

L'année cardiologique

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie complexe, en constante évolution, faisant l'objet d'une intense activité de recherche clinique. Son épidémiologie, son parcours de soin, son diagnostic grâce aux biomarqueurs, ses comorbidités, son traitement médical et interventionnel ont ainsi fait l'objet de nombreuses publications ces derniers mois.

Enfin, deux grands essais thérapeutiques ont été présentés à l'ESC 2018, MITRA-FR et COMMANDER-HF, concernant la prise en charge de l'insuffisance mitrale (IM) fonctionnelle et l'intérêt des anticoagulants oraux directs (AOD).

L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque évolue

Une vaste étude de cohorte réalisée au Royaume-Uni entre 2002 et 2014 – ayant inclus 4 millions de sujets âgés de plus de 16 ans, représentatifs de la population générale, sélectionnés à partir des dossiers médicaux électroniques contenus dans une grande base de données, la *Clinical Practice Research Datalink* – révèle une évolution notable de l'épidémiologie de l'IC [1]. Alors que l'incidence de l'IC, standardisée en fonction de l'âge et du sexe, a diminué de 7 % de manière identique dans les deux sexes de 2002 à 2014, le nombre de patients atteints d'IC récemment diagnostiquée a augmenté de 12 %, en grande partie du fait de l'augmentation de la population et de son vieillissement. La prévalence en valeur absolue a augmenté encore plus (23 %), passant de 750 127 à 920 616. L'âge moyen de découverte de l'IC s'est

élevé, passant de 76,5 à 77,0 ans, avec parallèlement une augmentation du nombre moyen de comorbidités, passant de 3,4 à 5,4. Ces dernières données suggèrent que c'est essentiellement l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEp) qui se trouve à l'origine de cette augmentation de prévalence.

Un statut socio-économique défavorisé est associé à une majoration de l'incidence de l'IC, à un âge d'apparition plus précoce et à un nombre de comorbidités plus élevé. Ainsi, les dépenses de santé liées à l'IC continuent d'augmenter, pesant autant que les 4 causes principales de cancer réunies (poumon, sein, intestin et prostate), soulignant un besoin accru de prévention.

Tout laisse à penser que ces tendances retrouvées au Royaume-Uni peuvent s'appliquer aux autres pays industrialisés où l'on assiste au même vieillissement de la population. En France, les données issues des bases de remboursement de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, comportant 57 millions de sujets bénéficiant du régime général, retrouvent les mêmes tendances entre 2012 et 2015, avec un accroissement des dépenses de santé du fait de l'augmentation du nombre de patients avec un poids croissant de pathologies chroniques [2].

Ainsi, en 3 ans, le nombre de personnes souffrant de pathologies neurocardiovasculaires (telles qu'une IC, un infarctus ou un accident vasculaire cérébral) a augmenté de 2,5 %, soit 332 000 patients supplémentaires. Cependant, la dépense annuelle moyenne par patient a diminué



**M. GALINIER^{1,2,3}, P. FOURNIER¹,
E. CARIOU¹, C. DELMAS^{1,3},
C. BIENDEL-PICQUET¹, O. LAIREZ^{1,2,3,4},
J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.
² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRTR F-CRIN, GREAT Networks.
³ Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.
⁴ Service de Médecine nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

grâce à une baisse du prix des médicaments et à une diminution des hospitalisations, une tendance concomitante à l'augmentation des soins infirmiers, suggérant un effet possible du virage ambulatoire. Les projections pour les 5 prochaines années suggèrent que le nombre de patients atteints de pathologies cardiovasculaires et de diabète va continuer de croître, respectivement de 13 et 12 %, tout comme le nombre de malades polyopathologiques. Cette tendance est en grande partie liée au vieillissement de la population.

Concernant l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA), une étude nationale sur les unités de soins intensifs cardiologiques (USIC) réalisée en 2014, portant sur 277 845 patients, montre que les hospitalisations pour IC sont fréquentes (représentant 17 % des raisons d'admission mais retrouvées chez 28 % des patients) plus longues avec une durée moyenne de séjour de 12 jours, et associées à la mortalité la plus élevée (10,5 %), l'existence d'une IC majorant de 2,88 % le risque de décès en analyse multivariée [3].

L'année cardiologique

Le parcours de soins des insuffisants cardiaques se précise

1. Au cours de l'ICA

Au cours de l'ICA, l'importance d'une optimisation du parcours de soins est confirmée par les données d'une étude de cohorte observationnelle, prospective, multicentrique de 1 291 patients se présentant aux urgences pour ICA [4]. Celle-ci montre qu'un traitement précoce par diurétiques de l'anse par voie intraveineuse est associé à une diminution de la mortalité hospitalière, laquelle est de 2,3 % en cas d'administration dans les 60 minutes suivant l'admission et de 6 % au-delà, tout retard apporté à l'injection IV de furosémide étant associé à une augmentation de la mortalité. Après un épisode d'ICA, tout doit être mis en œuvre pour réduire le risque de réhospitalisation.

