexé, critère primaire de cette étude ancillaire, a diminué de 5,8 mL/m<sup>2</sup> (p = 0,002) de plus sous ivabradine que sous placebo (une diminution supérieure à 15 % étant retrouvée chez 38 % des patients sous ivabradine et chez 25 % de ceux sous placebo) et le volume télédiastolique indexé de 5,5 mL/m<sup>2</sup> (p = 0,0019). La fraction d'éjection VG s'est élevée de 2,7 % (p = 0,003) de plus sous ivabradine que sous placebo, une augmentation relative  $\geq$  5 % étant retrouvée chez 36 % des patients sous ivabradine et chez 23 % sous placebo.

Voici un an, les résultats de l'essai SHIFT avaient démontré un effet favorable du ralentissement de la fréquence cardiaque induit par l'ivabradine sur la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, critère primaire de l'étude qui était réduit de 18 %. Cette amélioration était essentiellement due à la diminution des événements liés à la défaillance de la pompe cardiaque, décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, alors que l'ivabradine n'avait pas d'effet sur la mortalité totale, probablement du fait d'un manque de puissance, ni sur la mort subite.

Les effets antiremodelage démontrés par l'étude ancillaire échocardiographique viennent expliquer cette action préférentielle

sur les événements liés à l'altération de la fonction pompe cardiaque. La diminution des volumes ventriculaires gauches, télédiastoliques et télésystoliques, associée à une augmentation de la fraction d'éjection, qui peut paraître modeste mais est du même ordre que celle observée avec d'autres thérapeutiques, témoigne en effet d'une amélioration de la fonction ventriculaire gauche. Cet effet de remodelage inverse fait rentrer l'ivabradine dans le club restreint des médicaments associant une amélioration de la fonction pompe et une diminution de la morbidité. De plus, une nouvelle analyse des données de l'étude SHIFT montre que, chez les patients dont la fréquence cardiaque à l'inclusion était supérieure à 75 bpm, l'ivabradine diminue de manière significative la mortalité totale et cardiovasculaire. Ainsi, l'ivabradine est aujourd'hui indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

## Résultats complémentaires de l'étude EMPHASIS-HF

Ces résultats, rapportés également à l'ESC 2011 [2], portent sur le traitement par éplérénone de sous-groupes de patients fragiles, à plus haut risque d'hyperkaliémie, sujets âgés de plus de 75 ans, diabétiques, insuffisants rénaux, et sur les résultats du suivi en double aveugle pendant près de 10 mois supplémentaires

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

après l'arrêt prématuré de l'étude du fait d'un bénéfice sur la mortalité. Rappelons que l'étude EMPHASIS-HF a évalué des patients en classe NYHA 2 présentant une fraction d'éjection  $\leq 30\%$ , ou  $35\%$  si le complexe QRS était  $\geq 130$  ms, traités par IEC et/ou ARA2 et bêtabloquants aux doses optimales, avec un débit de filtration glomérulaire  $> 30$  mL/min et une kaliémie  $< 5$  mmol/L, et ayant été admis pour un motif cardiovasculaire dans les 6 mois précédant la randomisation ou dont le BNP était  $> 250$  pg/mL. Les patients inclus ont été randomisés pour recevoir un traitement par éplérénone 25, puis 50 mg/j ou un placebo. Le suivi moyen a été de 21 mois.

Alors que le critère primaire (décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque) était réduit de  $37\%$  par l'éplérénone dans l'ensemble de la population, cette réduction est de  $34\%$  ( $p = 0,0044$ ) pour les plus de 75 ans, de  $44\%$  ( $p < 0,0001$ ) pour les diabétiques, de  $38\%$  ( $p < 0,0001$ ) pour les insuffisants rénaux modérés (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 mL/min), et cela sans effets secondaires graves, en particulier sans surcroît d'hyperkaliémie sévère. Des résultats identiques sont constatés dans les sous-groupes de patients présentant une FE  $< 30\%$  et ceux dont la PAS à l'inclusion était  $< 123$  mmHg. Quant au bénéfice observé après les 10 mois de suivi supplémentaires, il est de même ordre que celui retrouvé initialement.

