

Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies : quoi de neuf ?

L'année 2010 a été marquée par quelques essais thérapeutiques positifs ayant le potentiel d'influer sur les prochaines recommandations.

Des mises à jour des recommandations ont été également publiées sur l'élargissement des indications de resynchronisation ventriculaire. Enfin, la meilleure façon de suivre les patients (et d'éviter leurs réhospitalisations) continue de faire l'objet de multiples études à défaut de consensus.



→ **D. LOGEART**
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone : un bénéfice élargi à l'insuffisance cardiaque NYHA 2

Les méfaits de l'aldostérone dans l'insuffisance cardiaque (IC) chronique semblent mettre plus de temps à convaincre que ceux de l'angiotensine 2 ou des catécholamines. Les résultats spectaculaires de l'essai RALES avec la spironolactone chez les patients ayant une FEVG altérée et en classe NYHA 3 ou 4, puis ceux d'EPHESUS avec l'éplérénone dans le post-IDM, ont bien sûr été suivis de recommandations, mais les registres montrent un taux de pénétration de cette prescription assez modeste, bien moindre que celles des IEC et des bêta-bloqueurs. La faute au manque d'intérêt commercial de cette molécule et donc au manque de communication ? La faute à un excès de communication sur le risque d'hyperkaliémie ?

En 2010, l'étude EMPHASIS a testé l'éplérénone aux posologies de 25 à 50 mg/j chez 2 737 patients en insuffisance cardiaque chronique NYHA 2 [1]. Il s'agissait quand même de "vrais"

malades ayant une FEVG ≤ 30 %, traités par IEC et bêta-bloqueurs et hospitalisés dans les 6 mois précédents, ou ayant un BNP ou un NT pro-BNP ≥ 250 et 500 pg/mL. Les patients ayant une insuffisance rénale importante (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) et/ou un K⁺ $> 5,0$ mM étaient exclus. L'éplérénone a réduit de 37 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC (HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,54-0,74 ; p $< 0,001$), critère principal, avec une différence apparaissant dès les premiers mois et se majorant jusqu'à la fin de l'observation (stoppée prématurément à 21 mois de suivi moyen). Le risque de décès toute cause était également réduit de 24 %. Un bénéfice était observé sur l'ensemble des critères secondaires ayant un taux d'événements suffisamment important, comme l'hospitalisation toute cause (-24 %) ou pour IC (-42 %). Le bénéfice était remarquablement homogène dans tous les sous-groupes. Le prix à payer a été un excès d'hyperkaliémie (8,0 % vs 3,7 %), mais sans excès d'interruption de protocole en rapport. Alors qu'il s'agissait de faibles doses dont les effets sur la diurèse ou la PA sont souvent considérés comme neutres ou marginaux, une dimi-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

nution de la PA systolique de 2,5 mmHg (0,3 mmHg sous placebo ; $p < 0,001$) a été observée, elle pourrait avoir une part dans le bénéfice observé.

Sous réserve de respecter les précautions d'usage concernant la kaliémie et sa surveillance, la prescription d'antialdostérone devrait donc être élargie à la plupart des insuffisants cardiaques ayant une FEVG altérée.

Étude SHIFT : démonstration du bénéfice à réduire la FC dans l'IC chronique avec fréquence cardiaque élevée

Une forte corrélation existe entre fréquence cardiaque et risque d'événements dans l'IC. De plus, les études avec bêtabloqueurs, à l'image d'une méta-analyse récente, montrent un lien entre le bénéfice du bêtabloqueur et l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque.

L'ivabradine, par blocage sélectif des canaux *If*, offre l'opportunité de tester directement l'effet de la réduction exclusive de la fréquence cardiaque. En 2008, l'étude BEAUTIFUL avait montré, chez des coronariens stables avec FEVG altérée, que l'ivabradine diminuait le risque d'événements coronaires, mais pas le risque d'événements liés à l'IC, provoquant un certain suspense quant au potentiel de cette molécule dans l'IC. Les doutes ont été levés par la publication des résultats de l'étude SHIFT qui démontre le bénéfice à réduire spécifiquement une fréquence cardiaque élevée dans l'IC [2].