2. L'éducation thérapeutique

Malgré une recommandation de classe I et de niveau A, l'éducation thérapeutique reste sous-utilisée, seulement 16 % des patients hospitalisés pour ICA au sein des Hôpitaux de Paris en 2015 en bénéficiant [5]. Il faut ainsi développer de nouvelles modalités d'éducation en se servant notamment des possibilités de la télé-médecine. En effet, la télésurveillance des insuffisants cardiaques (ICs) doit comprendre obligatoirement en France une prestation d'accompagnement thérapeutique, tout au long du projet, qui paraît indispensable pour permettre au patient de s'impliquer dans sa surveillance et d'adhérer ainsi au plan de soins. Chaque séance d'accompagnement thérapeutique peut se réaliser soit sous forme présente, soit à distance, par exemple par téléphone.

Si le patient n'a pu bénéficier préalablement d'une éducation thérapeutique présente, un diagnostic éducatif doit être réalisé à l'inclusion pour établir les besoins et objectifs éducatifs indi-

viduels de chaque patient. Un nombre minimal de 3 séances individuelles de 1 heure réparties dans les 6 mois suivant l'inclusion du patient doit être réalisé. Cette fréquence pourra être intensifiée en fonction du profil du patient et enrichie par d'autres supports digitaux. Cet accompagnement sera réalisé en complément et en synergie avec les appels de gestion des alertes faits par le centre de suivi. Une évaluation individuelle de l'adhésion au programme doit être réalisée dans les mois suivant sa réalisation, au 6^e mois si le patient bénéficie d'une télésurveillance. En effet, en retournant dans la vraie vie, les patients peuvent retrouver leurs mauvaises habitudes et les effets de l'éducation thérapeutique risquent de disparaître rapidement, cette dernière nécessitant un support motivationnel régulier pour être efficace.

Ainsi, dans une étude randomisée, contrôlée, un programme d'éducation thérapeutique de 3 mois portant sur la réduction de la consommation en sel chez des hypertendus avec altération de la fonction rénale retrouve une diminution significative de la natriurèse à l'issue du programme, disparaissant quelques mois après son interruption [6]. Un accompagnement thérapeutique réalisé à distance, intégré à la télésurveillance, pourrait constituer la réponse à ce problème. Alors que, jusqu'à présent, on ne possédait pas de données spécifiques au cours de l'ICFEp, l'analyse de la cohorte de l'étude ODIN – portant sur 849 ICs présentant une FE \geq 45 %, 572 ayant participé à un programme d'éducation thérapeutique structuré et 277 n'y ayant pas participé, après un appariement sur score de propension, les deux groupes ayant des caractéristiques très différentes – retrouve une diminution de 30 % de la mortalité toutes causes chez les patients éduqués [7].

3. La télésurveillance de l'IC

La télésurveillance de l'IC est devenue en 2018 en France une réalité. En effet,

en application de l'article 36 de la loi de financement de la Sécurité sociale de 2014, modifiée en décembre 2016, des expérimentations sur le terrain de la télésurveillance des ICs ont débuté sur l'ensemble du territoire national. L'arrêté publié en décembre 2016 fixe les modalités de suivi par télésurveillance, en tenant compte des progrès et des pièges qui ont émaillé le développement de ce nouveau mode de prise en charge. En particulier, il fait une place importante à un accompagnement thérapeutique.

À côté de l'analyse de cette expérimentation en vie réelle, l'étude OSICAT (plus grand essai randomisé réalisé en France dans le domaine de la télésurveillance dont les résultats sont attendus en 2019) devrait, nous l'espérons, confirmer l'apport de ce type de prise en charge qui, jusqu'à présent, a fait l'objet de données contradictoires.

Alors que les dernières études consacrées à la télésurveillance non invasive des ICs s'étaient révélées décevantes, semblant remettre en cause les résultats de la dernière méta-analyse Cochrane qui retrouvait une diminution de la mortalité totale de 20 et 13 % et des hospitalisations pour IC de 29 et 15 % respectivement, pour la télésurveillance et le suivi téléphonique structuré, la récente étude TIM-HF2 confirme son bénéfice [8]. Cet essai prospectif, randomisé, contrôlé, multicentrique, conduit en ouvert chez 1 571 patients présentant une ICFEp ou r, ayant été hospitalisés dans les 12 derniers mois, comportant, dans le groupe télésurveillé, une télésurveillance quotidienne du poids, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'oxymétrie, des symptômes et de l'électrocardiogramme, a retrouvé après un suivi moyen d'environ 1 an une diminution de 30 % de la mortalité totale associée à une réduction d'une semaine par an du nombre de jours perdus en hospitalisation non programmée par rapport au groupe contrôle.

Les nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque ont-ils un intérêt en pratique ?

À côté des biomarqueurs de tension des cardiomyocytes, les peptides natriurétiques traduisant l'état hémodynamique cardiaque, les nombreux autres biomarqueurs cardiaques ont du mal à trouver leur place. La galectine-3 – qui est un marqueur de l'activation macrophagique des fibroblastes, de la fibrose et du remodelage ventriculaire – a été mesurée dans les 48 heures précédant la sortie de 101 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque dans le but de prédire le risque de réadmission précoce [9]. Un taux de galectine-3 supérieur à 27 ng/mL prédit la réadmission à 60 jours avec une sensibilité de 52 % et une spécificité de 74 %. Pour chaque élévation supplémentaire de 1 ng/mL, la probabilité de réadmission augmente de 8 %. Néanmoins, les peptides natriurétiques sont des marqueurs du risque de réadmission plus puissant, un taux de BNP à la sortie supérieur à 689 pg/mL prédisant la réadmission avec une sensibilité et une spécificité de 68 % et chaque augmentation de 100 pg/mL élevant de 10 % le risque de réadmission. La combinaison des deux biomarqueurs majore cependant la précision de la prédiction de réadmission de 14 % et celle de non-réadmission de 39 %.

