

réalités

n° 373

CARDIOLOGIQUES

NUMÉRO THÉMATIQUE

**L'insuffisance cardiaque
mérite une révolution culturelle !**

Coordination : M. GALINIER



www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier,
Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana,
Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz,
Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau,
Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner,
Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi,
Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna,
Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg,
Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel,
Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys,
Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P. E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin,
Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher,
Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser,
Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin,
Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli,
Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris,
Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé,
Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi,
Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot,
Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd,
Pr P. Guéret, Pr R.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt,
Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier,
Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot,
Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi,
Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger,
Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy,
Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Bremilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

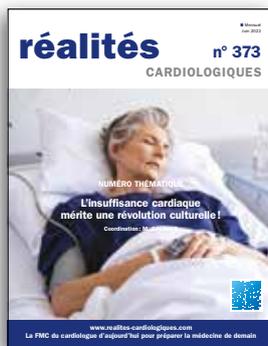
M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0127 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2022



NUMÉRO THÉMATIQUE

L'insuffisance cardiaque mérite une révolution culturelle!

- 3** **Éditorial**
L'insuffisance cardiaque mérite une révolution culturelle!
M. Galinier
 - 5** **Que retenir des nouvelles recommandations européennes de prise en charge de l'insuffisance cardiaque ?**
R. Isnard
 - 10** **Mécanismes d'action des nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque : conséquences cliniques**
J.-S. Hulot
 - 14** **Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : gestion des traitements médicamenteux**
M. Galinier, P. Fournier, R. Itier, M. Massot, C. Delmas, C. Biendel-Picquet, J. Roncalli
 - 21** **Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : quel traitement en 2022 ?**
F. Diévert
 - 29** **En pratique, on retiendra**
- ## BILLET DU MOIS
- 31** **Les limites de la raison : saga**
Épisode 2 : deuxième exercice de mise en bouche
F. Diévert

Un bulletin d'abonnement est en page 30.
Image de couverture : ©Rido@shutterstock.com

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Éditorial

L'insuffisance cardiaque mérite une révolution culturelle !



M. GALINIER

Fédération des Services de Cardiologie,
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE ;
Université Paul Sabatier-Toulouse III ;
Faculté de Médecine, TOULOUSE.

Les progrès permanents du traitement de l'insuffisance cardiaque, qui s'associent à une complexification de sa prise en charge, nécessitent une meilleure organisation des soins pour en faire bénéficier un maximum de patients, comme elle existe déjà dans certains pays européens. Maladie complexe, à la fois chronique et grave, d'évolution variable, parfois rapidement mortelle, aux nombreuses comorbidités, dont la prévalence ne cesse de croître du fait du vieillissement de la population, l'insuffisance cardiaque nécessite en effet une prise en charge rigoureuse, holistique et non en silos compartimentés, imposant une collaboration étroite autour du même patient de la médecine de ville et des centres hospitaliers privés ou publics.

Les décompensations rythment le cours évolutif de cette pathologie (qui constitue la principale cause d'hospitalisation des sujets de plus de 65 ans), une organisation nationale doit être mise en place pour encadrer le parcours de soins de nos patients, avec des centres dédiés à l'insuffisance cardiaque, basés sur une approche pluriprofessionnelle spécialisée, comportant cardiologue et équipe paramédicale, où des infirmiers spécialistes joueront un rôle déterminant, connectés avec les acteurs médicaux de terrain et les patients, devenus partenaires de soins grâce à l'éducation thérapeutique, à l'aide de la télémédecine.

Ainsi, une nouvelle organisation de prise en charge des patients insuffisants cardiaques s'impose, comportant différents niveaux de soins constituant autant de structures pyramidales que de régions françaises. La base doit rester confiée aux médecins généralistes de plus en plus regroupés au sein de CPTS (communautés professionnelles territoriales de santé) où pourront intervenir des infirmières de pratique avancée, aidés par la cardiologie ambulatoire avec des consultations cardiologiques, la réalisation des échocardiographies, et si nécessaire le recours aux spécialistes en insuffisance cardiaque grâce à la téléconsultation. Ce niveau de soins assurera la prévention, le dépistage et le diagnostic de la maladie, en s'appuyant sur le dosage des biomarqueurs, ainsi que le suivi ambulatoire des formes légères à modérées d'insuffisance cardiaque, guidé à distance par l'expertise des centres de télésurveillance, les infirmières libérales, de pratique avancée et spécialisées en insuffisance cardiaque interagissant en réseau.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Les niveaux supérieurs seront hospitaliers, assurant la prise en charge des patients décompensés, leurs explorations et leurs traitements. Deux types de centres travaillant en réseau devront mailler le territoire. Les hôpitaux généraux et les cliniques constitueront le premier niveau, confié aux cardiologues de ces structures intéressées par l'insuffisance cardiaque. Ils assureront le traitement des décompensations modérées à sévères de patients souvent polyopathologiques, volontiers âgés, pouvant nécessiter l'expertise d'autres spécialités ou un avis gériatrique, ainsi que l'implantation des stimulateurs multisites et défibrillateurs si les médecins sont également formés à la rythmologie.

Le sommet de la pyramide, le deuxième niveau hospitalier, correspond aux centres hospitaliers universitaires ayant l'expertise en assistance circulatoire, aiguë et chronique, ainsi qu'en transplantation cardiaque assurant la prise en charge médico-chirurgicale des patients en insuffisance cardiaque avancée. Des équipes pluriprofessionnelles, comportant au moins un cardiologue, des infirmiers spécialisés en insuffisance cardiaque, un diététicien, un pharmacien et un kinésithérapeute, ayant un accès aisé à un plateau d'imagerie, constitueront l'ossature de ces deux types de

centres hospitaliers dédiés à l'insuffisance cardiaque. Elles assureront la prise en charge initiale des décompensations, si nécessaire au sein des USIC (unités de soins intensifs cardiologiques) pour les patients les plus sévères, la consultation d'annonce, l'optimisation des traitements de fond, la prise en charge des comorbidités comme la correction d'une carence martiale, en veillant à la qualité du rapport de sortie adressé aux médecins de terrain, en utilisant une *check-list* si nécessaire, l'éducation thérapeutique débutée dès la phase hospitalière, la planification de la sortie avec orientation si besoin vers un centre de réadaptation cardiologique et la coordination du suivi clinique, biologique et thérapeutique en s'aidant de la télésurveillance.

Les entrées directes dans ces centres seront favorisées, notamment celles des patients télésurveillés, pour désengorger les services de porte et accélérer l'accès aux soins. Les patients en insuffisance cardiaque avancée devront être identifiés et adressés précocement au centre de référence pour faire l'objet d'une expertise médico-chirurgicale grâce à des réunions de concertation pluriprofessionnelles et pluridisciplinaires, permettant de choisir l'option thérapeutique la plus adaptée. Pour les patients en phase terminale, ces centres devront

assurer le recours aux soins palliatifs aidés par une équipe mobile spécialisée. Ces centres dédiés à l'insuffisance cardiaque comporteront une USIC de niveau approprié, une unité d'hospitalisation traditionnelle de taille adaptée, souvent associée à une unité de rythmologie, et favoriseront une approche ambulatoire avec une unité d'hospitalisation de jour, permettant le suivi et le traitement des patients les plus sévères, des consultations de titration rapprochée et pluriprofessionnelles, grâce au forfait de prestation intermédiaire, et une structure d'éducation thérapeutique et de télésurveillance. Ils seront des lieux privilégiés de recherche clinique.

Au sein des centres de niveau 2 où sera assurée la formation des futurs cardiologues, les enseignants devront veiller à ce que leurs élèves soient formés, durant leurs 3 ans de phase d'approfondissement, à l'insuffisance cardiaque. Ces nouvelles générations qui irrigueront ensuite les hôpitaux généraux et les cliniques assureront alors le premier niveau de prise en charge hospitalière de ces patients, pouvant être aidés par leurs collègues internistes ou gériatres intéressés par la cardiologie, travaillant en collaboration et en connexion avec les centres de référence médico-chirurgicaux grâce à la téléexpertise.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Que retenir des nouvelles recommandations européennes de prise en charge de l'insuffisance cardiaque ?

RÉSUMÉ : Si la grande nouveauté des recommandations européennes de 2021 sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) concerne l'intégration de la classe des gliflozines dans le socle du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection (FE) diminuée, de nouveaux points méritent aussi d'être soulignés : le rapprochement de l'IC à fraction d'éjection modérément réduite (FEVG 40-50 %) de l'IC à FE réduite avec les mêmes implications thérapeutiques, la notion de traitement de 2^e ligne chez les patients restant symptomatiques ou s'aggravant, la place particulière accordée à la sortie d'hospitalisation et à la prise en charge globale du patient, le dépistage et la correction de la carence martiale avant la sortie d'hospitalisation, la place du MitraClip dans l'insuffisance mitrale secondaire, une meilleure reconnaissance de l'IC avancée et la nécessité d'adresser ces patients dans un centre tertiaire, la cardio-oncologie, l'amylose cardiaque...

En revanche, les données récentes issues de l'étude EMPEROR-Preserved n'ont pas pu être prises en compte pour modifier les recommandations sur la prise en charge de l'IC à FE préservée.



R. ISNARD
Service de Cardiologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Comme à chaque nouvelle version, les recommandations 2021 de la Société européenne de cardiologie sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) ont intégré les résultats des études publiées depuis 2016 et de nature à modifier nos pratiques. De plus, un certain nombre d'évolutions sont également proposées, parfois uniquement basées sur le consensus d'experts. Au-delà de ces aspects incontournables, ces recommandations consacrent aussi une large place à l'insuffisance cardiaque avancée, à l'insuffisance cardiaque aiguë et aux comorbidités. Nous insisterons ici surtout sur les principales modifications par rapport aux recommandations précédentes.

Diagnostic de l'insuffisance cardiaque

Il y a peu de modifications sur le diagnostic, qui reste basé en cas de

symptômes ou de signes évocateurs sur le dosage du BNP/NT-proBNP et l'échocardiographie. On peut indiquer la place du cathétérisme droit en cas de suspicion de péricardite constrictive ou de cardiomyopathie restrictive (IIa, C), et à l'effort dans des cas sélectionnés d'IC à fraction d'éjection (FE) préservée (IIb, C), notamment pour le "stress diastolique" (augmentation anormale de la pression capillaire à l'effort).

Pour le diagnostic étiologique, la coronarographie passe de (IIa, C) à (IIb, C) pour les patients ayant une probabilité intermédiaire ou élevée de coronaropathie et une ischémie myocardique documentée sur les tests non invasifs.

Au contraire, le scanner coronaire passe de (IIb, C) à (IIa, C) chez les patients ayant une probabilité de maladie coronaire faible à intermédiaire ou un test non invasif non concluant.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Traitement de l'IC chronique à fraction d'éjection réduite

Avec les gliflozines dans l'IC à FE réduite (ICFER), on passe à une quadrithérapie incontournable et c'est la grande nouveauté des recommandations 2021.

Trois grandes classes thérapeutiques étaient jusqu'à présent recommandées dans l'IC à FE réduite avec comme indication une réduction de la mortalité et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque : les bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou le sacubitril/valsartan, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, avec un niveau de recommandation I, A (I, B pour le sacubitril/valsartan).

À la suite des résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced, montrant une baisse d'environ 25 % du critère principal (décès cardiovasculaires, hospitalisations pour insuffisance cardiaque), une 4^e classe thérapeutique, représentée par les deux inhibiteurs de SGLT2 disponibles, la **dapagliflozine** et l'**empagliflozine**, est aujourd'hui recommandée en première intention pour tous les patients ayant une IC à FE réduite (I, A) afin de réduire la mortalité et les hospitalisations pour IC.

En outre, les 4 classes thérapeutiques sont pratiquement mises sur un pied d'égalité. Ainsi, contrairement à la démarche progressive et par paliers prônée dans les recommandations de 2016 (d'abord IEC et bêtabloquant, puis ajout d'un antialdostérone, puis remplacement de l'IEC par sacubitril/valsartan), cette nouvelle version recommande cette quadrithérapie comme la base du traitement optimal des patients ayant une ICFer.

Le sacubitril/valsartan reste proposé en remplacement des IEC chez des patients déjà sous IEC (étude PARADIGM). Depuis 2016, les études INITIATION

et PIONEER ont montré que l'introduction précoce du sacubitril/valsartan au décours immédiat d'une décompensation et/ou chez des patients n'ayant pas encore reçu de bloqueurs du SRA était possible, bien tolérée et avec un bénéfice clinique potentiel. L'indication du sacubitril/valsartan en première intention chez des patients vierges de traitement par IEC est donc admise, avec toutefois un niveau de recommandation plus faible (IIb, B).

Autre nouveauté, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 sont mis au deuxième plan et réservés aux patients ne tolérant pas les IEC ou le sacubitril/valsartan pour diminuer la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour IC.

En deuxième intention, chez les patients restant symptomatiques malgré le traitement de base, à côté de l'ivabradine (IIa), de l'association hydralazine/dinitrate d'isosorbide (non disponible en France) chez les sujets à peau noire (IIa, B) et de la digoxine (IIb, B), apparaît un nouveau médicament, le **vériciguat**, qui est un activateur de la guanylate cyclase soluble (augmentation de la production de GMPc). Il est recommandé chez des patients graves ayant présenté une décompensation récente, à la suite des preuves d'efficacité mises en évidence dans l'étude VICTORIA (IIb, B). En revanche, l'activateur de la myosine (omécantiv mécarbil) testé dans l'étude GALACTIC n'intègre pas cette version des recommandations.

IC à FEVG modérément réduite

Il y a d'abord un changement sémantique : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) intermédiaire 40-50 % ("*mid range*") qui avait suscité de nombreux commentaires s'appelle désormais IC à FE modérément réduite. Ainsi, contrairement à ce qui avait été suggéré dans les recommandations précédentes, on rapproche

aujourd'hui plus ces patients de l'IC à FEVG réduite que de l'IC à FE préservée. De fait, à partir des analyses *a posteriori* de plusieurs essais montrant une baisse des hospitalisations pour IC et de la mortalité CV, chez des patients ayant une FEVG comprise en 40 et 55 % et recevant du candésartan (étude CHARM), des bêtabloquants (méta-analyse), de la spironolactone (étude TOPCAT) ou du sacubitril/valsartan (étude PARAGON), des recommandations sont émises pour traiter les patients ayant une IC à FE modérément réduite par IEC ou sartans ou sacubitril/valsartan, bêtabloquants et bloqueurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes, comme les ICFer, avec un niveau de recommandation IIb, C.

