REPÈRES PRATIQUES
Insuffisance cardiaque

Places respectives de l'éplérénone et du candésartan dans l'insuffisance cardiaque systolique paucisymptomatique ou NYHA II

→ E. BERTHELOT-GARCIAS, D. LOGEART
Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisiere, PARIS.

En accord avec les recommandations européennes 2008 et américaines 2009 sur l'insuffisance cardiaque (IC) chronique, tout patient ayant une FEVG ≤ 40 % doit être traité par un IEC et un bêtabloquant, à doses optimales, quelle que soit sa classe NYHA (recommandation de classe I, niveau d'évidence A).

Qu'en est-il des ARA2 et des anti-aldostérones en 2011 ?

Les ARA2 peuvent être prescrits à la place des IEC en cas d'intolérance à ces derniers avec un bénéfice qui semble superposable au vu des résultats de l'étude CHARM-Alternative notamment (classe I, B). Les ARA2 sont également indiqués chez les patients restant symptomatiques, NYHA II à IV, malgré un traitement comprenant déjà un IEC et un bêtabloquant, sauf s'ils reçoivent déjà un anti-aldostérone (classe I, niveau de preuve B). A noter que ces recommandations distinguent l'effet sur les symptômes (classe I) de l'effet sur la mortalité (classe IIb).

Ces recommandations reposent sur les deux grands essais randomisés et contrôlés (Val-Heft et CHARM-Added) chez des patients NYHA II à IV. Dans Val-Heft, le traitement par valsartan diminuait le risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de décès (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,77-0,97 ; p = 0,009) (critère principal combiné associant décès, hospitalisation, arrêt cardiaque). Dans l'étude CHARM-Added, le candésartan diminuait à la fois le risque de décès d'origine cardiovasculaire (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97 ; p = 0,021, critère principal) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97 ; p = 0,018). Ces deux études ont, par ailleurs, montré que les ARA2 amélioraient les symptômes et la qualité de vie. En revanche, l'association IEC-ARA2 n'a pas montré de bénéfice dans le post-IDM avec dysfonction VG (étude VALIANT), ni chez les patients atteints d'une maladie vasculaire patente ou d'un diabète sans insuffisance cardiaque (ONTARGET) et elle s'accompagnait d'un excès d'effets secondaires. Enfin, les ARA2 sont contre-indiqués en cas d'hyperkaliémie > 5 mmol/L, d'insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30 mL/min, de grossesse ou d'hypersensibilité à l'un des constituants.

Les anti-aldostérones sont actuellement indiqués chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère avec FEVG < 35 % NYHA III ou IV (classe I, niveau de preuve B), en l'absence d'hyperkaliémie (K+ > 5,0 mmol/L), d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) ou d'insuffisance hépatique sévère (classe *Child-Pugh* C). L'étude RALES (spironolactone à la dose de 25-50 mg/j *versus* placebo) a montré chez ces patients une diminution importante et très significative du risque relatif de décès de 30 % et de 35 % du risque d'hospitalisation, deux ans après l'instauration du traitement par la spironolactone prescrite chez des patients recevant déjà des diurétiques, des IEC et/ou de la digoxine. Il faut noter que le taux de

prescription des bêtabloquants était plus faible que dans les études plus récentes.

L'effet bénéfique des antialdostérones a été étendu au post-infarctus avec dysfonction VG (FEVG < 40 %) après les résultats de l'essai randomisé contrôlé EPHESUS, qui montrait un effet bénéfique de l'éplérenone à la dose cible de 50 mg/j (indication de classe I, B). Fin 2010, les résultats de l'étude EMPHASIS ont encore élargi la place des antialdostérones en évaluant l'effet de l'éplérénone en sus d'un traitement IEC et bêtabloquant chez des patients paucisymptomatiques ou NYHA II seulement (avec toutefois une FEVG très abaissée < 30 %), hospitalisés dans les 6 mois précédents ou ayant un BNP > 250 pg/mL ou NT-pro-BNP ≥ 500 pg/mL. Les patients ayant une insuffisance rénale importante (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) et/ou une kaliémie > 5,0 mmol/L étaient exclus.