Le sST2, soit la forme circulante du ST2 – récepteur de l'interleukine 33 – laquelle est dotée d'un effet cardioprotecteur à l'état physiologique, s'élève au cours de l'insuffisance cardiaque, reflétant le remodelage, l'inflammation et la fibrose cardiaque. La cinétique de sST2 ne suit pas celle des peptides natriurétiques, ces deux marqueurs reflétant des processus physiopathologiques différents. De plus, les valeurs de sST2 ne semblent pas influencées par l'âge du patient, sa fonction rénale ou son indice de masse corporelle.

L'étude TRIUMPH a suivi la cinétique du sST2 durant l'hospitalisation puis dans l'année qui suit une hospitalisa-

tion pour insuffisance cardiaque aiguë chez 496 patients, d'âge moyen 74 ans, dont les taux de peptides natriurétiques restaient élevés. La mesure initiale de sST2 puis la dynamique de ce biomarqueur sont des facteurs pronostiques indépendants du risque de décès ou de réhospitalisation pour IC après un suivi moyen de 325 jours, qu'il s'agisse d'une ICFer ou p. Plus que sa puissante valeur pronostique, les dosages répétés de sST2 pourraient guider le traitement de l'IC.

Au cours de l'étude PARADIGM, l'association sacubitril-valsartan réduit davantage le taux de sST2 que l'énalapril et cette réduction est associée à une diminution des décès et/ou hospitalisations pour IC [10]. Dans notre expérience, la valeur pronostique de la galectine-3 et du sST2 n'est pas influencée par l'utilisation des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes. Ainsi, le dosage de sST2 pourrait dans l'avenir participer à la gestion du traitement de l'IC.

Les comorbidités de l'insuffisance cardiaque : un rôle toujours plus important

Les comorbidités extracardiaques – comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, l'anémie (dont la principale cause est la carence martiale), le diabète – sont particulièrement fréquentes au cours de l'IC. Elles participent à l'aggravation des symptômes et à la dégradation de la qualité de vie. Elles favorisent les réhospitalisations précoces et grèvent le pronostic. Elles rendent difficile le traitement des patients pouvant, d'une part, favoriser la sous-prescription du traitement de base de l'IC et, d'autre part, justifier l'emploi de médicaments pouvant aggraver l'IC. Leur recherche systématique et leur prise en charge spécifique sont donc nécessaires, encadrées par les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie.

1. L'hypertension artérielle

La participation de l'hypertension artérielle et des anomalies de l'aorte thoracique dans la genèse des cardiopathies dilatées se précise. À partir d'une population de 4 191 patients, Bobbo *et al.* ont tenté de différencier les cardiopathies hypokinétiques hypertensives des cardiomyopathies dilatées idiopathiques [11]. Au cours du suivi, une plus grande proportion de patients présentant une cardiopathie dilatée hypokinétique hypertensive a eu un remodelage ventriculaire gauche inverse, précoce et important (46 vs 26 % à 6 mois). L'histoire naturelle de ces patients est caractérisée par une réponse rapide à un traitement optimal et un pronostic cardiovasculaire plus favorable, leur mortalité étant essentiellement de cause non cardiovasculaire.

Quant à la valeur pronostique des caractéristiques de l'aorte thoracique ascendante, appréciée chez 202 patients atteints de cardiopathie dilatée non ischémique dont 37 % d'hypertendus par échocardiographie, elle a été étudiée par Sciatti *et al.* grâce à un suivi de presque 10 ans [12]. Alors qu'il n'existe pas de corrélation entre ces propriétés élastiques et la FE ventriculaire gauche, la rigidité aortique prédit le risque d'hospitalisation pour IC mais pas la mortalité. Ainsi, hypertension artérielle et augmentation de la rigidité aortique, qui majorent toutes deux la postcharge ventriculaire gauche et la consommation en oxygène, sont des déterminants des cardiopathies dilatées.

2. L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est une complication très fréquente de l'IC, aiguë ou chronique, correspondant aux syndromes cardio-rénaux de type 1 et 2. Il s'agit d'une situation complexe, rendant difficiles le traitement de l'IC – générant ainsi un cercle vicieux auto-aggravant – et l'utilisation des bloqueurs du SRAA [13]. Une insuffisance rénale est retrou-

L'année cardiologique

vée chez 63 % des patients présentant une ICC, modérée à sévère chez 29 % des sujets, et chez 88 % des patients présentant une ICA, modérée à sévère chez 64 % des sujets. Quant à une dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit progressive ou aiguë, elle survient chez 25 % des ICs.

L'altération de la fonction rénale au cours de l'IC est liée à de nombreux mécanismes. Le cœur et le rein interagissent de manière complexe, bidirectionnelle, chacun accélérant le déclin de l'autre et possédant les mêmes facteurs de risque. Les mécanismes principaux sont hémodynamiques, faisant intervenir deux paramètres, la pression de perfusion rénale étant égale à la pression artérielle moyenne moins la pression veineuse rénale [14]. La baisse du débit cardiaque, si elle diminue la pression artérielle, entraîne une baisse du débit sanguin rénal, du gradient de pression et donc du gradient de filtration, générant ainsi une altération de la fonction rénale. La congestion veineuse, source d'augmentation de la pression veineuse rénale, entraîne une diminution du gradient de perfusion artério-veineux et donc une baisse de la filtration glomérulaire.