À la sortie d'une hospitalisation

La prise en charge des patients à la sortie d'une hospitalisation pour décompensation fait l'objet d'une attention particulière. Ainsi, la persistance de signes de congestion à la sortie est clairement identifiée comme un facteur majeur de risque de réhospitalisation. Elle doit être recherchée et traitée par des doses appropriées de diurétiques (I, C). Chez les patients présentant une aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, les traitements oraux doivent en règle être poursuivis, sauf cas particuliers (instabilité hémodynamique, hypotension, insuffisance rénale ou hyperkaliémie) et leurs posologies doivent être optimisées une fois que le patient est stabilisé. Les classes médicamenteuses ayant un impact sur le pronostic doivent être introduites avant la sortie (I, C). Cela peut concerner le sacubitril/valsartan comme les gliflozines.

La recherche d'une carence martiale (dosage de la ferritine et de la capacité de saturation de la transferrine) et sa correction si elle est présente avant la sortie de l'hôpital sont aussi recommandées (IIa, B) suite aux résultats de l'étude AFFIRM-HF. Il est également recom-

mandé de rechercher régulièrement la carence martiale au cours du suivi (I, A).

Enfin, une consultation doit être programmée 1 à 2 semaines après la sortie (I, C) pour réévaluation clinique et biologique à la recherche de signes congestifs ou d'une mauvaise tolérance des médicaments et afin d'augmenter les doses et/ou d'introduire une des 4 classes médicamenteuses qui n'aurait pas encore été prescrite.

Traitement "électrique" de l'insuffisance cardiaque

Après les résultats de l'étude DANISH, l'indication du défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire chez les patients ayant une ICFer d'origine non ischémique et une FEVG $\leq 35\%$ passe de niveau (I, A) à un niveau (IIa, A), après au moins 3 mois de traitement médical optimal. Il faut rappeler ici que l'analyse en sous-groupes de cette étude suggérait que seuls les patients de moins de 70 ans tiraient un bénéfice du DAI. D'autres sous-groupes peuvent aussi en tirer bénéfice, comme par exemple les patients ayant une lami-nopathie, une sarcoïdose ou simplement une fibrose étendue en IRM.

De même, le niveau de recommandation pour une resynchronisation chez les patients ayant une ICFer, une FEVG $< 35\%$, un bloc de branche gauche (BBG) et une durée de QRS de 130 à 149 msec passe de (I, B) à (IIa, B). À l'opposé, les patients ayant un *pacing* VD et une FEVG $< 35\%$ qui s'aggravent ont une indication de resynchronisation qui passe de (IIb, B) à (IIa, B).

IC associée au rétrécissement aortique ou à une insuffisance mitrale

Si les indications du TAVI dans le rétrécissement aortique se sont étendues, sans que cela soit spécifique à l'in-

suffisance cardiaque, c'est surtout du côté de la réparation percutanée bord à bord de l'insuffisance mitrale secondaire que les recommandations ont évolué après les résultats des études COAPT et MITRA-FR. Ainsi, cette procédure doit être envisagée chez des patients **soigneusement sélectionnés**, non éligibles à la chirurgie, n'ayant pas besoin de revascularisation coronaire et répondant aux critères de l'étude COAPT pour diminuer le risque d'hospitalisation pour IC (IIa, B). Elle peut éventuellement être considérée lorsque les critères ne sont pas réunis (IIb, C), mais dans ce cas avec pour objectif d'améliorer les symptômes.

IC à fraction d'éjection préservée (ICFep)

Les recommandations 2021 ont été bouclées avant que les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved ne soient disponibles, ce qui explique qu'il ne soit fait mention des gliflozines dans cette indication que pour les patients diabétiques. On sait cependant qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été donnée pour l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque sans mention de la FEVG. Une recommandation mise en avant comme nouvelle, mais qui ne l'est en réalité pas vraiment, concerne la recherche d'étiologies et/ou de comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires (I, C) : cela va de

l'hypertension artérielle (HTA) et de la maladie coronaire à la fibrillation atriale (FA) et à l'amylose.

L'amylose fait l'objet d'une nouvelle recommandation concernant le tafamidis, qui est indiqué chez les patients en stades NYHA I et II ayant une amylose cardiaque d'origine génétique (mutation sur le gène de la transthyréline) (I, B) ou une amylose sauvage ou sénile (I, B) pour diminuer les symptômes, les hospitalisations cardiovasculaires et la mortalité, suite aux résultats de l'étude ATTR-ACT de 2018.

IC avancée

L'insuffisance cardiaque avancée fait l'objet d'un paragraphe beaucoup plus long et détaillé que sur la version précédente, avec notamment plusieurs algorithmes de décision permettant de guider la stratégie et détaillant les caractéristiques qui doivent inciter à référer ces patients dans un centre expert (**tableaux I et II**).

Prise en charge globale du patient insuffisant cardiaque

La prise en charge du patient IC par des programmes multidisciplinaires était déjà fortement recommandée précédemment (niveau I, A). À la suite de nouvelles méta-analyses, les recomman-

1. Symptômes sévères et persistants (NYHA III fort ou IV)
2. Dysfonctionnement VG sévère :
 - FEVG $< 30\%$
 - IC droite isolée
 - Patient avec atteinte valvulaire ou congénitale non opérable
 - BNP/NT-proBNP élevé et atteinte structurale ou fonctionnelle importante d'une ICFep
3. Épisodes de décompensation/bas débit/arythmie ventriculaire maligne à l'origine d'au moins 2 hospitalisations dans les 12 derniers mois
4. Atteinte majeure de la capacité à l'effort (test de marche de 6 min < 300 m, pic $VO_2 < 12$ mL/kg/min ou $< 50\%$ de la valeur théorique)

Tableau I : Critères de définition d'une insuffisance cardiaque avancée.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

1. NYHA 3 ou 4 sous traitement médical optimal incluant resynchronisation
2. NYHA 2 et l'un des facteurs suivants :
 - Au moins 2 hospitalisations non planifiées dans l'année pour IC
 - Administration d'inotropes
 - Intolérance aux bloqueurs du SRA ou aux bêtabloquants
 - FEVG < 20 %
 - Atteinte de la FEVD
 - Aggravation de la fonction rénale ou hépatique
 - Arythmies ventriculaires graves ou chocs appropriés
 - Nécessité d'augmenter les doses de diurétiques pour contrôler la congestion
 - Pression artérielle systolique < 90 mmHg ou signes d'hypoperfusion

Tableau II : Critères de gravité justifiant un avis dans un centre tertiaire d'IC.

dations actuelles détaillent les mesures susceptibles d'améliorer le pronostic des patients : ainsi, les visites à domicile par des infirmières ou le suivi à partir de centres dédiés à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque permettent de diminuer la mortalité et les hospitalisations pour IC et sont donc fortement recommandés (I, A). De même, les interventions visant à rendre le patient plus autonome vis-à-vis de la gestion de sa maladie ont fait la preuve de leur efficacité (niveau I, A) : cela concerne l'éducation et l'information du patient sur la surveillance des signes et des symptômes ainsi que l'attitude recommandée en cas d'aggravation, l'observance des traitements, l'activité physique, les recommandations diététiques et l'arrêt du tabac.

Deux nouveautés sont à souligner concernant cette prise en charge globale : – les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique sont recommandées avec un niveau IIa, B, la vaccination anti-Covid est mentionnée également ; – la télésurveillance non invasive peut être considérée sur la base de la méta-analyse de Cochrane et plusieurs études individuelles neutres ainsi qu'une étude positive (niveau IIb, B). C'est important à noter puisque, après l'expérience ETAPES, la télésurveillance va entrer dans le droit commun en termes de remboursement en France.

■ IC aiguë

Le traitement de l'IC aiguë n'a pas subi de bouleversement depuis de nombreuses années. Depuis 2016, deux études, TRUE-AHF et RELAX-AHF-2, ont évalué l'efficacité d'une perfusion de 48 h de vasodilatateurs (respectivement l'ularitide et la sérélinaxine), administrée dans les premières heures après l'admission. Ces deux études n'ont pas montré de différence entre le produit actif et le placebo sur la survie à 15 mois et à 180 jours. Ainsi, l'idée qu'un traitement donné en intraveineuse pendant un temps limité à la phase initiale d'une décompensation, si puissant soit-il sur la décongestion, puisse améliorer le pronostic à moyen terme des patients a échoué. Au contraire, il semble bien que ce soit les traitements donnés *per os* introduits ou optimisés qui vont être poursuivis à la sortie qui seront à même d'améliorer le pronostic.

Les principales modifications sur l'IC aiguë présentées dans ces recommandations reviennent sur la présentation en 4 tableaux cliniques distincts (insuffisance cardiaque aiguë décompensée, œdème aigu pulmonaire, insuffisance cardiaque droite isolée et choc cardiogénique) avec un algorithme décisionnel proposé dans chaque situation.

Concernant les causes à l'origine de l'insuffisance cardiaque, l'acronyme

CHAMP (pour syndrome Coronarien aigu, crise Hypertensive, Arythmie, complication Mécanique, embolie Pulmonaire) est devenu CHAMPIT (avec en plus Infection et Tamponnade).

Certaines recommandations ont évolué : ainsi, l'association d'un diurétique de l'anse avec un diurétique thiazidique chez les patients ayant une résistance aux diurétiques est recommandée avec niveau IIa, B (contre IIb, C en 2016, où figurait également la spironolactone). Les vasodilatateurs qui étaient recommandés dans l'IC hypertensive ou si la PAS était > 90 mmHg (IIa, B) sont relégués en IIb, B lorsque la pression artérielle systolique est > 110 mmHg. L'utilisation d'opiacés est plutôt contre-indiquée (niveau III, C *versus* IIb, C) sauf cas extrême de douleur ou anxiété compte tenu de données rétrospectives négatives. Enfin, l'utilisation d'une assistance de courte durée en cas de choc cardiogénique de type ECMO en attente de récupération, de décision ou d'assistance plus prolongée passe de (IIb, C) à (IIa, C).

Chez le patient déjà sous diurétique, la dose initiale de furosémide IV proposée est égale à 1 à 2 fois la dose prise oralement, la réponse diurétique adéquate proposée est de 100 à 150 mL/h ; si la réponse est adéquate après 6 heures, on poursuit la même dose, sinon on double la dose.

■ Recommandations pour les patients atteints de cancer

Enfin, pour la première fois apparaissent des recommandations pour les patients atteints d'un cancer : ainsi, il est recommandé de faire un dépistage cardiovasculaire chez les patients à risque de cardiotoxicité, c'est-à-dire ayant un des facteurs de risque cardiovasculaire, un antécédent de cardiotoxicité ou recevant des traitements cardiotoxiques (I, C), au mieux chez un cardiologue ayant un intérêt en cardio-oncologie. Devant

l'apparition d'une atteinte de la fonction systolique (baisse d'au moins 10 % de la FEVG ou FEVG < 50 %), un traitement par IEC et bêtabloquant (de préférence carvédilol) est recommandé (IIa, B).

■ Conclusion

Au total, les nouvelles recommandations de 2021 sont plus longues et plus complètes que les recommandations de 2016 et permettent de détailler de nombreux aspects. Le point le plus marquant reste la quadrithérapie comme base du traitement de première intention de l'IC à FE réduite, et sans doute également l'arrimage de l'insuffisance cardiaque à FE modérément réduite (40-50 %) à l'IC à FE réduite. Il faut sans doute regretter que les résultats favorables de l'empagliflozine dans l'IC à FE préservée de EMPEROR-Preserved n'aient pas été inclus dans cette version mais cela n'empêchera sans doute pas une évolution rapide des pratiques, et

ce d'autant que l'on sait déjà que les résultats de DELIVER avec la dapagliflozine sont positifs.

POUR EN SAVOIR PLUS

- McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.
- McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:995-2008.
- PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
- VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DEVORE AD *et al.* Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*, 2019;380:539-548.
- ARMSTRONG PW, PIESKE B, ANSTROM KJ *et al.* Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2020;382:1883-1893.
- SOLOMON SD, VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL *et al.* Sacubitril/Valsartan Across the

Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*, 2020;141:352-361.

- STONE GW, LINDENFELD J, ABRAHAM WT *et al.* Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2018;379:2307-2318.
- ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al.* Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461
- MAURER MS, SCHWARTZ JH, GUNDAPANENI B *et al.* Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2018;379:1007-1016.
- KOEHLER F, KOEHLER K, DECKWART O *et al.* Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*, 2018;392:1047-1057.

L'auteur déclare avoir reçu des subventions de recherche et des honoraires pour des conférences ou des conseils de la part de AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Servier, Vifor.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Mécanismes d'action des nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque : conséquences cliniques

RÉSUMÉ : De nouveaux médicaments ont récemment démontré leur bénéfice pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, notamment les inhibiteurs de SGLT2 et les stimulateurs de la guanylate cyclase. Ces traitements ne ciblent pas spécifiquement les systèmes neuro-hormonaux (système rénine-angiotensine-aldostérone et système sympathique) qui étaient jusqu'à récemment la base du traitement de l'insuffisance cardiaque.

Cet article présente les connaissances actuelles sur leurs mécanismes d'action afin de mieux saisir ce qui peut expliquer le bénéfice observé. Ces notions sont importantes car on rentre dans une polypharmacie qui nécessitera à terme de mieux définir les combinaisons optimales et les sous-groupes de patients insuffisants cardiaques qui bénéficieront le plus de certaines classes médicamenteuses.



J.-S. HULOT

Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

Après de nombreuses années de stabilité, la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite connaît une évolution avec l'arrivée de plusieurs médicaments indiqués en première et en deuxième ligne. Les nouveaux venus correspondent essentiellement à deux classes thérapeutiques qui ont récemment démontré leur bénéfice dans l'insuffisance cardiaque : les inhibiteurs de SGLT2 (SGLT2i), recommandés en première ligne, et les stimulateurs de la guanylate cyclase, recommandés en seconde ligne chez les patients en aggravation (autrement dit "worsening").