Cette analyse complémentaire rassure sur la sécurité d'emploi de l'éplérénone chez les patients à risque, à condition de maintenir une surveillance biologique aussi étroite dans la vraie vie que celle réalisée au cours de l'étude qui comprenait un dosage de la kaliémie et de la créatininémie avant, une semaine et un mois après la mise sous éplérénone ou l'implémentation des doses. Chez ces patients, une surveillance biologique apparaît nécessaire tous les 3 mois, ainsi que si survient une situation à risque d'hypo-

volémie et donc d'insuffisance rénale fonctionnelle pouvant élever la kaliémie, comme par exemple un problème digestif (vomissements ou diarrhées), une fièvre, un épisode de canicule...

De plus, le maintien du bénéfice de l'éplérénone, après un suivi prolongé de 10 mois supplémentaires, permet de lever une des réserves de l'étude EMPHASIS-HF, dont l'arrêt prématuré aurait pu se faire au maximum de l'amplitude du bénéfice, alors que la différence observée sur une étude poussée jusqu'à son terme aurait pu être moindre. Ainsi, à côté des IEC (ou des ARA2 en cas d'intolérance de ces derniers) et des bêtabloquants, les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone constituent le troisième traitement neuro-hormonal nécessaire à la prise en charge des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique, d'autant plus qu'une autre étude ancillaire d'EMPHASIS a démontré un effet bénéfique de l'éplérénone dans la prévention de la fibrillation atriale dont l'incidence était réduite de  $42\%$  par rapport au groupe placebo ( $p = 0,034$ ).

Rappelons que dans les suites de ces résultats, une AMM a été accordée le 24 avril 2012 à Inspra (éplérénone) dans l'insuffisance cardiaque de stade NYHA II et FEVG  $\leq 30\%$  en complément des traitements standards.

### Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP)

A la différence de celui de l'insuffisance cardiaque systolique, le traitement de l'ICFEP continue à marquer le pas [3]. Ainsi, si l'insuffisance cardiaque systolique chronique est devenue une maladie neuro-hormonale expliquant le bénéfice des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système nerveux sympathique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angio-

tensine 2 sont restés en échec au cours de l'ICFEP, soulignant que ce syndrome clinique factuel n'est peut-être qu'une maladie imaginaire, regroupant des entités physiologiques très différentes, réclamant chacune une thérapeutique étiologique spécifique pour s'y opposer.

Ainsi, une vasodilatation aiguë par injection de nitroprussiate de soude diminue de manière similaire les pressions de remplissage ventriculaire gauche, dont l'élévation constitue le dénominateur commun de toute insuffisance cardiaque, dans les deux formes, systolique et diastolique, mais élève le volume d'éjection systolique de manière beaucoup plus importante dans l'insuffisance cardiaque systolique que dans l'ICFEP malgré une baisse supérieure de la pression artérielle dans cette dernière, confirmant une sensibilité marquée aux conditions de précharge dans l'ICFEP [4].

Il faut donc maintenant démanteler ce que nous avons trop facilement uni. L'ICFEP recouvre, en effet, non seulement des maladies très différentes comme la cardiopathie hypertensive, la maladie coronarienne, les cardiomyopathies du diabète et de l'obésité, les cardiomyopathies restrictives, mais également des processus physiopathologiques très variables. De plus, la dysfonction diastolique que nous pensions le dénominateur commun de ce syndrome, même si de multiples facteurs pouvaient en être à l'origine (hypertrophie des cardiomyocytes, fibrose interstitielle, dépôt des produits finaux de la glycation chez les diabétiques, ischémie myocardique), n'est mise en évidence que chez environ  $60\%$  des patients ( $67\%$  dans CHARM,  $53\%$  dans I-Preserve,  $65\%$  dans le registre Olmsted County).

Enfin, les nouvelles techniques d'échocardiographie nous ont révélé que si la fonction systolique circonférentielle restait normale chez ces patients, rendant compte de l'absence d'altération de la

fraction d'éjection, la fonction systolique longitudinale était précocement atteinte, notamment au cours de l'HTA. La fibrose interstitielle, en désorganisant l'agencement des lames des cardiomyocytes, pourrait en être à l'origine. Une incompetence chronotrope, un remodelage et une dysfonction auriculaire gauche, une augmentation de la rigidité artérielle proximale conduisant à un déséquilibre du couple ventriculo-artériel peuvent également être en cause. Il est donc temps de démembrer ce syndrome d'IC-FEP qui, s'il a permis des progrès épidémiologiques et des études pronostiques, est trop vague, regroupant une population très hétérogène de patients, reposant sur de trop nombreuses étiologies et processus physiopathologiques pour répondre à des traitements univoques. Les cardiopathies hypertensives, diabétiques, de l'obèse, les cardiomyopathies restrictives, la maladie coronarienne sont autant de pathologies distinctes, à l'origine de poussées d'insuffisance cardiaque aiguë sans altération de la fraction d'éjection, pour lesquelles il faut maintenant proposer, grâce à de nouveaux essais thérapeutiques dédiés, des prises en charges spécifiques.