La part respective de ces deux mécanismes a été étudiée au cours de l'ICA, notamment dans l'étude ESCAPE grâce à une exploration hémodynamique. Une diminution de la pression artérielle moyenne, mais non de l'index cardiaque [15], est associée à une aggravation de la fonction rénale et inversement, alors qu'aucune corrélation n'a été retrouvée entre les variations de la pression veineuse centrale et l'aggravation de la fonction rénale.

3. Le diabète

Le diabète a une prévalence au cours de l'IC entre 24 et 48 %, que la FE soit réduite ou préservée. Une atteinte myocardique directe liée au diabète, si elle est rarement isolée, participe à l'altération des fonctions systolique et diastolique, la maladie coronarienne étant le plus sou-

vent en cause. L'existence d'un diabète aggrave le pronostic, majorant le risque de décès ou d'hospitalisation au cours de l'ICC, qu'elle soit à FER ou FEp. Au cours de l'ICA, l'existence d'un diabète augmente de 77 % la mortalité hospitalière [16].

Si les traitements médicamenteux de l'IC ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, l'existence d'une IC va modifier le choix des médicaments hypoglycémisants. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones, qui majorent le risque de décompensation en favorisant une rétention hydrosodée, ou certains inhibiteurs de la DPP4, comme la saxagliptine. D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs SGLT2, qui diminuent le risque de décès ou d'hospitalisation pour IC, probablement du fait de leurs propriétés diurétiques. Quant à la metformine, son utilisation est recommandée car associée à une amélioration du pronostic dans les études observationnelles, alors que les sulfamides doivent être évités du fait du risque d'hypoglycémie.

4. La carence martiale

Elle est très fréquente au cours de l'IC, variant de 32 à 46 % dans sa forme chronique à 70 % dans sa forme aiguë. Sa correction nécessite le recours à la voie veineuse, l'essai IRONOUT-HF [17] ayant démontré l'absence d'efficacité de la voie orale alors que le fer carboxymaltose intraveineux a amélioré les symptômes, la classe fonctionnelle et la distance parcourue au test de marche au cours des études FAIR-HF et CONFIRM-HF, et ce indépendamment de l'existence ou non d'une anémie. Les essais en cours confirmeront ou non le bénéfice sur le risque de réhospitalisation de la correction de la carence martiale entrevue au cours de ce dernier essai.

5. La sarcopénie

Reliée au vieillissement, la sarcopénie est un facteur de risque d'IC et d'ICC évo-

luée; elle est associée à une diminution de la masse musculaire qui aggrave ses symptômes. L'apeline, peptide synthétisé par de nombreux tissus – notamment musculaire périphérique, cardiaque et adipocytaire – jouant un rôle crucial dans la physiologie musculaire durant le vieillissement par son action sur les mitochondries, participe à ce cercle vicieux [18]. Une déficience en apeline peut ainsi conduire à un vieillissement cardiaque accéléré [19]. Ses effets inotropes et lusinotropes positifs ainsi que vasodilatateurs démontrés chez l'animal, confirmés en phase I chez le sujet sain grâce à l'utilisation d'un agoniste de son récepteur, pourraient ouvrir une nouvelle voie thérapeutique.

6. La fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) qui intéresse 30 à 60 % des ICs, demeure un sujet d'actualité, sa prise en charge thérapeutique restant évolutive. En cas de stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque, alors que les bêtabloquants font l'objet d'une recommandation de classe I, une méta-analyse des données individuelles de 11 essais multicentriques randomisés en double aveugle *versus* placebo – ayant inclus 14 313 patients en rythme sinusal et 3 065 en fibrillation atriale présentant une ICFer, ayant pour objectif l'étude de la relation entre le rythme cardiaque et le traitement bêtabloquant – n'a mis en évidence aucun effet de celui-ci sur la mortalité totale chez les patients en FA (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,81-1,12). En revanche, il diminue de manière significative la mortalité chez les patients en rythme sinusal (RR : 0,73 ; IC 95 % : 0,67-0,79), et ce quelle que soit la fréquence cardiaque de base, alors que la réduction de cette dernière par les bêtabloquants, de 11 à 12 battements par minute, est identique chez les patients en FA ou en rythme sinusal [20].

Quant à la fréquence cardiaque initiale, aux alentours de 80 battements/minute dans les deux groupes, elle est associée à la mortalité totale chez les patients en

L'année cardiologique

rythme sinusal (RR: 1,11 par 10 battements/minute), mais cette association n'existe pas chez les patients en FA. Il n'existe pas d'explication évidente à ce moindre effet des bêtabloquants sur la mortalité des patients en FA: remplissage moindre du ventricule gauche et donc débit cardiaque plus bas, moins bon contrôle de la fréquence cardiaque à l'effort, moins bonne corrélation avec l'externalisation des bêtarécepteurs et donc de la récupération d'une meilleure sensibilité aux catécholamines... ?