Beaucoup d'articles ont été écrits sur la démonstration de leur bénéfice, leur manipulation et leur place dans la stratégie thérapeutique. Mais on en sait paradoxalement un peu moins sur leur réel mécanisme d'action. Autrement dit : comment marchent-ils pour être bénéfiques chez l'insuffisant cardiaque ? Cette question est d'autant plus per-

tinente qu'il faut se souvenir que ces deux classes n'ont pas été initialement développées pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les inhibiteurs de SGLT2 ont été conçus comme des antidiabétiques et les stimulateurs de la guanylate cyclase comme des vasodilatateurs. Cet article a pour but d'essayer de comprendre les mécanismes d'action qui soutiennent le bénéfice dans l'insuffisance cardiaque de ces deux classes thérapeutiques, en s'aidant des observations cliniques.

Les inhibiteurs de SGLT2

1. Un effet diurétique pur ?

La première cible de ces médicaments est un cotransporteur de sodium et de glucose nommé SGLT2 et situé au niveau du tube contourné proximal. Ce cotransporteur réabsorbe 90 % du glucose filtré et son blocage induit une glycosurie diminuant l'hyperglycémie,

expliquant son effet antidiabétique. Il faut cependant noter que ce cotransporteur est surexprimé et particulièrement actif chez le diabétique, mais nettement moins chez le non-diabétique. Pourtant, les effets bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque sont les mêmes, que les patients soient diabétiques ou non [1-3]. Il existe en effet une augmentation de la natriurèse, notamment chez les diabétiques et à l'initiation du traitement [4]. Globalement, les gliflozines sont capables de réduire la volémie dans des niveaux identiques à ceux observés sous thiazidiques [5].

Il y a plusieurs éléments qui plaident pour une part diurétique dans l'effet bénéfique des inhibiteurs SGLT2 chez l'insuffisant cardiaque. Le principal est la précocité de leur bénéfice, observé dès 14 jours dans les principaux essais randomisés en prévention chez les diabétiques ou de phase III chez les insuffisants cardiaques [1, 2, 6]. Dans les essais cliniques initiaux conduits chez les diabétiques (qui n'étaient pas insuffisants cardiaques au moment de la randomisation), on observe bien une réduction significative du risque de présenter une insuffisance cardiaque congestive [6]. De même, ce critère est systématiquement amélioré dans les essais conduits dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite [1, 2], et même plus récemment dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée [7]. Cela va donc dans le sens d'un effet favorable des gliflozines sur le contrôle de la volémie. D'autres études plaident aussi en faveur d'un effet sur une diminution de l'œdème interstitiel (dans la peau et dans les muscles) en ciblant plus spécifiquement le sodium stocké à ce niveau-là [8].

Mais d'un autre côté, les effets bénéfiques observés sous SGLT2i dépassent largement ceux observés avec les diurétiques classiques prescrits chez les insuffisants cardiaques. Et *a fortiori*, si on doit les comparer plutôt à des thiazidiques ! D'ailleurs, la réduction de pression artérielle observée après la mise en route

d'une gliflozine est très modérée, de l'ordre de 1 à 2 mmHg [1]. À moins que les inhibiteurs de SGLT2 fonctionnent aussi par un effet synergistique avec les autres diurétiques, notamment les diurétiques de l'anse comme récemment suggéré ? [9]

2. Un effet métabolique ajouté ?

On n'est donc pas face à un diurétique traditionnel, si bien que d'autres mécanismes sont probablement en jeu. L'un des mécanismes intéressants implique un changement énergétique cardiaque favorisant son fonctionnement [10]. Les inhibiteurs de SGLT2 ont en effet une capacité à favoriser des voies métaboliques qui génèrent des corps cétoniques (ou cétones) [10, 11]. Les corps cétoniques sont des substances très énergisantes mais généralement produites par l'oxydation des acides gras en remplacement de sucres qui deviendraient indisponibles : c'est la classique acidocétose révélatrice du diabète de type 1. La production accrue de cétones endogènes va représenter une source d'énergie alternative tout à fait favorable pour le tissu cardiaque.

Le cœur est l'organe le plus énergivore de l'organisme ! Il travaille en flux tendu avec une production continue et massive d'ATP pour l'aider dans son travail de pompe. Mais en cas d'insuffisance cardiaque, le métabolisme cardiaque mitochondrial est altéré, le cœur est en détresse énergétique. L'apport d'une nouvelle source énergétique puissante est donc de nature à favoriser la production énergétique cardiaque (notamment d'ATP).

Parmi les autres traitements de l'insuffisance cardiaque, seuls les inhibiteurs de SGLT2 actionneraient ce mécanisme, ce qui pourrait expliquer leur singularité [10]. Cet effet permet aussi de mieux expliquer les formidables bénéfices observés sur la mortalité cardiovasculaire mais aussi toutes causes [1] ! On est donc déjà plus loin d'un simple effet

diurétique, et plutôt sur un original effet métabolo-diurétique.

3. Un effet rénal autre que diurétique ?

Le rein est l'autre organe qui bénéficie pleinement du traitement par inhibiteurs de SGLT2 [12]. De nombreuses études ont démontré l'effet néphroprotecteur de cette classe médicamenteuse, chez l'insuffisant cardiaque mais aussi en dehors de toute insuffisance cardiaque [3]. Plusieurs études ont montré que les inhibiteurs de SGLT2 améliorent l'hémodynamique rénale et la fonction vasculaire rénale, ce qui leur confère sur le long terme un effet néphroprotecteur avec une préservation améliorée du débit de filtration glomérulaire [3]. De ce fait, il existe une amélioration de la connexion cœur-rein et il est fort probable que les patients avec syndrome cardio-rénal vont tirer un grand bénéfice du traitement par inhibiteurs SGLT2, même si ce n'est pas encore formellement démontré [3, 13].

De plus, des élévations modestes mais nettes de l'hématocrite (de 2 à 4 %) sont observées dans les essais cliniques chez les patients sous inhibiteurs de SGLT2 et cela ne peut pas être seulement expliqué par l'hémoconcentration. Il a en effet été montré que ces molécules favorisent la production d'érythropoïétine, probablement par une stimulation directe des cellules productrices au niveau rénal. Voici un autre effet inattendu mais tout à fait bénéfique pour nos insuffisants cardiaques.

4. Un peu de tout cela en fait

D'autres effets sont aussi proposés et jouent peut-être un rôle, quoique probablement plus marginal. On peut citer également les interactions avec les voies neurohormonales classiquement activées chez l'insuffisant cardiaque à fraction d'éjection réduite et la réduction de l'hyperactivité sympathique en inhibant le recyclage de la norépinéphrine. Il est probable que le bénéfice résulte de toutes

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

ces actions, mais il est intéressant de voir que personne ne sait aujourd'hui vraiment quel est le mécanisme prédominant. L'essentiel étant bien sûr que tout cela aille dans le bon sens.

Les stimulateurs de la guanylate cyclase

Le vériciguat est un médicament qui va prochainement arriver à disposition des praticiens pour le traitement en seconde ligne des patients avec insuffisance cardiaque en aggravation, c'est-à-dire après une décompensation récente ayant nécessité un traitement intraveineux et qui restent symptomatiques malgré le traitement standard optimisé [14].

Cette molécule fonctionne en stimulant une enzyme nommée la guanylate cyclase soluble (dite sGC), qui est la source d'un second messenger nommé cGMP. Les voies de signalisation liées à la cGMP sont en effet déficientes dans l'insuffisance cardiaque en raison d'une action délétère de processus liés au stress oxydant [14, 15]. Pourtant, ces voies ont un rôle protecteur au niveau général et cardiaque. Au niveau cardiaque, la cGMP va activer des processus limitant le remodelage, notamment fibrotique. Au niveau vasculaire, l'activation de ces voies a une action vasodilatatrice, limitant donc l'hyperpression et améliorant la perfusion d'organe.

La voie cGMP est également activée par la stimulation des peptides natriurétiques mais par un récepteur et une signalisation différents de ceux qui vont être ciblés par le vériciguat. En effet, le vériciguat va cibler un mode de stimulation de la production de la cGMP qui dépend du NO, alors que les peptides natriurétiques stimulent des récepteurs spécifiques. L'action finale du vériciguat est donc de restaurer les taux de cGMP chez les patients insuffisants cardiaques, en rétablissant spécifiquement l'activité de la voie NO/sGC/cGMP [14].

On peut à juste titre se dire que d'autres médicaments sont aussi capables d'augmenter les taux de cGMP, notamment les donneurs de NO (comme les dérivés nitrés) ou les inhibiteurs de phosphodiesterases (notamment de type 5) [15]. Le vériciguat a un mode d'action qui est cependant différent de ces autres classes médicamenteuses. Il s'agit en effet d'une action qui restaure la sensibilité au NO endogène de la guanylate cyclase, luttant au niveau de cette enzyme contre les effets délétères du stress oxydant. Autrement dit, le vériciguat stimule à bas grade la guanylate cyclase au niveau basal mais celle-ci retrouve sa sensibilité naturelle de réponse au NO et la voie de production de la cGMP.

Les donneurs de NO fonctionnent différemment car il s'agit d'un ajout exogène de NO, résultant en une hyperstimulation du système et sa désensibilisation (effet classique et connu en cas de traitement chronique). Les inhibiteurs de phosphodiesterases empêchent la dégradation de la cGMP, mais d'autres voies peuvent alors être activées progressivement pour rediminuer leurs taux. Ainsi, ces deux dernières classes n'étaient pas parfaitement adaptées à un traitement chronique, ce qui n'est plus le cas du vériciguat. Cela peut expliquer son bénéfice dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique comparativement aux autres classes médicamenteuses.

Ce mécanisme d'action a également une conséquence clinique en termes de tolérance. Le NO est sécrété de manière endogène par les cellules endothéliales afin de provoquer un relâchement des cellules musculaires lisses, amenant à une action vasodilatatrice aiguë. Un effet vasodilatateur est observé au début du traitement par vériciguat avec une baisse très modérée de la tension artérielle (3 à 4 mmHg) [16, 17]. Mais cet effet est facilement géré par une titration progressive du traitement avec un premier palier à ¼ de dose (2,5 mg par jour), puis une augmentation en deux paliers à la dose

optimale de 10 mg par jour. Par la suite, ce médicament restaure la réponse au NO endogène (ou physiologique), ce qui va limiter une activation inadaptée de l'enzyme. Ainsi, le profil tensionnel est très vite stabilisé, sans baisse de tension artérielle par rapport au placebo dans les essais cliniques [17]. Le taux d'épisodes d'hypotension artérielle n'est pas augmenté. On gagne donc le bénéfice de la stimulation du NO sans en avoir les inconvénients.

Enfin, il s'agit d'une voie qui est aussi stimulée par les peptides natriurétiques. Il se pose donc la question d'une action synergique entre le vériciguat et les inhibiteurs de néprilysine (sacubitril en association avec le valsartan) qui vont également augmenter le taux de peptides natriurétiques en empêchant leur dégradation [14]. D'autres études seront nécessaires pour bien définir la combinaison optimale.

Conclusion

De nouveaux médicaments pour l'insuffisance cardiaque sont arrivés récemment et leur bénéfice s'explique par des mécanismes d'action très différents du ciblage des systèmes neurohormonaux (système rénine-angiotensine-aldostérone et système sympathique) qui constituaient jusqu'à récemment la base du traitement. Il est intéressant de connaître leurs mécanismes d'action car on rentre dans une polypharmacie qui nécessitera à terme de mieux définir les combinaisons optimales et les sous-groupes de patients insuffisants cardiaques qui bénéficieront le plus de certaines classes médicamenteuses.

BIBLIOGRAPHIE

1. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.*; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019; 381:1995-2008.

2. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.*; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
3. ZANNAD F, FERREIRA JP, POCOCK SJ *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
4. FERRANNINI E, BALDI S, FRASCERRA S *et al.* Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2017;40:771-776.
5. LAMBERS HEERSPINK HJ, DE ZEEUW D, WIE L *et al.* Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2013;15:853-862.
6. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al.*; Investigators E-RO. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
7. ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al.*; Investigators EM-PT. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
8. ANSARY TM, NAKANO D, NISHIYAMA A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci*, 2019;20:629.
9. GRIFFIN M, RAO VS, IVEY-MIRANDA J *et al.* Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*, 2020;142:1028-1039.
10. LOPASCHUK GD, VERMA S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*, 2020;5:632-644.
11. SAUCEDO-OROZCO H, VOORRIPS SN, YURISTA SR *et al.* SGLT2 Inhibitors and Ketone Metabolism in Heart Failure. *J Lipid Atheroscler*, 2022;11:1-19.
12. HEERSPINK HJL, STEFANSSON BV, CORREA-ROTTER R *et al.*; DAPA-CKD Trial Committee and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2020;383:1436-1446.
13. SALVATORE T, GALIERO R, CATURANO A *et al.* An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*, 2022;23:3651.
14. HULOT JS, TROCHU JN, DONAL E *et al.* Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*, 2021;22:1847-1855.
15. EMDIN M, AIMO A, CASTIGLIONE V *et al.* Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:1795-1807.
16. LAM CSP, MULDER H, LOPATIN Y *et al.*; VICTORIA Study Group. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. *J Am Heart Assoc*, 2021;10:e021094.
17. ARMSTRONGPW, ANSTROMKJ, O'CONNORCM *et al.*; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Reply. *N Engl J Med*, 2020;383:1497-1498.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec AstraZeneca, Bayer et Boehringer Ingelheim.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : gestion des traitements médicamenteux

RÉSUMÉ : Avec l'arrivée des inhibiteurs SGLT2, le traitement de première intention de l'ICFEr repose à présent sur les 4 classes médicamenteuses qui diminuent la mortalité et doivent être prescrites le plus rapidement possible après le diagnostic, leur bénéfice apparaissant dès les faibles posologies. Les iSGLT2 se sont révélés efficaces quel que soit le traitement antérieur et ne gênent pas l'implémentation ultérieure des posologies du bloqueur du SRA ou des bêtabloquants, leur effet hypotenseur étant peu marqué. Les recommandations offrent deux possibilités de prescription des ARNi, soit en première intention, le valsartan assurant alors le blocage du SRA, soit en deuxième intention en substitution des IEC, le choix entre ces deux attitudes dépendant essentiellement du niveau tensionnel. Les ARM restent indiqués et constituent un couple idéal avec les diurétiques de l'anse, évitant l'apparition d'une hypokaliémie.

Les différents profils cliniques des patients guideront l'ordre d'introduction de ces traitements qui seront différents dans l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique.