## Télesurveillance

À côté de ces progrès nosologiques et thérapeutiques, la télesurveillance pourrait optimiser le suivi des patients insuffisants cardiaques, notamment éducatif, à condition de ne pas être une réponse purement technique et déshumanisée mais de constituer un complément aux soins cliniques traditionnels sans se substituer à eux et de s'intégrer aux structures de soins existantes. Elle pourrait ainsi constituer une des réponses les plus adaptées aux nombreux défis que pose l'insuffisance cardiaque, notamment au risque de réhospitalisation après une première décompensation qui est associée à un pronostic péjoratif. En effet, au cours du récent essai DOSE, le taux d'événements à 60 jours après une

hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë est de 42 % (décès, réhospitalisation, visite aux urgences) alors que les patients étaient initialement hospitalisés dans des services spécialisés (5). Le télésuivi, qui permet de surveiller le statut clinique d'un patient à distance, peut prendre des formes diverses : la plus simple consistant à des appels téléphoniques réguliers, la plus complexe à la surveillance d'un grand nombre de variables physiologiques à l'aide d'appareils embarqués chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque, et la plus réaliste basée sur des systèmes autonomes de suivi à distance qui transmettent l'information du domicile du patient à un centre de service pour qu'elles soient évaluées par un professionnel de santé. Cette télésurveillance ne se conçoit pas isolément, mais doit être intégrée à une prise en charge globale, pluridisciplinaire, coordonnée, incluant une éducation thérapeutique des patients insuffisants cardiaques.

Le recueil actif ou passif et la transmission journalière des constantes vitales, tension artérielle, fréquence cardiaque, poids, et des symptômes, ainsi que la mesure de l'activité quotidienne par un actimètre, permettent une détection des premiers signes de détérioration clinique, conduisant à une intervention précoce du clinicien, évitant ainsi une hospitalisation. En effet, il a été démontré que les premiers symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque surviennent 8 à 12 jours avant l'hospitalisation et la mesure de l'impédance thoracique chez des patients appareillés retrouve une diminution de ce paramètre, qui est inversement corrélé aux pressions capillaires pulmonaires, en moyenne 18 jours avant l'hospitalisation.

Les différentes données recueillies au domicile sont transmises soit par un simple appel téléphonique, soit sous forme de codes par le réseau téléphonique ou par une connexion internet, à un centre de service auquel ont accès les

professionnels de santé qui surveillent l'état du patient, permettant de s'affranchir des barrières géographiques et ainsi d'être accessibles à la plupart des patients. Les données et les tendances indiquées sont comparées à des paramètres préétablis individuellement pour chaque patient et une alerte est donnée si les informations se situent hors de ces limites. Le professionnel de santé peut alors réagir, en général en téléphonant au patient pour s'assurer de la réalité de la situation clinique, en lui posant des questions supplémentaires, et optimiser si nécessaire sa prise en charge nutritionnelle, physique ou médicamenteuse, le plus souvent en modifiant les doses de diurétiques. Si besoin, il lui recommandera une consultation rapide auprès de ses médecins référents, généraliste et/ou cardiologue, ou en cas d'urgence organisera une hospitalisation, en lien avec le SAMU si son état l'impose.