La solution thérapeutique ne passera pas par les digitaliques. En effet, alors qu'il s'agit de l'objet d'une recommandation de classe IIa chez les ICs, en cas d'option de contrôle de la fréquence cardiaque, une analyse post-hoc de l'étude ARISTOTLE – qui avait comparé l'apixaban à la warfarine chez 18 201 patients présentant une FA non valvulaire dont 35,4 % avaient une IC, en analysant la relation entre l'utilisation de la digoxine et la mortalité selon le taux de digoxine – confirme une possible surmortalité liée à son utilisation [21]. Chez les patients sous digoxine à l'entrée dans l'étude, une augmentation dose-dépendante de la mortalité a été observée, cette dernière se majorant de 19 % pour chaque élévation de 0,5 ng/mL de digoxinémie dès le seuil d'un taux plasmatique de 0,5 ng/mL. Chez les patients nouveaux utilisateurs, la moitié des morts subites avait lieu dans les 6 mois suivant l'introduction de la digoxine. Cette étude remet une nouvelle fois en cause l'indication de la digoxine et encourage un contrôle strict de la digoxinémie en cas d'utilisation, avec maintien d'une concentration à moins de 1,2 ng/mL.

Les résultats – neutre ou négatif – de ces deux études portant sur la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque posent le problème de l'intérêt de la stratégie de contrôle du rythme à l'heure du développement des techniques d'ablation. Chez les patients présentant une ICFer, l'essai CASTLE-AF n'ayant inclus que 363 sujets particulièrement sélectionnés a en effet

retrouvé une diminution de 38 % des décès totaux et des hospitalisations pour aggravation de l'IC chez les patients traités par ablation des veines pulmonaires associée à une majoration de la FE ventriculaire gauche [22]. Néanmoins, l'étude CABANA, portant sur 2 204 patients majoritairement non ICs, n'a pas confirmé cette diminution de la mortalité chez les patients traités par radiofréquence [23]. Un essai thérapeutique d'envergure, portant uniquement chez des patients ICs présentant une FA, où le retour et/ou le maintien en rythme sinusal seront associés à un effet hémodynamique bénéfique, reste donc nécessaire.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : l'heure de la cardiologie interventionnelle ?

En l'absence de nouvelle révolution thérapeutique médicamenteuse, les progrès proviennent du génie de la cardiologie interventionnelle.

1. Traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle

Au cours de l'IC, l'apparition d'une insuffisance mitrale (IM) fonctionnelle marque un tournant évolutif, sa présence et le degré de la fuite mitrale constituent alors de puissants déterminants pronostiques, aggravant l'hypertension pulmonaire. Ainsi, dans le registre japonais ATTEND ayant inclus 3 357 ICs à leur sortie d'hospitalisation pour décompensation aiguë [24], si l'existence d'une IM fonctionnelle minime n'affecte pas le pronostic ultérieur, une fuite mitrale moyenne ou sévère majore le risque de décès ou de réadmission après un suivi médian de 530 jours, qu'il s'agisse d'une ICFer ou p. La majoration du risque est cependant plus importante en cas d'IC-Fer, le risque de décès ou de réadmission étant augmenté de 40 % par rapport à l'ICFep. Son traitement reste néanmoins discuté, une intervention chirurgicale étant à risque élevé.

Dans les dernières recommandations américaines [25], en cas de cardiopathie ischémique et d'indication de pontage, la correction simultanée d'une IM secondaire sévère est admise (classe IIa), l'insertion d'une prothèse étant préférée à la réalisation d'une annuloplastie (classe IIa). En cas de fuite modérée, l'association au pontage coronaire d'un geste mitral, notamment d'une annuloplastie, est discutée (classe IIb). En l'absence d'indication de pontage ou en cas de cardiopathie non ischémique, la correction chirurgicale d'une IM secondaire sévère et symptomatique sous traitement optimal peut s'envisager pour améliorer les symptômes (classe IIb) et, là encore, l'insertion d'une prothèse valvulaire est préférée.

Ces mêmes recommandations ne statuent pas sur la place du MitraClip® dans cette indication dans l'attente des essais randomisés en cours. Cette technique percutanée, actuellement la plus aboutie, consiste à agraffer les 2 feuillets mitraux l'un à l'autre au moyen d'un à plusieurs clip(s) acheminé(s) par voie veineuse transfémorale puis transseptale. Les nombreux registres publiés sur ce sujet, chez des patients considérés comme à très haut risque chirurgical, ont montré de façon concordante des taux de succès d'implantation très élevés, une mortalité per-procédure très faible et une efficacité à court terme sur les symptômes ainsi que la réduction de la fuite à 1 an.

Trois essais randomisés sont actuellement menés, deux en Amérique du Nord et un en France, ayant pour objectif non seulement de préciser la place du MitraClip® mais, au-delà, la pertinence du traitement des IM secondaires au cours de l'évolution des cardiopathies hypokinétiques. La présentation de l'étude multicentrique – académique française, randomisée en ouvert MITRA-FR – au congrès de l'ESC était donc très attendue mais les résultats se sont révélés décevants. Cet essai ayant inclus 304 patients avec ICFer (FE < 40 %), sous traitement médical optimal, d'âge moyen 70 ans, présen-

tant une FE moyenne de 33 % et une IM secondaire symptomatique de grade III (1/3) ou IV (2/3), malgré un taux de succès de la procédure élevé de 94 % et une diminution importante de la fuite, tant après la pose qu'à 1 an chez les survivants, s'est en effet révélée neutre sur son critère primaire de jugement, les décès et hospitalisations pour IC à 12 mois (RR: 1,16; IC 95 % : 0,73-1,84), y compris en analyse per-protocole [26], l'amélioration des symptômes à 1 an chez les survivants étant comparable dans les deux groupes. Ainsi, le pronostic défavorable de ces patients, confirmé par un taux d'événements de 51 % à 1 an dans le groupe contrôle, semble plus lié à la cardiomyopathie sous-jacente qu'à l'IM.