Dans cette étude, l'éplérénone, à la dose de 50 mg/j, a réduit de 37 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (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 jusque la fin de l'observation (essai stoppé prématurément à 21 mois de suivi moyen en raison de l'efficacité de l'éplérénone). Le risque de décès toute cause était également réduit de 24 %.

Enfin, un bénéfice était observé sur l'ensemble des critères secondaires ayant un taux d'événements suffisamment important, comme les hospitalisations toutes causes (-24 %) ou pour IC (-42 %), et le bénéfice était remarquablement homogène dans tous les sous-groupes. Il a néanmoins été noté un excès d'hyperkaliémie (8 % *vs* 3,7 % dans le groupe placebo), mais sans excès d'interruption de protocole.

Alors qu'il s'agit de faibles doses dont les effets sur la diurèse ou la pression artérielle sont souvent considérés comme neutres ou marginaux, une diminution de la PA systolique de 2,5 mmHg (0,3 mmHg sous placebo ; p < 0,001) a été observée, et elle pourrait avoir une part dans le bénéfice observé.

Les critères du choix

Chez les patients insuffisants cardiaques systoliques paucisymptomatiques, on peut donc choisir entre une association IEC-ARA2 ou IEC-antialdostérone, avec un bon niveau de preuve concernant le bénéfice attendu dans les deux cas, et en surveillant rigoureusement la kaliémie et la fonction rénale. La question porte donc sur le choix entre ARA2 et antialdostérones en association à la bithérapie IEC-bêtabloquant puisque la quadrithérapie est déconseillée car non testée et potentiellement à haut risque d'effets secondaires. A noter qu'il n'y a jamais eu de comparaison directe ARA2 *versus* antialdostérone en association à un IEC.

Les arguments de ce choix sont :

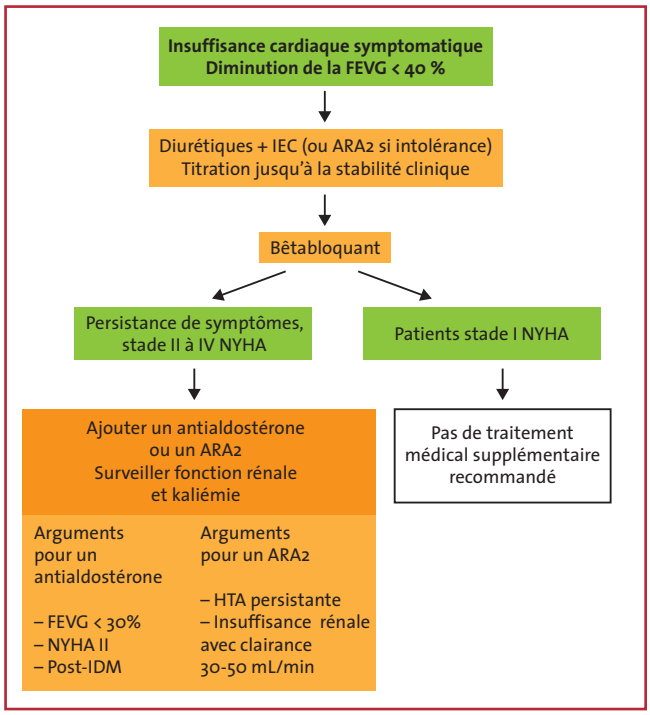
>>> L'efficacité de la soludactone ou de l'éplérénone semble supérieure à celle du candésartan, notamment sur la mortalité, encore que les populations étudiées ne soient pas strictement identiques (plus sévères dans les essais avec les anti-aldostérones, ce qui a pu amplifier un peu le bénéfice).

>>> Les restrictions d'usage sont plus contraignantes avec les anti-aldostérones qui sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 50 mL/min). De plus, dans un registre canadien publié après RALES, les auteurs reportaient un excès d'hospitalisation et même de mortalité dues aux hyperkaliémies, suite à l'augmentation de l'utilisation des antialdostérones après la publication de RALES. Dans EMPHASIS, le seul effet secondaire notable de l'éplérénone était aussi l'hyperkaliémie (8,0 % *vs* 3,7 % sous placebo), sans complication mortelle, mais il s'agissait d'une population très sélectionnée et surveillée. A noter que l'éplérénone ne donnait pas plus de gynécomastie que le placebo. La tolérance des ARA2 semble un peu meilleure sur la kaliémie, mais comporte une augmentation du risque d'hypotension et d'insuffisance rénale en cas d'association aux IEC. Les causes d'arrêt du traitement par ARA2 dans CHARM-Added étaient également significativement plus élevées par rapport au placebo : 3,5 % pour hypotension, 6,2 % pour insuffisance rénale aiguë et 2,2 % pour hyperkaliémie.