L'étude SHIFT a inclus 6558 patients en IC chronique NYHA 2, 3 et 4 ayant une FEVG $\leq 35\%$, en rythme sinusal, sous traitement optimisé et surtout ayant tous une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm (*versus* 60 bpm dans BEAUTIFUL). L'ivabradine, à la posologie de 10 à 15 mg/j en deux prises, a réduit en moyenne la fréquence

de 11 bpm à 1 mois, et de 8 bpm en fin d'étude à 32 mois, la fréquence cible étant de 60 bpm. La tolérance est bonne. La réduction de fréquence cardiaque a permis une réduction de 18 % du risque de décès CV ou d'hospitalisation pour IC (HR : 0,82, IC 95 % : 0,75-0,90 ; $p < 0,0001$), critère principal ; 1 événement serait ainsi évité pour 26 patients traités pendant 1 an. La réduction des décès CV ou toutes causes n'était pas significative. Par contre, le bénéfice était significatif pour le risque de décès lié à l'IC (-26 %) et pour le risque d'hospitalisations lié à l'IC (-26 %). Dans l'analyse en sous-groupes, le bénéfice était marqué en cas de fréquence cardiaque élevée (HR : 0,75 si ≥ 77 bpm, médiane dans l'étude, *versus* HR : 0,93 si FC < 77 bpm ; $p : 0,029$ pour la différence). Dans un second papier [3], les auteurs montrent que le bénéfice est d'autant plus marqué que la fréquence cardiaque atteinte est basse (et proche de 60 bpm).

Nouvelles recommandations et nouveaux résultats de la resynchronisation ventriculaire

Début 2010, l'ESC a publié une mise à jour de ses recommandations 2008 pour les prothèses rythmiques dans l'IC [4]. Un seuil commun de FEVG à 35 % est proposé pour toutes ces prothèses. Après les patients en NYHA 3 ou 4 et QRS ≥ 120 msec (recommandations 2008), les experts recommandent maintenant la resynchronisation dès le stade NYHA 2 mais avec un QRS très élargi ≥ 150 msec, en rythme sinusal (niveau IA). Cette mise à jour faisait suite aux publications en 2009 des résultats des deux études REVERSE et MADIT-CRT. En 2010, ont été publiés les résultats d'une autre étude comparant DAI seul et DAI avec resynchronisateur biventriculaire et démontrant clairement le bénéfice de la resynchronisation associée ; l'étude RAFT [5] a inclus 1798 patients, majoritairement en NYHA 2, avec FEVG $\leq 30\%$ et QRS ≥ 120 msec (ou 200 msec si électro-

entraîné). Par rapport au DAI seul, la resynchronisation diminuait de 25 % le risque de décès toutes causes (HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,62-0,91 ; $p : 0,003$) et également de 25 % le critère composite décès ou hospitalisation pour IC (HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,64-0,87 ; $p < 0,001$) après un suivi de 40 mois. A noter qu'en rythme sinusal, la durée moyenne du QRS était de 158 msec et que le bénéfice était clairement plus marqué en cas de QRS très élargi (HR : 0,59 si QRS ≥ 150 msec et HR : 0,99 si QRS < 150 msec). Le prix à payer est, par ailleurs, un taux initial de complications plus important en cas de resynchronisation associée.

Enfin, le texte de mise à jour des recommandations européennes propose une indication, modeste mais novatrice (classe IIb, niveau d'évidence B) pour les systèmes d'assistance ventriculaire à visée "définitive" chez les patients avec IC avancée, FEVG $\leq 25\%$, NYHA 3b ou 4, VO₂ max < 14 mL/kg/min... Ces indications, encore marginales en France, restent bien sûr à discuter au cas par cas mais pourraient augmenter en nombre prochainement grâce notamment aux progrès considérables (miniaturisation, moindres complications...) des systèmes.

Suivi du patient : place de la télésurveillance, place des biomarqueurs...

Une méta-analyse du groupe Cochrane a montré un bénéfice des méthodes de télésurveillance ou de support téléphonique à la fois sur la mortalité et les hospitalisations, à partir des résultats de 25 études (8323 patients) utilisant ces méthodes : réduction de la mortalité de 34 % avec la télésurveillance et 12 % avec le support téléphonique et réduction des hospitalisations de 23 et 21 % [6]. L'histoire n'est néanmoins pas aussi simple puisqu'une très large étude, probablement plus rigoureuse que celles testées dans la méta-analyse, a été publiée fin 2010 avec des résultats

négatifs [7]. Cette étude américaine a randomisé 1 653 patients, assez jeunes (61 ans en moyenne) avec une hospitalisation récente entre un suivi "simple" et un suivi utilisant une télésurveillance avec un serveur vocal que le patient était supposé utiliser quotidiennement pour répondre à des questions standardisées sur ses symptômes et son poids ; les réponses fournies génèrent ensuite d'éventuelles alertes vers le médecin. Il n'y eut aucune différence entre les deux groupes sur les événements cliniques au cours des 6 mois d'étude. L'adhérence des patients au système a été assez modeste et ce type de serveur impersonnel explique probablement une partie du résultat nul. Finalement, la façon d'utiliser ces outils de télésurveillance n'est pas encore consensuelle. La place et le mode de télésurveillance adaptés à chaque système de santé, voire de populations, restent à valider (notamment en France!).