2. Traitement de l'insuffisance tricuspide fonctionnelle

L'insuffisance tricuspide (IT) est fréquente et son étiologie le plus souvent fonctionnelle, secondaire à une pathologie du cœur gauche. Sa présence et le degré de sa sévérité constituent de puissants marqueurs pronostiques, témoignant de la sévérité de la pathologie sous-jacente mais participant à son aggravation. La chirurgie étant à très haut risque dans ce contexte, l'avenir pourrait faire appel aux techniques percutanées. Une série observationnelle rétrospective, multicentrique de 64 patients considérés comme de mauvais candidats à la chirurgie, présentant une IT le plus souvent sévère dont 88 % étaient d'origine fonctionnelle, rapporte les résultats de l'implantation d'un ou de plusieurs MitraClip® [27]. La procédure a été considérée comme un succès dans 97 % des cas, permettant une diminution significative du degré de la fuite et une amélioration fonctionnelle chez la plupart des patients mais sans variation du taux des peptides natriurétiques et avec persistance chez la majorité des patients d'une fuite résiduelle sévère. Aucune complication de la procédure n'est survenue et la mortalité hospitalière était de 5 %. Si cette série a le mérite de montrer qu'il s'agit d'une technique réalisable

et relativement sûre chez des patients sélectionnés, il reste à démontrer par une étude randomisée son impact sur la morbi-mortalité.

3. Assistance circulatoire mécanique de longue durée

La dysfonction biventriculaire sévère, bien qu'elle ne concerne qu'un petit nombre d'ICs, reste un challenge thérapeutique majeur. En attendant les résultats des nouvelles expérimentations avec le cœur artificiel biocompatible Carmat®, l'association d'un HeartMate-II® en position gauche et d'une HeartWare HAVD® en position droite reste une possibilité à risque élevé, aucun dispositif spécifiquement adapté à la physiologie du ventricule droit et à ses régimes de pression n'étant actuellement disponible et les procédures chirurgicales n'étant pas standardisées [28].

4. Traitement invasif de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'augmentation de la pression atriale gauche et par conséquent de la pression veineuse pulmonaire, au repos et à l'effort, étant un dénominateur commun des différentes formes phénotypiques d'IC-FEp et jouant un rôle déterminant dans ses symptômes, un traitement interventionnel basé sur la diminution de cette pression par la création d'un petit *shunt* interatrial (< 8 mm) pour décompresser l'oreillette gauche vers l'oreillette droite, sans compromettre le remplissage ventriculaire gauche ou engendrer d'hyperdébit, a été mis au point, implantable par voie veineuse percutanée.

Après deux premières études pilotes ayant confirmé son efficacité hémodynamique avec une réduction à 6 mois des pressions capillaires pulmonaires et sa bonne tolérance, un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, de phase II, l'étude REDUCE LAP-HF I, a été réalisé [29], ayant inclus 44 patients présentant une IC-FEp (FE ≥ 40 %), d'âge moyen 70 ans – dont 50 % de femmes – 86 % étant

hypertendus, 22 implantés du dispositif et 22 constituant le groupe contrôle.

À 1 mois, on observe une diminution significative de la pression capillaire d'effort globale, mesurée par cathétérisme cardiaque droit, sans cependant d'allongement du temps d'exercice. Aucune complication n'est survenue pendant la procédure ou le premier mois du suivi. Ainsi, l'implantation d'un dispositif de *shunt* interatrial permanent apparaît une procédure réalisable, bien tolérée, permettant de décharger durablement l'oreillette gauche en diminuant les pressions atriales gauches à l'effort. Si les résultats sur l'amélioration de la classe fonctionnelle et la qualité de vie se confirment, ce dispositif pourrait s'intégrer à la stratégie de traitement de l'IC-FEp.

5. Traitement médical

Le meilleur suivi des recommandations thérapeutiques, son optimisation avec l'émergence des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine ont permis une diminution progressive des décès subits au cours de l'IC-FEp ces 20 dernières années. En effet, une méta-analyse de 12 études randomisées allant de RALES à PARADIGM-HF – regroupant 40 195 patients n'ayant pas de défibrillateur automatique implantable à l'inclusion, d'âge moyen 65 ans, majoritairement en stade II et III de la NYHA, présentant une FE moyenne de 28 % dont 62 % étaient porteurs d'une cardiopathie ischémique – décrit une diminution notable du taux annuel de décès subit au fil des années, passant de 6,5 à 3,3 % [30]. Ainsi, une diminution de 44 % des décès soudains est constatée sur 19 ans en comparant les essais RALES et PARADIGM-HF.

L'impact du traitement médical dans la diminution de ce risque est souligné par un taux de mort subite plus faible dans le groupe traité que dans le groupe contrôle pour toutes les études. La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et une étiologie ischémique restent des facteurs de risque de mort subite. Cependant, la

L'année cardiologique

proportion de décès par mort subite reste stable au cours de ces deux dernières décennies, indiquant une diminution parallèle du taux de mortalité toutes causes. Cela pourrait conduire à revoir les critères d'implantation d'un défibrillateur automatique en prévention primaire, notamment au cours des cardiomyopathies dilatées non ischémiques. Cela souligne aussi le besoin de nouveaux outils pour identifier les patients à haut risque de mort subite.