Les traitements médicamenteux de deuxième intention qui diminuent le risque d'hospitalisation se sont également enrichis avec la prochaine mise à disposition du vériciguat pour les patients présentant une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Ainsi, le traitement de l'ICFEr est devenu complexe, nécessitant d'être mis en œuvre par des équipes pluriprofessionnelles spécialisées, comprenant si possible des infirmières formées, participant à la titration, à la surveillance clinique et biologique, aidées par la télémédecine.



**M. GALINIER^{1,2}, P. FOURNIER¹, R. ITIER¹,
M. MASSOT¹, C. DELMAS^{1,2},
C. BIENDEL-PICQUET¹, J. RONCALLI^{1,2}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie,
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² Université Paul Sabatier-Toulouse III ;
Faculté de Médecine, TOULOUSE.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr) obéissait jusqu'à présent à une hiérarchie issue de l'histoire des essais thérapeutiques, les nouveaux traitements complétant les thérapeutiques antérieures. Les essais positifs avec les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ont conduit à une véritable révolution, le traitement de première intention de l'ICFEr reposant désormais sur les 4 classes thérapeutiques réduisant la mortalité, avec une recommandation de classe I et de niveau A : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou inhibiteur de la néprilysine associé à un antagoniste des

récepteurs de l'angiotensine 2 (ARNi), bêtabloquants, antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) et iSGLT2 [1].

Ces 4 classes médicamenteuses doivent être prescrites le plus rapidement possible après le diagnostic et leurs posologies augmentées progressivement, tous les 15 jours, jusque à la dose cible ou maximale tolérée. En effet, même prescrits à posologie faible ou modérée, ces traitements possèdent un effet bénéfique avant d'atteindre une dose pleine. Les iSGLT2 entrent ainsi dans le quatuor des traitements de base de l'ICFEr en devenant le 4^e pilier. Quant aux ARNi,

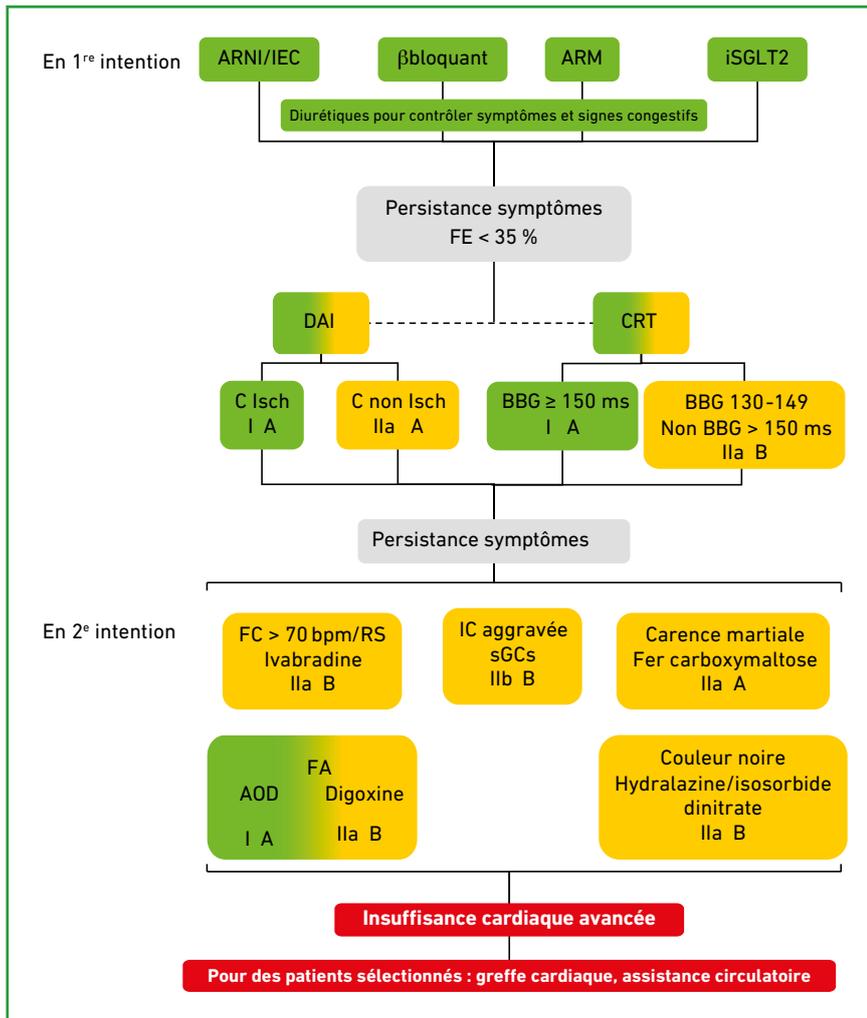


Fig. 1 : Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

ils peuvent désormais être prescrits en première intention, assurant le blocage du système rénine-angiotensine (SRA). La complexité de ce traitement nécessite une gestion rigoureuse, basée sur plusieurs schémas d'utilisation en fonction des profils cliniques possibles des patients (fig. 1).

■ Gestion des ARNi

Les recommandations offrent deux possibilités de prescription des ARNi, soit en première intention, le valsartan assurant alors le blocage du SRA (classe IIb, niveau B), soit en deuxième intention

en substitution d'un traitement antérieur par un IEC (classe I, niveau B). En pratique, le choix entre ces deux modalités d'utilisation dépend essentiellement du niveau tensionnel. Chez les patients dont la pression artérielle systolique (PAS) est > 100 mmHg – en dehors de ceux particulièrement fragiles chez lesquels on pourrait craindre les effets d'une hypotension comme ceux venant de présenter un choc cardiogénique – la prescription en première intention des ARNi a pour avantage un meilleur effet hémodynamique, comme le prouve l'étude PIONEER-HF [2] où l'administration du sacubitril/valsartan après une décompensation, soit pour

une insuffisance cardiaque *de novo*, soit pour une insuffisance cardiaque chronique décompensée, s'est révélée plus efficace que les seuls IEC (énalapril) sur la baisse des peptides natriurétiques, effet associé en analyse *post hoc* à une diminution des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque.

De plus, au long cours, les ARNi possèdent un puissant effet anti-remodelage comme l'a démontré l'étude PROVE-HF [3], en particulier chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie non ischémique [4]. Chez ces patients sélectionnés (PAS > 100 mmHg), l'utilisation du sacubitril/valsartan au décours d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë a été bien tolérée tant au plan clinique que biologique, confirmant les données de l'étude TRANSITION [5]. Cette utilisation des ARNi en première intention a pour avantage une simplification du suivi ultérieur évitant la phase de substitution avec l'IEC.

A contrario, chez les patients les plus fragiles, notamment si la PAS est < 100 mmHg, il faut rester fidèle à la prescription en première intention des IEC à faible posologie, comme 1,25 mg × 2/j de ramipril, pour bloquer le SRA. Si une utilisation secondaire des ARNi est rapidement envisagée, certains utilisent alors le valsartan à faible posologie (40 mg × 2/j) pour éviter la période des 36 h d'arrêt des IEC avant de pouvoir débiter des ARNi. Cependant, dans les dernières recommandations européennes, l'utilisation des ARA2 seuls pour bloquer le SRA n'est plus possible qu'en deuxième intention pour remplacer un IEC, en cas de contre-indication ou d'intolérance (classe I, niveau B).

Dans tous les cas, les contre-indications des ARNi, en dehors du niveau tensionnel, sont identiques : débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < 30 mL/min, kaliémie (K) > 5,4 mmol/L. Quant au schéma de titration, il dépend de la prescription antérieure ou non d'un IEC/ARA2, de la posologie atteinte, du niveau tensionnel et des données biolo-

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

giques. En cas d'utilisation en première intention d'un ARNi, il faut systématiquement débiter à la posologie la plus basse de 24 mg de sacubitril et de 26 mg de valsartan, alors qu'en cas de prescription antérieure d'une pleine dose d'IEC ou d'ARA2 on peut débiter à la dose intermédiaire de 49 mg de sacubitril et de 51 mg de valsartan, sauf chez les patients dont la PAS est entre 100 et 110 mmHg, ou présentant un DFG entre 60 et 30 mL/min, pour lesquels il faut utiliser la posologie la plus basse. L'augmentation ultérieure des doses jusqu'à la posologie optimale de 97 mg de sacubitril et de 103 mg de valsartan se fera par palier de 4 semaines. Un contrôle de la créatininémie et de la kaliémie devra être réalisé dans les 15 jours suivant chaque implémentation de posologie.

Gestion des iSGLT2

Après avoir démontré un bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2, qu'ils aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque, au cours d'essais thérapeutiques s'intéressant à 4 molécules différentes démontrant qu'il s'agit d'un effet de classe, les iSGLT2 ont fait l'objet de deux études *versus* placebo au cours de l'IC-FEr ($FE \leq 40\%$): les études DAPA-HF [6] et EMPEROR-Reduced [7], où la dapagliflozine et l'empagliflozine, à la même posologie de 10 mg/j, ont réduit respectivement de 26 et 25 % leur critère primaire composite, associant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires avec une excellente tolérance. La méta-analyse de ces deux essais retrouve sous l'effet des iSGLT2 une diminution de 13 % de la mortalité totale et de 14 % des décès cardiovasculaires associée à une réduction de 31 % de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 48 % des événements rénaux, bénéfices indépendants du statut glycémique des patients. Ces résultats ont conduit à une recommandation de classe I et de

niveau A pour leur utilisation en première intention dans le traitement de l'IC-FEr, en faisant un des traitements de base de l'insuffisance cardiaque.

La prescription des iSGLT2 est particulièrement simple avec une dose unique, en monoprise quotidienne, par voie orale, de 10 mg de dapagliflozine ou d'empagliflozine, sans titration secondaire, avec une utilisation possible jusqu'à un DFG de 20 mL/min, en association à tous les autres traitements de l'insuffisance cardiaque. À la différence des autres diurétiques, ils diminuent l'uricémie et n'induisent pas de variation de la kaliémie. Quant à la baisse très modérée du DFG observée en début de traitement, elle ne traduit que leur effet hémodynamique intrarénal, diminuant initialement le débit de filtration glomérulaire en induisant une vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule, secondaire à la mise en jeu qu'ils induisent de la balance tubuloglomérulaire, expliquant leur effet néphroprotecteur à moyen et long terme. Ainsi, elle ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement. Néanmoins, le suivi de quelques règles de prescription est nécessaire pour éviter leurs exceptionnels effets secondaires, en particulier chez les insuffisants cardiaques diabétiques.

1. Particularités de prescription des iSGLT2 chez les diabétiques

Initialement développés pour le traitement du diabète, les iSGLT2 sont devenus pour les cardiologues des médicaments de l'insuffisance cardiaque qui accessoirement diminuent la glycémie. Ainsi, lors de leur prescription cardiologique, l'existence d'un diabète peut poser un problème en raison de la crainte de générer, en association aux traitements hypoglycémiantes antérieurs, une hypoglycémie dont on connaît le caractère particulièrement délétère chez des patients fragiles comme les insuffisants cardiaques.

En fait, les iSGLT2 n'induisent pas de glycosurie, leur mécanisme d'action

hypoglycémiant, si la glycémie est $< 0,8$ g/L. En effet, si la glycémie n'est pas élevée, les iSGLT2 ne peuvent pas induire d'hypoglycémie. De plus, en cas d'insuffisance rénale, très fréquemment associée à l'insuffisance cardiaque notamment chez les diabétiques, l'efficacité hypoglycémiant des iSGLT2 diminue. Cependant, les iSGLT2 peuvent majorer le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec des antidiabétiques insulinosécréteurs (les sulfamides et les glinides, dont on connaît le risque hypoglycémiant) ou avec l'insuline.

Ainsi, en cas d'introduction d'un iSGLT2 chez des diabétiques traités par ces médicaments, des règles simples ont été proposées: diminuer la prescription conjointe de sulfamides ou de glinides de 50 %, voire les arrêter puisqu'aucun n'a démontré de façon fiable qu'il apportait un bénéfice clinique, et en cas de prescription préalable d'insuline, diminuer la dose de cette dernière de 20 %. Les posologies de ces traitements seront secondairement réadaptées en fonction de l'évolution de la glycémie ou de l'HbA1c et de la survenue éventuelle d'hypoglycémies. En cas de doute, un avis diabétologique spécialisé reste nécessaire. Chez les patients non diabétiques, il n'existe pas de risque d'hypoglycémie et la prescription d'un iSGLT2 ne justifie aucunement une autosurveillance glycémique.

2. Prévention des effets secondaires des iSGLT2

Les effets secondaires des iSGLT2, initialement rapportés au cours des essais thérapeutiques réalisés dans le diabète de type II, restent l'apanage des patients diabétiques et sont exceptionnels chez les insuffisants cardiaques. Le risque d'infection urinaire et génitale, voire pelvienne, est en effet lié à l'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose qui n'apparaît que pour des glycémies $> 0,8$ g/L, donc essentiellement en cas de diabète. Un discret surrisque d'infection génitale et/ou urinaire a cepen-

dant été retrouvé au cours des études réalisées dans l'insuffisance cardiaque, essentiellement en début de traitement où, il est vrai, 50 % des patients inclus étaient diabétiques. Il peut être prévenu en conseillant aux patients d'augmenter leur hydratation au cours des premiers jours de traitement. Il faut en outre les informer de ce risque et les inciter à avoir une bonne hygiène intime.

Quant au risque d'acidocétose, dont la particularité sous iSGLT2 est d'être euglycémique, là encore il est réservé aux patients diabétiques, le plus souvent insulino-péniques. Cependant, les patients doivent être informés de ce risque pour consulter leur médecin en urgence en cas de survenue de symptômes évocateurs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles de la conscience, polypnée avec odeur acétonémique (pomme verte), soif excessive... Cliniquement, il existe des signes de déshydratation et une hypothermie. Biologiquement, la cétonémie ou la cétonurie sont positives, le pH sanguin veineux est $< 7,3$, mais il n'existe pas d'hyperglycémie, les iSGLT2 contribuant à éliminer l'excès de glucose sanguin.