Les biomarqueurs – BNP et NT pro-BNP – ont probablement une place à jouer dans l'aide au suivi des patients. Malgré une première méta-analyse favorable [8], plusieurs études randomisées – STARS, TIME-CHF, BATTLESCARE, PRIMA – avaient montré des résultats un peu contradictoires et les recommandations récentes de la HAS sont finalement assez restrictives quant à l'utilisation de ces biomarqueurs dans le suivi ambulatoire. Une nouvelle étude multicentrique, autrichienne, randomisée, a comparé trois groupes de patients au décours d'une décompensation : suivi conventionnel, suivi multidisciplinaire avec visites d'infirmières à domicile, et suivi guidé par le dosage du NT pro-BNP avec consultation spécialisée tous les 15 jours tant que le NT pro-BNP reste supérieur à 2 200 pg/mL [9]. Sur le taux de réhospitalisations ou le nombre de jours cumulés à l'hôpital pour IC, le suivi "guidé par le NT pro-BNP" faisait mieux que le suivi "multidisciplinaire" qui faisait mieux que le suivi "conventionnel" (28 vs 40 vs 61 %, et 488 vs 1 254 vs 1 588

jours ; $p < 0,001$), en association avec une meilleure optimisation du traitement et au prix d'une augmentation du nombre de visites médicales mais qui était superposable entre les deux derniers groupes. Un suivi intensif au décours d'une hospitalisation, aiguillonné par un dosage répété du NT pro-BNP, semble donc améliorer la prise en charge. Restent à préciser les populations à privilégier et la méthode idéale (recours systématique au cardiologue ou à des infirmières...). L'enjeu est important.

Insuffisance cardiaque aiguë : des registres à défaut de nouveautés thérapeutiques efficaces

L'année 2010 a été marquée par quelques déceptions dans ce domaine. Les résultats négatifs de l'étude PROTECT ont été présentés fin 2009 puis publiés en 2010 [10]. Cet essai randomisé, contrôlé, devait ou non confirmer les espoirs placés dans la rolofylline, chef de file des antagonistes des récepteurs à l'adénosine (effet natriurétique modeste mais potentialisant celui des diurétiques de l'anse et effet vasodilatateur rénal "protecteur"). Dans cet essai, 1 033 patients avec insuffisance cardiaque décompensée et insuffisance rénale légère/modérée ont donc été randomisés et le critère primaire de jugement était un critère composite aboutissant à trois possibilités : succès du traitement (évalué essentiellement sur une évaluation de la dyspnée à J 2-3), absence de changement et échec. Il n'y a eu aucun bénéfice de la rolofylline sur la fonction rénale et les événements cliniques.

Le néséritide (BNP de synthèse injectable aux propriétés essentiellement vasodilatatrices) est commercialisé de longue date aux Etats-Unis et dans certains pays européens malgré des résultats mitigés qui n'avaient pas convaincu nos Autorités de santé, d'où son absence d'AMM en France. On attendait donc

les résultats de la grande étude qui devait trancher sur l'éventuelle efficacité du néséritide. L'étude ASCEND-HF (*Acute Study of Clinical Effectiveness of Neseritide in Decompensated Heart Failure*) a randomisé le néséritide IV contre placebo, en sus du traitement habituel, chez 7 141 patients victimes d'une insuffisance cardiaque aiguë, avec PA conservée, et hospitalisés depuis moins de 24 heures [11]. Deux critères principaux étaient évalués : la dyspnée à H6 et H24, et la combinaison décès ou réhospitalisation pour IC à J30. La dyspnée a été légèrement, mais non significativement, améliorée et l'incidence du critère plus dur a été identique dans les deux groupes (9,4 vs 10,1 %). Seul lot de consolation : la bonne tolérance, mais ce n'est pas suffisant.

L'ESC et la *Heart Failure Association* ont lancé un nouveau registre de l'insuffisance cardiaque (*HF Pilot*) qui a inclus 1 fois/semaine, sur quelques mois, 5 118 patients en IC aiguë ou en IC chronique, dans 12 pays dont la France. Le principal intérêt de ce registre a été d'établir les bases et la méthodologie d'un futur registre sur le long terme [12].