Le débat n'est pas clos car, dans le même temps, une méta-analyse de 11 essais randomisés comparant la pose d'un défibrillateur implantable en prévention primaire à un traitement conventionnel, publiés entre 1996 et 2016, ayant inclus 8 716 patients – suivis en moyenne 3 ans et présentant une FE moyenne de 26 % – retrouve une diminution du risque de mort subite dans le groupe de patients implantés ainsi qu'une diminution de la mortalité totale (21 vs 28 % ; $p = 0,04$) [31].

Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, qui ont participé à cette diminution du risque de mort subite au cours de l'ICFEr, pourraient également avoir une place dans le traitement de l'ICFEp, une méta-analyse de tous les essais médicamenteux réalisés au cours de ce syndrome retrouvant uniquement une tendance à la diminution de la mortalité et des hospitalisations sous l'effet de cette classe thérapeutique [32]. Ainsi, le résultat neutre de l'étude TOPCAT ne doit pas clore la recherche sur les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes dans cette indication, cette étude demeurant très critiquable, le dosage de la canrenone, métabolite actif de la spironolactone, sur du sérum prélevé à la visite du 12^e mois, chez 366 patients, retrouvant un taux indosable chez 30 % des patients européens contre seulement 3 % des patients américains [33]...

6. Le traitement anticoagulant

En dehors des patients en FA, ou présentant un thrombus intraventriculaire

gauche, le traitement anticoagulant ne fait pas partie de la panoplie thérapeutique de l'IC malgré le haut risque thromboembolique qui la caractérise, maximum après un épisode de décompensation, du fait d'un syndrome inflammatoire, d'une dysfonction endothéliale, et surtout de la stase sanguine globale induite par la diminution du débit et de l'activité physique et locorégionale favorisée par les zones dyskinétiques ventriculaires et la dilatation auriculaire. L'existence d'une IC est donc logiquement associée à une augmentation à la fois du risque d'accident thromboembolique, notamment d'AVC, et du risque thromboembolique veineux. Néanmoins, chez les patients en rythme sinusal, les antivitaminés K (warfarine) n'ont pu démontrer de bénéfice et ne sont pas actuellement indiqués, d'autant plus que les patients ICs présentent également souvent un risque hémorragique élevé.

L'IC étant associée à une diminution du temps passé dans la fourchette thérapeutique des AVK et l'utilisation des AOD entraînant une réduction de 41 % du risque d'hémorragie intracérébrale par rapport à la warfarine chez les patients ICs en FA dans une méta-analyse des 4 essais thérapeutiques, la question de savoir si un traitement par AOD peut être bénéfique chez les ICs en rythme sinusal à haut risque thromboembolique se pose. L'étude COMMANDER-HF présentée à l'ESC y répond, chez les patients présentant une ICFer (FE < 40 %) et coronariens, en appréciant l'efficacité du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg × 2/j, introduit après un épisode de décompensation. Après un suivi moyen de 21 mois, aucune différence significative n'a été observée pour le critère primaire, associant décès, infarctus et AVC (HR: 0,94 ; IC 95 % : 0,84-1,05), la mortalité totale (HR: 0,98 ; IC 95 % : 0,81-1,10), les hospitalisations pour IC (HR: 0,98 ; IC 95 % : 0,89-1,09) ainsi que les hémorragies majeures. Ce 5^e essai contrôlé n'ayant pas démontré de bénéfice du traitement anticoagulant chez les ICs en rythme sinusal confirme que ce ne sont

pas les événements thrombotiques qui sont responsables de la plus grande partie des décès dans cette maladie, la mortalité totale représentant 88 % des événements du critère primaire alors que les infarctus et les AVC sont peu nombreux.

Ces résultats, associés à ceux de l'essai MARINER [34], qui n'a pas démontré de bénéfice sur les événements thromboemboliques veineux du rivaroxaban, à la dose de 10 mg/j ou 7,5 mg/j en cas de débit de filtration glomérulaire entre 50 et 30 mL, administré dans les 45 premiers jours suivant une hospitalisation pour une pathologie médicale, dont l'ICA, *versus* placebo, chez 12 109 sujets à haut risque de maladie thromboembolique veineuse clinique ou biologique, suggèrent l'absence de bénéfice des AOD au cours de l'ICC en rythme sinusal, que ce soit à court ou à long terme après une décompensation.

7. Le traitement médical de l'amylose cardiaque

Le traitement médical de l'amylose cardiaque à la transthyrétine sauvage (ou sénile) et mutée (héréditaire) pourra faire appel au tafamidis, qui était jusqu'à présent réservé aux indications neurologiques. L'essai ATTR-ACT [35], qui a testé ce traitement limitant les dépôts de transthyrétine par stabilisation de la protéine sous forme tétramérique non fibrillaire à deux posologies (20 ou 80 mg) *versus* placebo, chez 441 patients atteints d'amylose à la transthyrétine en IC, 25 % de forme héréditaire et 75 % de forme sénile, s'est révélé positif avec une diminution de la mortalité de 30 % et des hospitalisations pour IC de 32 %, après un suivi de 30 mois et bien toléré, la posologie de 80 mg semblant plus efficace.