Les facteurs prédisposant à l'acidocétose sont une faible réserve de cellules bêta pancréatiques fonctionnelles, une absorption alimentaire réduite ou une déshydratation sévère, une réduction inappropriée des doses d'insuline, des besoins accrus en insuline comme une affection médicale aiguë, une intervention chirurgicale ou une consommation excessive d'alcool. Ainsi, il faut interrompre les iSGLT2 chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes (au mieux 3 jours avant) ou des maladies aiguës, ainsi que dans les autres cas d'absorption alimentaire réduite ou de risque de déshydratation, et surveiller en cas de doute les corps cétoniques.

Quant au risque d'amputation, lié à l'hémoconcentration secondaire à l'effet diurétique des iSGLT2, traduit par

une augmentation de l'hématocrite de quelques %, il n'existe que chez les diabétiques artéritiques sévères. En cas de troubles trophiques, les iSGLT2 ne doivent par conséquent pas être prescrits.

Enfin, le risque d'induire une hypotension artérielle symptomatique, liée à la diminution de la volémie induite par l'effet natriurétique et diurétique, est faible, même si dans les études réalisées chez les diabétiques ils diminuent en moyenne de 3 à 5 mmHg la systolique et de 1 à 2 mmHg la diastolique. Il peut être prévenu chez les insuffisants cardiaques euvolémiques lors de leur introduction par une diminution concomitante de la posologie de diurétique de l'anse qui sera temporaire ou prolongée en fonction de l'évolution.

3. Impact du démarrage précoce des iSGLT2 en hospitalisation au cours des décompensations

Une période vulnérable de 3 mois suit les hospitalisations pour décompensation cardiaque, avec un risque de réadmission de 30 % à 90 jours et une mortalité de 10 % à 30 jours. Une optimisation du traitement pendant la phase hospitalière est donc indispensable. Les iSGLT2 réduisant dès la première semaine de traitement la pression artérielle pulmonaire diastolique (et leurs effets apparaissant très précocement lors des essais réalisés au cours de l'insuffisance cardiaque chronique), ils pourraient être intéressants chez ces patients.

L'étude SOLOIST-WHT [8], dans laquelle la sotagliflozine était administrée soit avant, soit précocement après la sortie d'une hospitalisation pour décompensation, avait déjà retrouvé une diminution de 33 % des décès cardiovasculaires et des réhospitalisations ou visites aux urgences pour insuffisance cardiaque après 9 mois de suivi, indépendamment de la valeur de la fraction d'éjection $<$ ou ≥ 50 %. Cet essai connaissait cependant des limites puisqu'il était réalisé uniquement chez des patients diabétiques et avait été inter-

rompu prématurément en raison d'un défaut de financement du sponsor.

L'étude EMPULSE présentée à l'AHA (où l'empagliflozine prescrite dès la stabilisation clinique chez des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche a amélioré le pronostic à 90 jours) vient confirmer l'intérêt d'un démarrage précoce des iSGLT2 [9]. Cette administration précoce, dès la phase hospitalière, améliorera l'adhésion et l'observance au long cours du traitement.

Schéma d'introduction des traitements pharmacologiques de première intention

Une approche phénotypique, tenant compte du profil clinique de chaque patient, peut être utilisée [10], basée sur 5 paramètres : l'existence ou non d'un syndrome congestif, le niveau tensionnel, la fréquence cardiaque, le rythme cardiaque, sinusal ou en fibrillation atriale, l'état de la fonction rénale. En effet, l'action des 5 classes thérapeutiques de première intention sur ces paramètres diffère. Les diurétiques de l'anse, mais également les ARM et les iSGLT2, luttent contre le syndrome congestif, les ARM prévenant de plus l'hypokaliémie induite par les diurétiques proximaux et les iSGLT2 permettant de réduire la posologie des diurétiques de l'anse. Les IEC et encore plus les ARNi diminuent le niveau tensionnel, les ARNi étant contre-indiqués si la PAS est < 100 mmHg. En cas d'hypotension orthostatique symptomatique, leur posologie devra être réduite.

À l'opposé, les ARM et les iSGLT2 ont un impact modeste sur le niveau tensionnel dans l'insuffisance cardiaque où les iSGLT2 réduisent en moyenne la PAS de 2 mmHg. Les bêtabloquants sont les seuls parmi les traitements de première intention à diminuer la fréquence cardiaque ; leur posologie doit être progressivement

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

augmentée jusqu'à leur dose maximale tant que la fréquence cardiaque est > 70 bpm alors qu'elle devra être réduite si la fréquence cardiaque est < 50 bpm ou en cas de bradycardie symptomatique. Cette action chronotrope négative les rend particulièrement utiles en cas de fibrillation atriale pour contrôler la fréquence ventriculaire. *A contrario*, leur utilisation devra être particulièrement prudente chez les patients les plus sévères, notamment ceux présentant une dysfonction ventriculaire droite.

Deux comorbidités influencent également le choix de ces traitements :

>>> L'existence d'une insuffisance rénale, si elle est sévère (DFG < 30 mL/min), interdit l'utilisation des ARNi et des ARM et favorise la survenue d'une hyperkaliémie sous ARM. Les IEC, les ARNi et les iSGLT2 peuvent transitoirement réduire le DFG lors de leur introduction mais améliorent le pronostic rénal à long terme. Les iSGLT2 peuvent, dans l'insuffisance cardiaque, être utilisés jusqu'à un DFG > 20 mL/min et n'ont aucun effet sur la kaliémie. Enfin, en cas de diabète de type 2, les iSGLT2 doivent être utilisés préférentiellement pour traiter le diabète chez les patients insuffisants cardiaques (classe I, niveau A).

>>> Un second élément susceptible d'influencer l'ordre d'introduction des médicaments de première intention

pourrait être l'effet des thérapeutiques antérieures sur le bénéfice ou la tolérance d'un nouveau traitement. Dans des essais déjà anciens, le bénéfice des bêtabloquants et des ARM était identique, que le patient soit ou non sous IEC antérieurement. Les effets des iSGLT2 au cours des deux essais réalisés dans l'ICF_{Er} ont également été analysés en fonction des traitements antérieurs, de leur posologie et de leurs associations. Un effet bénéfique a été observé dans tous les cas de figure, indépendamment des doses et des associations des autres traitements fondamentaux de l'insuffisance cardiaque et aucun effet sur leur tolérance n'a été rapporté [11, 12].

La présentation, aiguë ou progressive, *de novo* ou chronique, de l'insuffisance cardiaque semble finalement le paramètre le plus important dans le choix d'introduction des thérapeutiques (fig. 2). En effet, en présence d'un syndrome congestif, pulmonaire ou périphérique, les diurétiques s'imposent en priorité pour assurer une décongestion rapide et efficace. Ainsi, au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, en dehors du choc cardiogénique, le traitement sera débuté par un diurétique de l'anse associé, en l'absence d'insuffisance rénale, à un ARM qui participera à la décongestion et évitera l'hypokaliémie.

Après stabilisation, définie par une PAS ≥ 100 mmHg et l'absence de symptôme

d'hypotension dans les 6 heures précédentes, la non-augmentation de la posologie des diurétiques IV et la non-utilisation de vasodilatateurs IV, comme les nitrés, depuis 6 heures et l'absence d'utilisation d'inotropes IV depuis 24 heures [13], les iSGLT2 pourront être introduits à la posologie de 10 mg, ce qui permettra de diminuer la dose de diurétiques de l'anse. Après stabilisation de la fonction rénale, un bloqueur du SRA sera introduit à faible posologie en privilégiant le sacubitril/valsartan si la PAS est > 100 mmHg ou en ayant recours aux IEC chez les patients dont la PAS varie de 90 à 100 mmHg. Enfin, après stabilisation de l'état hémodynamique, les bêtabloquants seront introduits à la plus faible posologie possible.

Ainsi, le patient quittera l'hôpital avec les 4 traitements de fond de l'ICF_{Er} et la posologie minimale efficace de diurétiques de l'anse. Une consultation en présentiel ou une téléconsultation sera programmée 2 semaines après la sortie pour débiter la titration des ARNi ou IEC, des bêtabloquants et des ARM. Cette titration se poursuivra tous les 15 jours, au mieux alternativement en présentiel et en téléconsultation, aidée par une télésurveillance du poids, des symptômes, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, associée au suivi biologique, jusqu'à l'obtention des doses maximales tolérées de ces 3 classes thérapeutiques, et si possible à une réduction de la posologie des diurétiques de l'anse. *A contrario*,

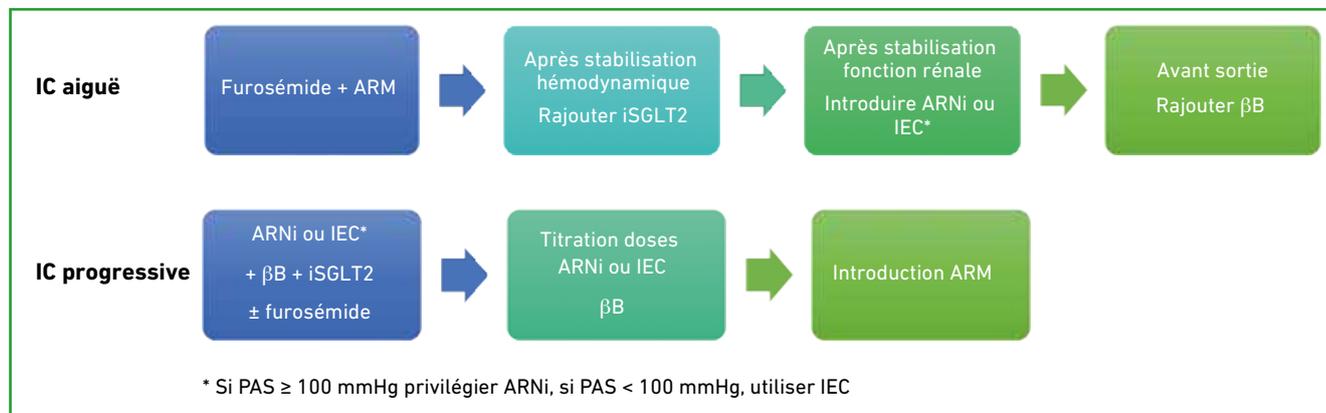


Fig. 2 : Schéma d'introduction des traitements pharmacologiques de 1^{re} ligne de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite *de novo*.

en cas d'ICFER d'apparition progressive sans syndrome congestif chez un patient ambulatoire consultant pour une dyspnée ou une asthénie d'effort, le traitement sera débuté par de faibles posologies d'ARNi ou d'IEC en fonction du niveau tensionnel (ARNi à privilégier si PAS > 100 mmHg) et de bêtabloquants, associés à 10 mg de iSGLT2 et éventuellement à une faible posologie de diurétiques de l'anse si le patient est au-delà du stade II de la NYHA.

Une titration progressive, hebdomadaire à mensuelle selon la disponibilité des équipes et la tolérance tensionnelle, des posologies des ARNi/IEC et des bêtabloquants sera programmée, soit alternative, soit simultanée en fonction de la tolérance tensionnelle, qui ne sera pas gênée par le faible impact des iSGLT2 sur la PAS. Après obtention de la posologie maximale des bloqueurs du SRA, les ARM seront introduits puis, 1 mois plus tard, augmentés à la posologie maximale si la kaliémie l'autorise.

Enfin, en cas d'insuffisance cardiaque chronique, se pose la question d'une éventuelle modification des posologies des diurétiques de l'anse avant introduction de nouvelles classes thérapeutiques pour en favoriser la tolérance tensionnelle et rénale. Lors de la substitution d'un IEC ou d'un ARA2 par un ARNi chez les insuffisants cardiaques stables en stade II de la NYHA, la posologie des diurétiques de l'anse peut être réduite d'environ 50 %, l'augmentation des peptides natriurétiques endogènes sous l'effet du sacubitril compensant cette diminution. Pour les iSGLT2, aucune modification des doses de diurétiques n'ayant été réalisée lors de leur introduction au cours des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced, une réduction des doses de diurétiques ne s'impose pas. Néanmoins, la cible posologique des diurétiques de l'anse chez les insuffisants cardiaques stables étant leur posologie minimale efficace, une diminution de 30 % de leur dose peut être réalisée lors de l'introduction des iSGLT2 chez les patients stables en stade II.

Gestion des traitements médicamenteux de deuxième intention

Il s'agit des classes thérapeutiques réduisant le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans impact sur la mortalité totale ou cardiovasculaire (classe IIa). En dehors du fer carboxymaltose IV dont l'utilisation s'impose en cas de carence martiale (dont la recherche annuelle doit être systématique), retrouvée chez environ 50 % des insuffisants cardiaques chroniques (classe IIa, niveau A), le recours aux autres classes thérapeutiques dépend du profil phénotypique des patients (fig. 1) :

>>> Chez les sujets en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque demeure > 70 bpm malgré une posologie maximale tolérée de bêtabloquants, l'ivabradine doit être envisagée à la posologie initiale de 5 mg × 2/j puis éventuellement augmentée à 7,5 mg × 2/j en fonction de l'évolution de la fréquence cardiaque (classe IIa, niveau B).

>>> Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique aggravée, ayant nécessité une hospitalisation pour décompensation dans les 6 mois précédents, l'utilisation d'un stimulateur de la guanylate cyclase, le vériciguat, qui va lutter contre la dysfonction endothéliale spécifique de l'insuffisance cardiaque en augmentant la formation de GMP cyclique, pourra être envisagée dans les mois à venir si la PAS est > 100 mmHg (classe IIb, niveau B). Initié à la plus faible posologie de 2,5 mg/j, il sera augmenté tous les 15 jours jusqu'à la dose de 10 mg/j si la tolérance tensionnelle l'autorise.

>>> Chez les patients en fibrillation atriale dont la fréquence cardiaque reste ≥ 90 bpm malgré une posologie maximale tolérée de bêtabloquant, l'adjonction de digoxine sera envisagée, à une dose adaptée à la fonction rénale, et les anticoagulants oraux directs privilégiés pour assurer l'anticoagulation en l'absence de contre-indication (classe I, niveau A).

>>> Enfin, dans les pays en disposant, ce qui n'est pas le cas de la France, une combinaison de vasodilatateurs purs (veineux, avec le dinitrate d'isosorbide, et artériel, avec l'hydralazine) pourra être associée aux bloqueurs du SRA chez les sujets à peau noire restant en classe III ou IV de la NYHA malgré le traitement de première ligne.