Les plus récentes données de la littérature sur ce sujet retrouvent cependant des résultats contradictoires. La dernière méta-analyse Cochrane [6] portant sur 25 études, 11 évaluant la télésurveillance (2 710 patients), 16 un suivi téléphonique structuré (5 613 patients) et 2 ces deux types d'intervention, objective une diminution significative de 34 % de la mortalité grâce à la télésurveillance alors que la diminution de 12 % observée avec la surveillance téléphonique n'atteint pas le degré de significativité. En revanche, elle retrouve une diminution significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous l'effet de ces deux types d'intervention, respectivement de 31 % et 33 %. Dans la plupart des études, ces deux techniques sont bien acceptées par les patients et réduisent les coûts de santé. Depuis lors, a été publiée la plus importante étude (Tele-HF) portant sur la télésurveillance qui retrouve des résultats neutres [7]. Dans ce travail ayant inclus 1 653 patients récemment hospitalisés pour insuffisance cardiaque, la télésurveillance journalière des symptômes et

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

du poids n'a pas modifié, en comparaison aux soins usuels, le critère primaire associant décès et réhospitalisation à 6 mois (quelle qu'en soit la cause) qui est survenu respectivement chez 52,3 et 51,5 % des patients ou les réhospitalisations (49,3 % vs 47,4 %).

Cependant, dans cette étude, 14 % des patients assignés à la télésurveillance n'ont jamais utilisé ce système et, en fin de suivi, seulement 55 % des patients l'utilisaient 3 fois par semaine. Ces résultats neutres rappellent ceux de deux études publiées en 2009. Dans l'HHH study ayant inclus 461 patients, la télésurveillance hebdomadaire des constantes vitales (poids, fréquence cardiaque, pression artérielle, symptômes), associée ou non à une surveillance mensuelle de l'ECG par un système Holter, n'a pas démontré, après un suivi de 12 mois, d'effet significatif sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou les décès par rapport aux soins usuels. Dans la Home-HF study, ayant inclus 182 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, la télésurveillance journalière du poids, de la pression artérielle, de la SaO<sub>2</sub> et des symptômes, n'a pas eu d'effet significatif après un suivi de 6 mois sur le nombre ou la durée des hospitalisations par rapport aux soins usuels.

Une analyse de ces expériences négatives permet d'avancer plusieurs explications à ces résultats contradictoires qui pourraient provenir, en dehors d'une sous-utilisation du système par les malades :

- des patients inclus et des centres recruteurs qui ne seraient pas représentatifs des insuffisants cardiaques du monde réel (prépondérance des sujets issus de milieu urbain, catégorie socioprofessionnelle aisée, malades les moins sévères...), avec une prise en charge usuelle optimale des patients du groupe contrôle dont atteste un taux de mortalité annuel particulièrement bas dans ces essais par rapport aux données des cohortes ;

- des paramètres physiologiques faisant l'objet de la télésurveillance, comme le poids ou la SaO<sub>2</sub>, dont les variations au cours du suivi seraient trop tardives pour servir de signal adéquat. En effet, la télésurveillance doit permettre de détecter précocement les signes annonciateurs de décompensation cardiaque avant que le patient ne soit plus accessible à une prise en charge ambulatoire ;

- de l'absence d'inclusion dans les systèmes de télésurveillance de réponse éducative ;

- de l'absence de réponses thérapeutiques préséparées aux alarmes, notamment d'ajustement de la posologie des diurétiques pour restaurer un statut volémique optimal avant que le patient ne devienne réfractaire à une prise en charge ambulatoire ;

- de la surveillance des alarmes par un personnel non spécialisé dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, incapable de générer des réponses optimales ;

- de la limitation de la surveillance aux heures ouvrables ;

- d'une durée trop courte de la télésurveillance, le plus souvent limitée à 6 mois.

Pour sortir de la phase expérimentale, un nouvel essai de télésurveillance s'impose, intégrant les données du décret d'application de la Loi HPST de 2010, apportant une réponse à ces différentes critiques, en incluant des patients non uniquement sélectionnés par des centres experts dans le domaine, en utilisant des outils de suivi les plus performants possible pour détecter précocement les modifications de la volémie mais d'un maniement simple pour en faire bénéficier le plus grand nombre, en incorporant une prise en charge éducative à la télésurveillance, en aboutissant en cas d'alarme à des réponses thérapeutiques rapides et adaptées grâce à l'inclusion dans la chaîne de surveillance de personnel formé à l'insuffisance cardiaque et de l'ensemble des partenaires du monde médical. Ce type d'étude qui devra abor-

der le rapport coût/économies, si elle se révèle positive, pourrait aboutir à la création de systèmes experts qui analyseraient les données automatiquement et proposeraient des décisions thérapeutiques impliquant davantage le patient dans son propre suivi. A terme, le développement de cette nouvelle forme de prise en charge d'une maladie chronique pourrait réduire l'hétérogénéité d'accès aux soins sur le territoire et améliorer le pronostic des patients insuffisants cardiaques. Loin de déshumaniser la relation patient/médecin, cette innovation technologique intégrée à nos pratiques devrait renforcer les liens entre le patient et les différents professionnels de santé, en structurant les organisations de leur prise en charge, tout en favorisant une coordination optimale ville-hôpital et médecin généraliste-cardiologue.