D'autres traitements sont à l'étude – des siRNA-antinucléotides, le patisiran et l'inotersen, administrables par voies injectable, intraveineuse ou sous-cutanée – dans le traitement de cette maladie de pronostic sombre avec une survie médiane d'environ 3 ans.

BIBLIOGRAPHIE

- CONRAD N, JUDGE A, TRAN J *et al.* Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*, 2018;391:571-580.
- <http://www.ameli.fr>; Cartographie des pathologies et des dépenses 2012-2015. Diaporama illustrant les utilisations possibles et principaux résultats (effectifs et dépenses) présenté en conférence de presse le 31 mai 2017.
- ROUBILLE F, MERCIER G, DELMAS C *et al.* Description of acute cardiac care in 2014: a French nation-wide database on 277,845 admissions in 270 ICCUs. *Int J Cardiol*, 2017;240:433-437.
- MATSUE Y, DAMMAN K, VOORS AA *et al.* Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:3042-3051.
- LAVEAU F, HAMMOUDI N, BERTHELOT E *et al.* Patient journey in decompensated heart failure : analysis in departments of cardiology and geriatrics in the Greater Paris University Hospitals. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:42-50.
- MEULEMAN Y, HOEKSTRA T, DEKKER FW *et al.* Sodium restriction in patients with CKD: a randomized controlled trial of self-management support. *Am J Kidney Dis*, 2017;69:576-586.
- AGRINIER N, SCHOCKMEL M, THILLY N *et al.* Effectiveness of a patient education programme in heart failure with preserved ejection fraction : results from the ODIN cohorte study using propensity score matching. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:5-16.
- KOEHLER F, KOEHLER K, DEKART O *et al.* Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel group, unmasked trial. *Lancet*, 2018; Published online 25 August; [http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736\(18\)31880-4](http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736(18)31880-4).
- SUDHARSHAN S, NOVAK E, HOCK K *et al.* Use of biomarkers to predict readmission for congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 2017;119:445-451.
- O'MEARA E, PRESCOTT MF, CLAGGETT B *et al.* Independent prognostic value of serum soluble ST2 measurements in patients with heart failure and reduced ejection fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACE1 to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail*, 2018; 11:e004446.
- BOBBO M, PINAMONTI B, MERLO *et al.* Comparison of patient characteristics and course of hypertensive hypokinetic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2017;119:483-489.
- SCIATTI A, VIZZARDI E, BONADEI I *et al.* Prognostic evaluation of the elastic properties of the ascending aorta in dilated cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest*, 2018;48:e12950.
- TUEGEL C, BANSAL N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*, 2017;103:1848-1853.
- DI NICOLO P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev*, 2018;23:291-302.
- HANBERG JC, SURY K, WILSON FP *et al.* Reduced cardiac index is not the dominant driver of renal dysfunction in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:2199-2208.
- TARGER G, DAURIZ M, LAROCHE C *et al.*, on behalf of the ESC-HFA HF Long-term registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:54-65.
- LEWIS GD, MALHOTRA R, HERNANDEZ AF *et al.* Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*, 2017;31:1958-1966.
- VINEL C, LUKJANENKO L, BATUT A *et al.* The exerkin apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat Med*, 2018;24:1360-1371.
- RAI R, GHOSK AK, EREN M *et al.* Downregulation of the apelinergic axis accelerates aging, whereas its systemic restoration improves the mammalian healthspan. *Cell Rep*, 2017;21:1471-1480.
- KOTECHA D, FLATHER MD, ALTMAN DG *et al.* Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69:2885-2896.
- LOPES RD, RORDORF R, DE FERRARI GM *et al.* Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:1063-1074.
- MARROUCHE NF, BRACHMANN J, ANDRESEN D *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:417-427.
- PACKER DL, MARK DB, ROBB RA *et al.* CABANA Investigators. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial : study rationale and design. *Am Heart J*, 2018;199:192-199.
- KAJIMOTO K, SATO N, TAKANO T, investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:1051-1059.
- NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:252-289.
- OBADIA JF, MESSIKA-ZEITOUN D, LEURENT G *et al.* Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2018 Aug 27. Doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
- NICKENIG G, KOWALSKI M, HAUSLEITER J *et al.* Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation*, 2017;135:1802-1814.
- BALDWIN ACM, SANDOVAL E, COHN WE *et al.* Nonidentical continuous-flow devices for biventricular support. *Tex Heart Inst J*, 2017;44:141-143.
- FELDMAN T, MAURI L, KAHWASH R *et al.* Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure]): a Phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation*, 2018;137:364-375.
- SHEN L, JHUND PS, PETRIE MC *et al.* Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*, 2017;377:41-51.
- KOLODZIEJCZAK M, ANDREOTTI F, KOWALEWSKI M *et al.* Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2017;167:103-111.
- BONSU KO, ARUNMANAKUL P, CHAIYAKUNAPRUK N. Pharmacological treatments for heart failure with preserved ejection fraction – a systematic review and indirect comparison. *Heart Fail Rev*, 2018;23:147-156.
- DE DENUS S, O'MEARA E, DESAI AS *et al.* Spironolactone metabolites in TOPCAT – New insights into regional variation. *N Engl J Med*, 2017;376:1690-1692.
- SPYROPOULOS AC, AGENO W, ALBERS GW *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med*, 2018;379: 1118-1127.
- MAURER MS, SCHWARTZ JH, GUNDAPANENI B *et al.* Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2018;379: 1007-1016.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.