Le traitement médicamenteux de l'ICFER est donc devenu complexe, véritable spécialité à l'intérieur de la cardiologie, nécessitant d'être mise en œuvre par des équipes pluriprofessionnelles spécialisées, comportant si possible des infirmières spécialisées en insuffisance cardiaque. La titration des posologies, le dépistage des effets secondaires potentiels, cliniques ou biologiques, requièrent une surveillance étroite, chronophage. Chez des patients éduqués, au mieux appareillés de dispositifs de télésurveillance, elle peut être réalisée en partie en distanciel. L'efficacité sur la morbi-mortalité du suivi des recommandations, permettant l'utilisation des différentes classes thérapeutiques de première intention à leur posologie optimale, a été de multiples fois démontrée. Par rapport au placebo, l'association ARNi, bêtabloquants, ARM et iSGLT2 fait gagner 7,9 ans à 50 ans et 5 ans à 70 ans [14]. Il faut maintenant que les pouvoirs publics favorisent ces prises en charge spécialisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. McDONAGH T, METRA M, GARDNER RS *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with a special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.
2. VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DEVORE AD *et al.*; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nephrilysin inhibition in acutedecompensatedheartfailure. *NEngl J Med*, 2019;380:539-548; Erratum in:

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

- Angiotensin-Nepriylsine inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2019;380:1090.
3. JANUZZI JL, PRESCOTT MF, BUTLER J *et al.*; PROVE-HF Investigators. Association of change in N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*, 2019;322:1085-1095.
 4. LEE YH, CHIOU WR, HSU CY *et al.* Different left ventricular remodelling patterns and clinical outcomes between non-ischaemic and ischaemic aetiologies in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022;8:118-129.
 5. WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J *et al.*; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION Study. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:998-1007.
 6. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.*; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:1995-2008.
 7. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.*; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
 8. BHATT DL, SZAREK M, STEG PG *et al.*; SOLOIST-WHT Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*, 2021;384:117-128.
 9. TROMP J, PONIKOWSKI P, SALSALI A *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:826-834.
 10. ROSANO GMC, MOURA B, METRA M *et al.* Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:872-881.
 11. DOCHERTY KF, JHUND PS, INZUCCHI SE *et al.*; on behalf of the DAPA-HF Investigators and Committees. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*, 2020;41:2379-2392.
 12. VERMA S, DHINGRA NK, BUTLER J *et al.* Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022;10:35-45.
 13. VOORS AA, ANGERMANN CE, TEERLINK JR *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomised trial. *Nature Medicine*, 2022;28:568-574.
 14. TROMP J, OUWERKERK W, VAN VELDHUISEN DJ *et al.* A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2022;10:73-84.

M. Galinier a déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des boards ou à des interventions pour les laboratoires AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Vifor Pharma, Servier.
Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : quel traitement en 2022 ?

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEp) est définie par l'existence de signes cliniques ou symptômes d'insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure à 49 %. L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite est définie par l'existence de signes cliniques ou symptômes d'insuffisance cardiaque et d'une FEVG comprise entre 41 et 49 %. Les modalités thérapeutiques de ces deux entités sont similaires.

Jusqu'à 2021, aucun essai thérapeutique contrôlé n'avait démontré qu'un traitement pharmacologique améliore significativement le pronostic de patients ayant une ICFEp mais l'étude **EMPEROR-Preserved** a démontré depuis que l'empagliflozine à 10 mg par jour réduit significativement et précocement le risque d'hospitalisation pour IC chez les patients ayant une ICFEp.

Le traitement des signes cliniques et des symptômes d'insuffisance cardiaque repose principalement sur les diurétiques. Le traitement de fond repose sur l'empagliflozine à 10 mg par jour qui permet de réduire significativement et rapidement le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Le traitement préventif repose sur le contrôle des chiffres tensionnels.



F. DIÉVERT
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Jusqu'à récemment, aucun essai thérapeutique contrôlé (ETC) conduit chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEp) n'avait eu un résultat significatif sur son critère primaire [1]. En 2021, les résultats de l'étude **EMPEROR-Preserved** [2] ont montré qu'un inhibiteur de la SGLT2 communément appelé gliflozine, l'empagliflozine, diminue significativement les événements de son critère primaire, composés des décès cardiovasculaires (CV) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC). Ce résultat fait de cette molécule le premier traitement au bénéfice validé dans cette maladie. Nous avons appris début mai 2022 qu'une autre gliflozine, la dapagliflozine, a aussi permis de réduire significativement les événements du critère primaire (les mêmes

que dans l'étude **EMPEROR-Preserved**) dans un ETC mené dans l'ICFEp mais les résultats de cet essai, l'étude **DELIVER**, ne seront connus en détail qu'à la fin du mois d'août 2022.

Si ces résultats constituent des progrès majeurs, en 2022 le traitement de l'ICFEp ne peut toutefois pas se résumer à des diurétiques en cas de signes cliniques ou symptômes de congestion et à de l'empagliflozine pour tous. Les déterminants du traitement préalablement établis, même s'ils ne sont pas tous validés, justifient d'être encore envisagés.

■ Quelle définition ?

Parler d'ICFEp et la définir est à la fois simple et complexe.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Simple, car la définition comprend le terme “insuffisance cardiaque”, ce qui est un syndrome clinique avec des signes cardinaux, et le terme “à fraction d’éjection préservée”, ce qui revient à la définir par défaut, c’est-à-dire à la définir par l’absence de fraction d’éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite.

Complexe, car les signes cliniques et symptômes de l’insuffisance cardiaque ne sont ni sensibles ni spécifiques (**tableau I**), ce qui suppose de disposer d’un tableau clinique évocateur et d’autres marqueurs d’insuffisance cardiaque telle la valeur des peptides natriurétiques par exemple. Mais dans l’ICFep, les peptides natriurétiques ne sont en moyenne que modérément augmentés, rendant cet examen peu sensible, ou peuvent être augmentés pour diverses raisons propres au terrain de prédilection de cette maladie (comme le grand âge, la fibrillation atriale, l’insuffisance rénale), rendant ce dosage peu spécifique.

Complexe, car la valeur de FEVG définissant l’ICFep ne fait pas l’unanimité. Si une FEVG basse a été historiquement choisie pour définir l’insuffisance cardiaque, c’est tout à la fois sur des déterminants physiopathologiques caractérisant une altération de la fonction pompe et sur la nécessité d’avoir une relative certitude quant à la réalité d’une insuffisance cardiaque, notamment dans les essais évaluant des traitements de cette maladie. En 2022, il n’en reste pas moins que les ETC conduits dans l’IC à fraction d’éjection réduite (ICFER) ont eu des critères d’inclusion différents en matière de FEVG (inférieure à 40, 35 voire 30 %) et il n’en reste pas moins qu’il est difficile de juger de la forme que représente une insuffisance cardiaque avec FEVG comprise entre 40 et 50 %. S’agit-il, par exemple, d’une forme de transition de l’ICFep vers l’ICFER hors traitements, ou d’une transition de l’ICFER vers l’ICFep sous traitement adapté ? S’agit-il d’une forme dans laquelle tant les fonctions systo-

lique que diastolique sont altérées, ce qui justifierait de traitements adaptés à ces deux dysfonctions ? Plus encore, si tout le monde admet qu’un tableau d’IC avec FEVG supérieure ou égale à 50 % justifie d’être qualifié d’ICFep, certains posent la question de la façon dont doivent être considérés les patients ayant une insuffisance cardiaque et dont la FEVG est supérieure à 60 %, patients pour lesquels certaines études ont montré que le pronostic global est moins bon qu’en cas de FEVG comprise entre 50 et 60 %.

Si la discrimination de l’insuffisance cardiaque en deux formes ou phénotypes définis par la valeur de la FEVG est simple, pragmatique et corrélée à l’évaluation des traitements, tout indique qu’elle est imparfaite. De ce fait, même si elle évoluera, force a été d’adopter une définition à prétention universelle [3] de l’insuffisance cardiaque dans l’objectif de l’adapter à l’évolution des données acquises de la science si nécessaire.

Symptômes	Signes
Typiques	Plus spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée • Orthopnée • Dyspnée paroxystique nocturne • Diminution de la capacité d’exercice • Fatigue, fatigabilité, augmentation du temps de récupération après un exercice • Lourdeur des chevilles 	<ul style="list-style-type: none"> • Élévation de la pression veineuse centrale • Reflux hépatojugulaire • Troisième bruit cardiaque (rythme de galop) • Déplacement latéral du choc de pointe cardiaque
Moins typiques	Moins spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> • Toux nocturne • Sifflement pulmonaire (<i>wheezing</i>) • Sensation de ballonnement • Perte d’appétit • Confusion (particulièrement chez le sujet âgé) • Dépression • Palpitations • Sensations vertigineuses • Syncope • Sensation de souffle court 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise de poids (plus de 2 kg/semaine) • Perte de poids (dans l’insuffisance cardiaque avancée) • Cachexie • Murmure cardiaque (à l’auscultation) • Œdème périphérique (cheville, sacré, scrotal) • Crépitants pulmonaires • Épanchement pleural • Tachycardie • Pouls irrégulier • Tachypnée • Respiration de Cheyne-Stokes • Hépatomégalie • Ascite • Extrémités froides • Oligurie • Pincement tensionnel

Tableau I : Symptômes et signes d’insuffisance cardiaque.

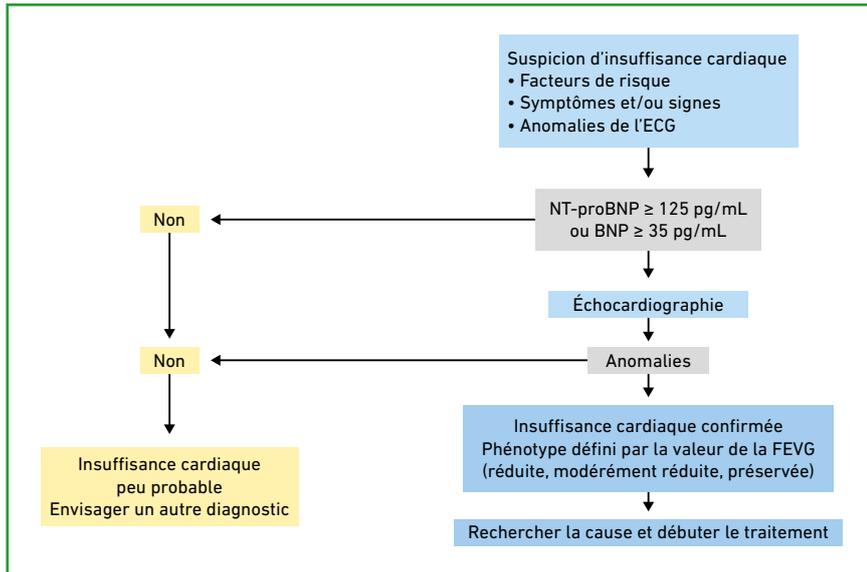


Fig. 1 : Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque (adapté de [1]).

Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque, la démarche diagnostique est algorithmique (fig. 1) et repose sur les données cliniques, électrocardiographiques, biologiques (peptides natriurétiques) et échocardiographiques. La définition universelle [3] prend en compte la valeur de la FEVG pour établir le phénotype de l'insuffisance cardiaque :

- à fraction d'éjection réduite si la FEVG est inférieure ou égale à 40 % ;
- à fraction d'éjection modérément réduite si la FEVG est comprise entre 41 et 49 % ;
- à fraction d'éjection préservée si la FEVG est supérieure ou égale à 50 %.

Un syndrome probablement à démembrer

Si l'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique, l'atteinte myocardique responsable de l'insuffisance cardiaque – que son mécanisme soit d'origine systolique ou diastolique – peut aussi être considérée comme un syndrome relevant de nombreuses causes différentes [1]. Si l'approche thérapeutique actuelle repose principalement sur l'adaptation du traitement selon la valeur de la FEVG, car historiquement c'est ce critère qui a

servi de marqueur d'inclusion dans les ETC, rien n'indique qu'il en sera toujours ainsi et tout démontre que le traitement devient de plus en plus personnalisé avec des algorithmes thérapeutiques de plus en plus complexes allant au-delà de la FEVG. Ainsi :

>>> Dans l'ICFEr, le seul phénotype reposant sur la FEVG peut n'être qu'un des éléments du choix thérapeutique et le fait que le patient soit ou non en rythme sinusal, la valeur de sa fréquence cardiaque, celle de la largeur des QRS à l'électrocardiogramme et des critères en faveur d'un très haut risque d'hospitalisation sont aussi des éléments à prendre en compte pour guider le traitement et notamment l'utilisation de l'ivabradine, du vériciguat, de la resynchronisation et du défibrillateur automatique implantable.

>>> Dans l'IC à fraction d'éjection modérément réduite, de nombreux éléments indiquent que les traitements bénéfiques dans l'ICFEr pourraient apporter un bénéfice, notamment sur le risque d'hospitalisation pour IC, et plusieurs des traitements de l'ICFEr sont proposés comme pouvant être utilisés dans l'IC à fraction d'éjection modérément réduite. Ainsi, dans les recommandations de 2021 de la

Société européenne de cardiologie [1], les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2), les bêtabloquants, les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) et le sacubitril/valsartan font partie des traitements qui pourraient être proposés en traitement de fond chez les patients ayant une IC et une FEVG comprise entre 41 et 49 %, mais avec un niveau de preuve faible (C) et une faible classe de recommandation (IIb). Cela n'en témoigne pas moins que les experts à l'origine de ces recommandations rendent compte qu'un bénéfice de ces traitements est envisageable.

>>> Dans l'ICFEr comme dans l'IC-FEp, certains traitements étiologiques peuvent améliorer le pronostic, telles la revascularisation coronaire ou la correction d'une valvulopathie significative, notamment si elle est à l'origine de l'insuffisance cardiaque.

>>> Dans l'IC principalement à fraction d'éjection préservée, il a été démontré qu'un traitement de la cause de la maladie, lorsque celle-ci est une amylose à transthyrétine, améliore le pronostic vital. Pour mémoire, la FEVG moyenne des patients inclus dans l'étude ATTR-ACT était à 48 % et la valeur de la FEVG n'était pas un critère d'inclusion dans l'étude, ce qui rend compte qu'un traitement dirigé contre une cause spécifique d'insuffisance cardiaque peut, dans certains cas, être utilisé indépendamment de la valeur de la FEVG.