Diagnostic, conseil génétique des patients porteurs de cardiomyopathies

La publication de deux registres français mérite d'être soulignée. Le premier a collecté la plus large série de non compaction du VG avec 105 patients inclus dans 26 centres et permis d'affiner le profil de ces patients et leur histoire naturelle [13] : insuffisance cardiaque sévère dans 31 % des cas, arythmie sévère dans 7 %, embolies dans 11 % et décès dans 11 % des cas. A noter, d'une part, un diagnostic encore difficile puisque seuls 105 parmi 154 cas ont été confirmés et, d'autre part, l'utilité du dépistage familial puisque 8 % des cas ont été diagnostiqués chez des parents asymptomatiques. Le deuxième registre a montré une prévalence

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

de la maladie de Fabry chez 4 hommes au sein d'une cohorte de 392 CMH non hypertensives et 8 cas supplémentaires par un dépistage familial chez les cas index [14].

Le groupe de travail européen sur les cardiomyopathies a publié un texte de consensus très pratique et accessible sur les indications et modalités de réalisation d'une enquête génétique et/ou d'un conseil génétique en cas de cardiomyopathie [15].

Biothérapies de l'IC

Après avoir été testé, avec des résultats modestes, chez des patients ayant un infarctus aigu ou semi-récents, la thérapie cellulaire cherche sa place également dans l'IC chronique et une étude prometteuse a été publiée en 2010 [16]. L'étude STAR-Heart est un essai contrôlé non randomisé sur 391 patients présentant une IC chronique secondaire à une cardiopathie ischémique avec séquelle d'infarctus ancien (8 ans en moyenne). Elle a comparé 191 patients ayant accepté de recevoir une injection intra-coronaire de cellules mononucléées autologues de la moelle osseuse à 200 patients n'ayant pas eu de thérapie cellulaire et constituant le groupe contrôle. Les patients traités avaient une augmentation précoce de la FEVG, de l'index cardiaque, du pic de VO₂ et de divers autres paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs basales, et qui se maintenaient à 5 ans (FEVG: +6,1 %), tandis que les patients contrôles avaient une dégradation continue de ces paramètres dans la même période. Une meilleure survie fut enregistrée dans le groupe traité, avec un taux annuel de décès à 0,75 % vs 3,68 % dans le groupe contrôle. Ces résultats

seront à confirmer sur une étude randomisée avec prise en compte de paramètres de remodelage.

A noter également la présentation des résultats encourageants (congrès HFA 2010) de la deuxième phase de l'étude de thérapie génique CUPID [17]. Cette étude a testé la sécurité d'emploi mais également l'efficacité à 6 mois de l'injection endocoronaire de plusieurs doses d'un vecteur AAV recombinant avec l'ADN codant pour la protéine SERCA2a par rapport à un placebo. Il s'agit encore d'une petite étude préliminaire avec 39 patients souffrant d'IC chronique et FEVG altérée, mais la méthodologie rigoureuse montre que tous les paramètres testés sont en faveur d'un bénéfice de la thérapie.

Bibliographie

- ZANNAD F *et al.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11-21.
- SWEDBERG K *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875-885.
- BOHM M *et al.* Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 886-894.
- DICKSTEIN *et al.* 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2010.
- TANG ASL *et al.* Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2385-2395.
- INGLIS SC *et al.* Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 8.
- CHAUDHRY SI *et al.* Telemonitoring in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2301-2309.
- PORAPAKKHAM P, PORAPAKKHAM P, ZIMMET H *et al.* B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 507-514.
- BERGER R, MOERTL D, PETER S *et al.* N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 645-653.
- MASSIE BM *et al.* Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1419-1428.
- HERNANDEZ AF *et al.* Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF) – Nesiritide or placebo for improved symptoms and outcomes in acute decompensated HF. American Heart Association 2010 Scientific Sessions; November 14, 2010.
- MAGGIONI AP *et al.* EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 1076-1084.
- HABIB G *et al.* Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French Registry. *Eur Heart J*, 2010.
- HAGEGE AA *et al.* Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart*, 2011 97: 131-136.
- CHARRON P *et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2010.
- STRAUER BE *et al.* The acute and long-term effects of intracoronary stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 721.
- GREENBERG BH *et al.* Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease. CUPID Trial Phase 2 results. HFA sessions 2010.

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