>>> Dans les deux cas, la surveillance comporte la réalisation d'un ionogramme sanguin et d'une créatininémie avant la mise sous traitement, puis une semaine après le début du traitement par antialdostérones ou ARA2, et après chaque augmentation de doses. Les élévations de la créatininémie et/ou de la kaliémie dans ces associations sont fréquentes et ne doivent pas toujours faire arrêter le traitement, sauf en cas d'élévation menaçante.

La balance penche donc en faveur d'une plus grande place pour les antialdostérones chez la majorité des IC NYHA III et IV et probablement NYHA II dorénavant. Le candésartan peut garder la préférence dans certaines situations : patients restant hypertendus et/ou très congestifs, clai-

REPÈRES PRATIQUES
Insuffisance cardiaque



Algorithme de traitement pour les patients avec insuffisance cardiaque systolique symptomatique selon les recommandations ESC 2008.

rance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min, en sachant que la surveillance biologique devra être alors rigoureuse.

Dans la pratique, le très récent registre européen sur l'IC (HF Pilot, 2010) montre que 27 % des patients sont traités par ARA2, et 43,7 % par antialdostérones. Parmi les ARA2, le candésartan est le plus prescrit (34,7 %), avec des doses cibles (32 mg/j) atteintes chez seulement 37,3 % des patients. Pour les antialdostérones, la spironolactone reste la plus prescrite (59,7 %) avec seulement 22,2 % des patients traités à la dose cible (50 mg/j).

Bibliographie

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. *Eur J Heart Fail,* 2008 ; 10 : 933-989.

MCMURRAY JJ, OSTERGREN J, SWEDBERG K *et al.* CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet,* 2003 ; 362 : 767-771.

COHN JN, TOGNONI G *et al.* Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med,* 2001 ; 345 : 1667-1675.

ZANNAD F, MC MURRAY JJ, KRUM H *et al.* EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med,* 2011 ; 364 : 11-21.

MAGGIONI AP, DAHLSTROM U, FILIPPATOS G *et al.* Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme : the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail,* 2010 ; 12 : 1076-1084.

JUURLINK DN, MAMDANI MM, LEE DS *et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone EvaluationStudy. *N Engl J Med,* 2004 ; 351 : 543-551.

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

Cathéter Thermocool SmartTouch de Biosense Webster

On estime que 1 à 2 % de la population mondiale souffre de fibrillation auriculaire (FA), soit 4 à 6 millions de personnes en Europe, avec des conséquences non négligeables, en termes de comorbidités et de mortalité. Les procédures d'ablation ont été reconnues par l'*European Society of Cardiology* comme l'une des options, en deuxième intention, du traitement de la FA.

L'utilisation du cathéter Thermocool SmartTouch permet de limiter les risques de perforation du myocarde et augmente l'efficacité en termes d'isolation des veines pulmonaires en apportant un indicateur supplémentaire par la mesure de la force de contact appliquée à l'extrémité du cathéter ainsi que l'orientation de la force vers le tissu cible. Ces informations sont affichées sous forme de graphiques sur le système de cartographie et de navigation électro-anatomique Carto 3. Ce cathéter constitue ainsi la seule solution totalement intégrée disponible sur le marché de l'électrophysiologie, qui associe la mesure de la force de contact, l'indication de la direction de l'extrémité du cathéter, la cartographie 3D et la navigation.

Biosense Webster a obtenu récemment le marquage CE du cathéter Thermocool SmartTouch. A ce jour, dans l'Union Européenne, plus de 400 procédures d'ablation par radiofréquence ont pu être effectuées avec succès à l'aide de ce cathéter avec capteur de force de contact.