>>> Enfin, dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved, un même traitement, l'empagliflozine, apporte un bénéfice significatif sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque indépendamment de la valeur de la FEVG, ce qui montre aussi que certaines molécules peuvent être utilisées indépendamment de la valeur de la FEVG.

Au terme de cette section, il est donc possible de comprendre que la distinc-

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

tion entre ICFEr et ICFE_p est historique et qu'elle va potentiellement évoluer dans les années à venir, faisant de la FEVG non plus le marqueur principal de l'efficacité d'un traitement mais un des critères parmi d'autres devant guider le choix thérapeutique.

Un traitement reposant pour partie sur des caractéristiques propres

Avant que sa prévalence n'augmente avec le vieillissement des populations, en faisant dorénavant un problème de santé publique et conduisant à faire des ETC pour évaluer l'effet de traitements divers, le traitement de l'ICFE_p reposait sur des considérations particulières dont certaines restent valides.

1. La prévention

La première considération est que les causes d'ICFE_r et d'ICFE_p ne sont pas strictement les mêmes, bien qu'il existe de grandes zones de chevauchement entre elles. La cause la plus fréquente de l'ICFE_p est l'hypertension artérielle (HTA) systolo-diastolique et l'HTA systolique isolée du sujet âgé, dont le système artériel devient rigide avec l'âge. De ce fait, un moyen de prévenir l'ICFE_p est le traitement de l'HTA et le bénéfice préventif a été démontré dans de multiples ETC dont l'un des plus récents est l'étude SPRINT.

2. La physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, ce qui caractérise l'ICFE_p est que l'altération de la fonction systolique n'est pas le déterminant principal de l'apparition des symptômes et qu'il n'y a pas d'activation majeure des systèmes neurohormonaux comme dans l'ICFE_r. Ces éléments rendent compte que des traitements principalement dirigés contre l'altération de la fonction systolique (comme les inotropes positifs, notamment les activateurs de la myosine par exemple) ne

devraient pas être efficaces dans l'ICFE_p et que des traitements dirigés contre les systèmes neurohumoraux (comme les bloqueurs du système rénine-angiotensine ou les bêtabloquants) pourraient être moins efficaces que dans l'ICFE_r.

Dans l'ICFE_p, la physiopathologie associe à des degrés divers les deux mécanismes possibles d'une dysfonction diastolique : une rigidité relative du ventricule gauche qui ne peut se distendre lors d'un stress qu'au prix d'une augmentation des pressions d'amont, notamment dans la circulation pulmonaire, et un ralentissement de la relaxation qui pénalise le remplissage lors des tachycardies ou des troubles du rythme auriculaire. À une époque, la base du traitement reposait sur l'analyse des différentes phases de la systole et de la diastole afin de proposer, en fonction des paramètres les plus altérés, le traitement supposé le plus efficace, comme par exemple le vérapamil, un bêtabloquant ou autre. Ce schéma potentiellement intéressant est cependant révolu pour au moins trois raisons :

- il n'a jamais été validé cliniquement ;
- les altérations des divers paramètres des fonctions systolique et diastolique se modifient au fil du temps, ce qui pourrait rendre caduc avec le temps un choix initialement jugé approprié ;
- nous ne disposons pas en routine d'examen simples permettant de faire l'analyse de ces divers paramètres.

3. Le facteur déclenchant

Enfin, et cela rejoint en quelque sorte le traitement des causes, la décompensation d'une ICFE_p a des facteurs déclenchants dont la prise en charge doit faire partie du traitement. Ainsi, l'ischémie réduit la contractilité, ralentit la relaxation et diminue la distensibilité et lorsqu'il y a ICFE_p, même si cette proposition n'est pas étayée par des ETC, l'indication d'une revascularisation coronaire est en général admise comme raisonnable. Ainsi, la poussée hypertensive augmente la postcharge et ralentit

la relaxation et le traitement adapté de l'HTA est justifié.

Ainsi et surtout, les troubles du rythme auriculaire, au premier rang desquels la fibrillation atriale (FA), amputent le remplissage, aboutissant à une baisse du débit cardiaque et une augmentation des pressions d'amont. Diverses mesures sont proposées dans ce cas [1] :

- le contrôle de la fréquence cardiaque par les bêtabloquants, voire la digoxine en cas de fréquence cardiaque restant élevée malgré le traitement bêtabloquant ;
- le contrôle du rythme par la cardioversion en cas d'aggravation brutale de l'insuffisance cardiaque et de fréquence ventriculaire rapide avec instabilité hémodynamique ou si un lien peut être établi entre une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque et la FA malgré un traitement médical optimal. Enfin, l'ablation de la FA peut être proposée en cas de FA paroxystique ou persistante et aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque malgré le traitement médical.

L'ère des essais thérapeutiques contrôlés

1. Une série d'échecs plus ou moins relatifs

À partir de la fin de la décennie 1990, les résultats de plusieurs ETC évaluant un traitement pharmacologique contre placebo directement dans l'ICFE_p ou dans un sous-groupe important de patients ayant une IC ont été disponibles [1]. Jusqu'à l'étude EMPEROR-Preserved, dont les résultats sont parus en 2021, aucun n'avait montré de bénéfice sur un critère associant des événements cliniques majeurs, même si certains ont montré un bénéfice sur des critères intermédiaires ou ont semblé montrer un bénéfice sur des critères secondaires pertinents.

Parmi les classes thérapeutiques ou molécules évaluées il y a eu les

ARA2 (études CHARM-Preserved et I-Preserve), les IEC (étude PEP-CHF), la digoxine (sous-étude de l'étude DIG), les ARM (études RAAM-PEF, Aldo-DHF, TOPCAT), les bêtabloquants (études J-DHF et SENIORS), l'ivabradine (étude EDIFY), le sacubitril/valsartan (études PARAMOUNT et PARAGON-HF), la voie de l'oxyde nitrique avec le sildénafil (étude RELAX), l'isosorbide mononitrate (études NEAT-HFpEF, INDIE-HFpEF, VITALITY-HFpEF) ou les ciguat (études CAPACITY-HFpEF avec le praliguat et SOCRATES-Preserved avec le véricigat), et même un inotrope positif... la milrinone (étude MilHFPEF).

Il est à noter que, dans ces études, les critères d'inclusion en matière de FEVG étaient variables allant d'au moins 40 % à au moins 50 %, de même que l'étaient les critères primaires évalués (critères cliniques pertinents ou critères intermédiaires) et la puissance des études.

Quoiqu'il en soit, aucune de ces études n'a démontré que ces traitements améliorent significativement le pronostic clinique des patients ayant une ICfEp, que la FEVG soit supérieure à 40 % ou, surtout, supérieure à 50 %.

2. L'étude EMPEROR-Preserved

● Principaux apports de l'étude

En 2021, pour la première fois, paraissaient les résultats d'un ETC démontrant qu'un traitement pharmacologique apporte un bénéfice clinique dans cette maladie : il s'agissait de l'étude EMPEROR-Preserved [2] ayant évalué l'empagliflozine (**encadré 1**).

Le résultat de cette étude (**fig. 2**) est que l'empagliflozine réduit le risque de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation pour IC chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et une FEVG au moins égale à 40 %, essentiellement par la réduction des hospitalisations pour IC, sans effet significatif sur la mortalité totale ou la mortalité cardiovasculaire.

Par ailleurs :

– il y a eu une différence significative entre les groupes en faveur de celui sous empagliflozine concernant le deuxième critère secondaire en analyse hiérarchisée, la pente de diminution du DFG

avec le temps (différence : 1,36 mL/min/1,73 m²; p < 0,0001 pour la différence entre les groupes);

– les analyses complémentaires ont montré que l'effet sur le critère primaire était homogène dans tous les sous-groupes,

Méthode

L'étude EMPEROR-Preserved a été un essai thérapeutique contrôlé international, conduit en double aveugle contre placebo, destiné à évaluer si l'empagliflozine (à 10 mg par jour en une prise) réduit le risque de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation pour IC (critère primaire) chez des patients ayant une ICfEp.

Les principaux critères d'inclusion étaient une IC de stade NYHA II à IV, une élévation du NT-proBNP (supérieure à 300 pg/mL en l'absence de fibrillation atriale et supérieure à 900 pg/mL en présence de fibrillation atriale) et une FEVG supérieure à 40 % avec une preuve d'une modification structurelle cardiaque (dilatation de l'oreillette gauche ou hypertrophie ventriculaire gauche), une hospitalisation pour une IC dans les 12 mois précédents et un traitement en cours par une dose stable de diurétique depuis 1 semaine.

Les critères secondaires étaient évalués en analyse hiérarchisée : toutes hospitalisations pour IC, pente de changement du débit de filtration glomérulaire (DFG) au fil du temps.

Résultats

À l'inclusion et en moyenne, les 5988 patients étaient âgés de 72 ans, 45 % étaient des femmes, 49 % étaient diabétiques, le DFG était à 60 mL/min/1,73 m² et la FEVG était à 54 %. Au terme d'un suivi moyen de 26 mois, un événement du critère primaire est survenu chez 415 patients (13,8 %) sous empagliflozine et chez 511 patients (17,1 %) sous placebo, conduisant à une réduction significative du risque de 21 % (HR : 0,79 ; IC95 % : 0,69-0,90 ; p = 0,0003). L'effet a été principalement dû à une réduction significative et de 27 % en valeur relative des hospitalisations pour IC (407 vs 541 événements ; HR : 0,73 ; IC95 % : 0,61-0,88 ; p < 0,001, premier critère secondaire en analyse hiérarchisée), sans effet significatif sur les décès CV (219 vs 244 événements ; HR : 0,91 ; IC95 % : 0,76-1,09) et la mortalité totale (422 vs 427 événements ; HR : 1,00 ; IC95 % : 0,87-1,15).

Il y a eu une différence significative entre les groupes en faveur de celui sous empagliflozine concernant le deuxième critère secondaire en analyse hiérarchisée, la pente de diminution du DFG avec le temps (différence : 1,36 mL/min/1,73 m²; p < 0,0001 pour la différence entre les groupes).

Il y a eu plus d'infections urinaires et génitales non compliquées et d'hypotension dans le groupe sous empagliflozine que dans le groupe sous placebo.

Encadré 1 : L'étude EMPEROR-Preserved.

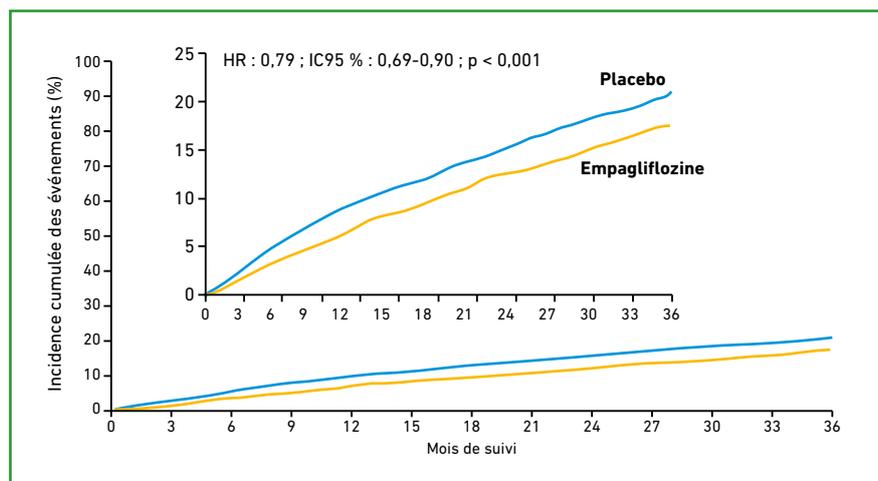


Fig. 2 : EMPEROR Preserved : résultat sur le critère primaire (décès CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque).

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

notamment qu'il y ait un diabète ou non (ce traitement étant initialement développé pour le diabète de type 2), que le DFG soit supérieur ou inférieur à 60 mL/min/1,73 m²;

– l'analyse en fonction de la FEVG a montré un effet homogène du traitement que celle-ci soit inférieure à 50 %, comprise entre au moins 50 et 59 % ou au moins égale à 60 % mais une analyse complémentaire a montré que la réduction du risque des événements du critère primaire et celle du risque de première hospitalisation pour IC n'atteignaient pas la significativité chez les patients ayant une FEVG supérieure à 62,5 %, cette analyse évaluant 4 sous-groupes de FEVG [4];

– une analyse complémentaire a montré que le bénéfice du traitement sur l'aggravation de l'insuffisance cardiaque était significatif dès le 18^e jour de traitement et restait significatif ensuite tout au long de l'étude [5].

● Discussion

Dans le contexte, l'étude EMPEROR-Preserved (dont les résultats n'ont pas été intégrés dans les recommandations de 2021 pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque émises par la Société européenne de cardiologie car connus ultérieurement) est une étude majeure car, pour la première fois, il est démontré qu'il est possible d'améliorer le pronostic de patients ayant une ICFEp. Ce bénéfice est significatif sur le critère primaire même s'il ne concerne principalement qu'un des éléments de ce critère.

Ce résultat incite donc à proposer l'empagliflozine comme traitement de fond des patients ayant une ICFEp mais plusieurs points sont à discuter :

>>> Le premier concerne les critères d'inclusion qui comprennent notamment une hospitalisation pour une IC dans les 12 mois précédents, une élévation du NT-proBNP et une modification structurelle cardiaque : faut-il que tous ces critères soient réu-

nis pour proposer ce traitement aux patients ayant une ICFEp ? La réponse est probablement non car diverses autres études (SOLOIST-WHF [6], CHIEF-HF [7] et EMPULSE [8]), ont montré que, dans les sous-groupes ayant une FEVG préservée, des gliflozines différentes apportent aussi un bénéfice clinique alors que les critères d'inclusion dans ces études étaient différents. Et ce, dans un contexte où tout indique qu'il y a un effet-classe des gliflozines dans la prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque.

>>> Le deuxième concerne les FEVG supérieures à 60 voire 62,5 % : est-on certain que le traitement est bénéfique chez les patients ayant des FEVG situées au-delà de ces chiffres ? Non, mais il n'y a pas non plus de preuve formelle qu'il n'est pas bénéfique et, en l'état actuel des données disponibles, une gliflozine doit être proposée en cas d'insuffisance cardiaque même si la FEVG est supérieure à 60 %.