### Utilisation des peptides natriurétiques comme guide thérapeutique

En permettant une appréciation plus fine de la volémie, elle pourrait être associée demain à la télésurveillance grâce à la miniaturisation des moyens de dosage qui pourraient être effectués au domicile du patient, sur un prélèvement sanguin réalisé au bout du doigt, comme la glycémie. L'étude PROTECT [8] apporte une pierre supplémentaire à l'évaluation de l'intérêt de ce suivi biologique, en retrouvant une amélioration du pronostic des patients insuffisants cardiaques surveillés avec le NT-proBNP associée à une optimisation de leur traitement et une régression du remodelage ventriculaire gauche. Bien que ce type de prise en charge ne soit pas encore recommandé, il se dessine que, si un suivi des peptides est réalisé en ambulatoire, leurs concentrations ciblées doivent être basses, inférieures à 100 pg/mL pour le BNP et 1 000 pg/mL pour le NT-proBNP. L'utilisation des biomarqueurs dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque n'est qu'à sa phase initiale et les

techniques d'omiques, permettant des recherches sans a priori de nouveaux candidats, laissent entrevoir l'émergence de nouveaux biomarqueurs particulièrement pertinents [9].

Ainsi, l'insuffisance cardiaque est plus que jamais une spécialité vivante, en perpétuel renouvellement, aux confins de la cardiologie et de nombreuses autres disciplines où les croyances d'hier ne sont pas les vérités de demain !

### Bibliographie

1. TARDIF JC, O'MEARA E, KOMAJDA M *et al*, on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2507-2515.
2. ZANNAD F, McMURRAY JJV, KRUM H *et al*. for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11-21.
3. HOLLAND DJ, KUMBHANI DJ, AHMED SH *et al*. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1676-1686.
4. SCHWARTZENBERG S, REDFIELD M, FROM AM *et al*. Effects of vasodilatation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 442-451.
5. FELKER GM, LEE KL, BULL DA *et al*. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2011; 364: 797-805.
6. INGLIS SC, CLARK RA, McALISTER FA *et al*. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 8: CD007228.
7. CHAUDHRY SI, MATTERA JA, CURTIS JP *et al*. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2301-2309.
8. JANUZZI JL, REHMAN SU, MOHAMMED AA *et al*. Use of AMino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1881-1889.
9. SMIH F, DESMOULIN F, BERRY M *et al*. Blood signature of pre-heart failure: a microarrays study. *PLoS ONE*, 2011; 6: e20414.

Conflits d'intérêts: intervenant pour des réunions ou des conférences, et investigateur dans le cadre d'études pour les laboratoires Servier, Pfizer, Roche Diagnostic.

[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

## Le rétrécissement aortique



Le rétrécissement aortique calcifié est la valvulopathie la plus fréquente en Europe. Les deux étiologies principales sont l'atteinte dégénérative liée à l'âge et la bicuspidie aortique.

L'échographie-doppler cardiaque est, comme dans toutes les valvulopathies, l'examen clé pour évaluer la sévérité du rétrécissement aortique et apprécier son retentissement, notamment sur le ventricule gauche et les pressions pulmonaires.

Dans la rubrique **Formation/Les Cours d'échocardiographie**, nous vous invitons à découvrir la mise en ligne du 6<sup>e</sup> Cours d'échocardiographie cardiaque consacré au Rétrécissement aortique. Ce cours est divisé en deux grandes parties : un cours théorique et trois cas cliniques vous permettant de mettre en pratique les données "théoriques" acquises.

Ce Cours sur le RA vous est proposé par le Dr G. Dufaitre, Service de Cardiologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

**Nous vous rappelons que, pour accéder à l'ensemble de ce cours, vous devez avoir une inscription en Premium qui vous permettra de bénéficier de toutes les fonctionnalités du site. Cette inscription en Premium est totalement gratuite.**