>>> Une gliflozine doit-elle être proposée précocement après une décompensation cardiaque chez un patient ayant une ICFEp, sachant que dans les critères d'inclusion de l'étude EMPEROR-Preserved les patients devaient avoir une dose stable de diurétique depuis 1 semaine ? La réponse est oui, une gliflozine peut être proposée précocement car, dans les études SOLOIST-WHF [6] et EMPULSE [8], de tels critères n'étaient pas requis chez des patients ayant une ICFEp aggravée ou décompensée. De plus, dans ces études, le traitement a été bien toléré et a produit un bénéfice clinique. Dans l'étude EMPULSE, une gliflozine pouvait être débutée chez un patient venant d'être hospitalisé pour une ICFEp dès lors que son état clinique était stable avec comme critères définissant la stabilité : une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 100 mmHg, pas de symptômes d'hypotension dans les 6 heures précédentes, pas d'augmentation des doses de diurétiques depuis 6 heures et pas de vasodilatateurs ou d'inotropes intraveineux depuis 6 heures.

Quel traitement de l'ICFep en 2022 ?

Au terme de ce parcours, que proposer en 2022 à un patient ayant une ICFEp ?

En tenant compte que la principale différence entre les propositions thérapeutiques de la Société européenne de cardiologie de 2021 concernant l'IC à fraction d'éjection modérément réduite et l'ICFep tient au fait que certains traitements de l'ICFep pourraient être proposés aux patients ayant une IC à fraction d'éjection modérément réduite, mais avec un faible grade de recommandation (IIb) et un faible niveau de preuve (C). Dans cette conclusion, l'IC à fraction d'éjection modérément réduite sera considérée comme incluse dans l'ICFep et donc les propositions suivantes sont pour des patients ayant une IC et une FEVG supérieure à 40 %.

1. IC à fraction d'éjection modérément réduite résultant de l'amélioration d'une ICFep

Si un patient a une IC à fraction d'éjection modérément réduite résultant de l'évolution à la hausse de sa FEVG sous traitement (bloqueurs du système rénine-angiotensine, bêtabloquants, ARM et gliflozine) alors qu'il avait préalablement une ICFep, ces traitements doivent être maintenus. Si parmi ces traitements il n'avait pas de gliflozine, celle-ci doit être ajoutée.

2. Prescription d'une gliflozine en traitement de fond

Si un patient a une ICFep, quelle que soit la valeur de sa FEVG et même s'il a décompensé récemment son insuffisance cardiaque, dès lors qu'il est cliniquement stable, une gliflozine doit être proposée en traitement de fond, qu'il y ait ou non un diabète de type 2.

La stabilité clinique peut être définie comme suit en référence à l'étude EMPULSE [8] : une pression arté-

rielle systolique supérieure ou égale à 100 mmHg, pas de symptômes d'hypotension dans les 6 heures précédentes, pas d'augmentation des doses de diurétiques depuis 6 heures et pas de vasodilatateurs ou d'inotropes intraveineux depuis 6 heures.

S'il a un diabète de type 2 et une HbA1c inférieure à 7,5 %, et s'ils étaient prescrits, les sulfamides ou les glinides doivent avoir leur dose réduite de 50 %, ou si de l'insuline était prescrite, sa dose doit être réduite de 20 % afin d'éviter le risque d'hypoglycémie induit par ces derniers traitements, la gliflozine en elle-même n'induisant pas d'hypoglycémie.

Si le patient a un diabète de type 1 traité par insuline, il existe un risque d'acidocétose euglycémique en associant une gliflozine à l'insuline et le patient doit en être informé, et les doses d'insuline adaptées dans les états de potentielle carence relative (intervention chirurgicale, infection...), voire la gliflozine transitoirement interrompue dans ces cas-là.

Si le DFG est inférieur à 20 mL/min/1,73 m², réglementairement, les gliflozines ne devraient pas être débutées mais semblent pouvoir être poursuivies si elles avaient été débutées alors que le DFG était supérieur à cette valeur, dans l'objectif d'obtenir un bénéfice cardiovasculaire. Cette proposition est encore sujette à débat et une concertation entre un diabétologue, un néphrologue et un cardiologue peut être justifiée.

3. Traitement des signes cliniques et symptômes de congestion

Les diurétiques, principalement les diurétiques de l'anse, sont le traitement de choix des signes cliniques et des symptômes de congestion ou de rétention hydrosodée. Leur dose sera la dose minimale efficace.

Dans l'ICFEP, il n'y a pas d'étude permettant de connaître les valeurs, les variations de valeurs et la périodicité

de la mesure des peptides natriurétiques susceptibles de servir de guide au traitement. De même, si une étude [9] a indiqué qu'un moniteur hémodynamique implantable contribue à diminuer le risque d'hospitalisation pour IC, les patients ayant une ICFEP ne constituaient qu'un sous-groupe de cette étude et les résultats de cet essai demandent à être confirmés.

4. Traitement des principales comorbidités

>>> **En cas d'HTA**, qui est la comorbidité la plus fréquemment associée à l'ICFEP, les traitements de première intention seront ceux validés dans l'ICFEP : bloqueurs du système rénine-angiotensine, bêtabloquants, ARM. Si ces derniers traitements ne sont pas strictement recommandés dans l'ICFEP voire dans l'IC à fraction d'éjection modérément réduite car on ne dispose pas de preuves de leur bénéfice, ils sont bien tolérés dans ces situations cliniques et un bénéfice sur certains critères (hospitalisation pour IC) étant plausible, l'HTA étant présente en moyenne chez plus de 80 % des patients ayant une ICFEP, ces traitements seront finalement proposés à ces patients par le biais de l'HTA.

>>> **En cas de fibrillation atriale**, les anticoagulants sont le plus souvent nécessaires car le CHA₂DS₂-VASc est toujours au moins égal à 1 (le C signifiant insuffisance cardiaque) et dans la grande majorité des cas au moins égal à 2 du fait de l'HTA ou de l'âge supérieur à 65 ans. Les bêtabloquants sont le traitement de choix pour ralentir la fréquence cardiaque si nécessaire. Les indications de la cardioversion sont l'aggravation brutale de l'IC avec une fréquence ventriculaire rapide et une instabilité hémodynamique ou si un lien peut être établi entre une aggravation des symptômes et la FA malgré un traitement médical optimal. L'indication de l'ablation est une FA paroxystique ou persistante avec une aggravation des symptômes d'IC malgré le traitement médical.

5. Deux cas particuliers

En cas d'amylose à transthyréline, le patient justifie d'un traitement par tafamidis quelle que soit la valeur de la FEVG, en sachant que le diagnostic de la maladie doit reposer sur des arguments de forte probabilité, le coût du traitement étant très élevé (plus de 7 000 € par mois).

Enfin, **si un autre traitement de fond doit être associé à une gliflozine**, actuellement un des niveaux de preuve parmi les moins bas concerne un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, la spironolactone, qui a été évalué dans l'étude TOPCAT et qui sera donc le traitement préférentiel de deuxième intention.

6. Traitement préventif

Enfin, le meilleur traitement de l'ICFEP reste le traitement préventif, c'est-à-dire essentiellement celui de l'hypertension artérielle.

7. L'avenir

À l'heure où cet article est publié, seul le résultat principal de l'étude DELIVER évaluant la dapagliflozine dans l'ICFEP est connu mais aucun autre résultat n'est disponible. Lorsqu'ils le seront, les éléments principaux à analyser seront l'effet du traitement en cas de FEVG supérieure à 60 % et sur la mortalité CV et totale.

Plusieurs ETC sont en cours pour évaluer divers traitements dans l'ICFEP, notamment un essai évaluant un antagoniste non stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes : la finérénone.

BIBLIOGRAPHIE

1. MC DONAGH TH, METRA M, ADAMO M *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

- Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.
2. ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al.*; for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin and cardiac outcomes in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
 3. BOZKURT B, COATS AJS, TSUTSUI H *et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:352-380.
 4. PACKER M, ZANNAD F, ANKER SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: a Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*, 2021;144:1193-1195.
 5. PACKER M, BUTLER J, ZANNAD F *et al.* Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*, 2021;144:1284-1294.
 6. BHATT DL, SZAREK M, STEG PG *et al.* Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*, 2021;384:117-128.
 7. SPERTUS JA, BIRMINGHAM MC, NASSIF M *et al.* The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med*, 2022;28:809-813.
 8. VOORS AA, ANGERMANN CE, TEERLINK JR *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*, 2022;28:568-574.
 9. ABRAHAM WT, ADAMSON PB, BOURGE RC *et al.* Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2011;377:658-666.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bouchara-Recordati, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ménarini, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Que retenir des nouvelles recommandations européennes de prise en charge de l'insuffisance cardiaque ?

- Les patients ayant une IC à FE diminuée doivent recevoir une quadrithérapie (IEC ou sacubitril/valsartan, bêtabloquants, antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, gliflozines) pour améliorer leur pronostic ainsi qu'un traitement diurétique pour contrôler les signes de congestion.
- Les patients ayant une IC et une FEVG comprise entre 40 et 50 % peuvent être traités comme ceux qui ont une FEVG < 40 %.
- Un patient doit sortir d'une hospitalisation sans signes congestifs, avec les traitements oraux ayant fait leurs preuves et recommandés, et doit être revu dans les 15 jours pour évaluer la tolérance des médicaments et poursuivre leur titration.
- Les patients hospitalisés 2 fois ou plus pour une décompensation dans les 12 derniers mois peuvent être considérés comme ayant une IC avancée si d'autres critères de sévérité sont présents et dans ce cas adressés dans un centre tertiaire.
- La prise en charge multidisciplinaire des patients incluant l'éducation thérapeutique et la mise en place de parcours de soins balisés, notamment en cas d'aggravation, a un niveau maximal de recommandation et ne peut plus être considérée comme optionnelle.

Mécanismes d'action des nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque : conséquences cliniques

- Le bénéfice des inhibiteurs de SGLT2 ne peut s'expliquer que par leur action natriurétique.
- Les inhibiteurs de SGLT2 ont une action métabolique additionnelle qui améliore le profil énergétique cardiaque.
- Les inhibiteurs de SGLT2 ont aussi une action favorable au niveau rénal, améliorant l'hémodynamique rénale et ayant ainsi une action néphroprotectrice sur le long terme.
- Les stimulateurs de la guanylate cyclase restaurent la sensibilité au NO endogène d'une enzyme clé qui produit un second messenger (cGMP) ayant une action protectrice au niveau cardiaque et rénal.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : gestion des traitements médicamenteux

- Le traitement de première intention de l'ICFEr repose sur les 4 classes médicamenteuses réduisant la mortalité : IEC ou ARNi, bêtabloquants, ARM, iSGLT2 associés si nécessaire aux diurétiques.
- Les ARNi peuvent être prescrits soit en première intention, assurant alors le blocage du système rénine-angiotensine, soit en deuxième intention en substitution des IEC.
- Les iSGLT2 sont faciles à utiliser, efficaces quel que soit le traitement antérieur, et ne gênent pas l'augmentation des autres traitements.

Billet du mois

Les limites de la raison : saga

Épisode 2 : deuxième exercice de mise en bouche

“La beauté extérieure est le vrai signe de la beauté intérieure...
comme les arbres desquels la beauté des fleurs porte le témoignage de la bonté des fruits.”

~ Baldassare Castiglione dans *Le livre du courtisan*, paru en 1528, in Gilles Lipovetsky, *La troisième femme. Permanence et révolution du féminin*, Gallimard 1997



F. DIÉVART

ELSAN clinique Vilette, DUNKERQUE.

Ce billet est le deuxième d’une longue série sur le thème des limites de la raison. L’objectif de cette série est de familiariser ses lecteurs avec certains éléments qui limitent l’usage de la raison tels qu’ils ont été découverts puis définis par les psychologues et les sociologues et qui ont comme nom paresse, heuristique, biais cognitifs, influence sociale, difficulté à s’extraire du raisonnement simple ou binaire pour aborder les probabilités et l’incertitude.

Après un premier exercice de mise en bouche dérivé d’un jeu télévisuel et utilisé dans le billet du mois précédent, voici un deuxième exercice, emblématique des recherches de Daniel Kahneman et Amos Tversky. Il concerne le métier que fait Linda, un personnage fictif. Cet exercice a fait l’objet d’une publication en 1983 par ces deux chercheurs (*Psychological Review*, 1983;90:293-315. doi:10.1037/0033-295X.90.4.293) et est largement commenté dans le livre de Daniel Kahneman, *Système 1, système 2 : les deux vitesses de la pensée* (éditions Flammarion, 2012) et dans de très nombreux ouvrages de psychologie sociale.

À ce titre, deux ouvrages justifient d’être mentionnés pour ceux désirant approfondir le sujet. L’un aborde les nombreux aspects des déterminants des raisonnements, il s’agit

de *Psychologie du jugement et de la décision. Des modèles aux applications* sous la direction de Bernard Cadet et Gérard Chasseigne (de Boeck éditeurs, 2009). L’autre est très synthétique, il s’agit de *Introduction à l’économie comportementale* de Patrice Laroche (de Boeck éditeurs, 2021) (**fig. 1**). Quelques paragraphes des articles de cette série seront librement adaptés de ces livres. Quant à l’exemple de Linda, il sera ici adapté à la situation française contemporaine.

Exercice : qu’est devenue Linda ?

Lorsqu’elle était à l’école primaire et au collège, Linda avait de très bons résultats scolaires. Lorsqu’elle était adolescente, elle était très sensible aux causes humanitaires, environnementales et à



Fig. 1 : Deux ouvrages de référence.

I Billet du mois

la justice sociale et rêvait de pouvoir un jour défendre activement la cause des femmes, notamment depuis l'éclosion du mouvement #MeToo en 2007.

Linda a maintenant 30 ans. Elle se considère comme épanouie malgré les nombreuses raisons qu'elle a d'être encore révoltée.

D'après vous, parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui s'applique le plus probablement à la situation actuelle de Linda ?

- elle est avocate et milite dans une association féministe ;
- elle est avocate ;
- elle travaille dans une agence bancaire comme conseillère ;
- elle est caissière de supermarché.

■ Réponse

À ce type d'exercice, une majorité de personnes répondent que Linda est avocate et milite dans une association féministe. Or, ce qui est le plus probable est que Linda soit caissière et ce qui est le moins probable est qu'elle soit à la fois avocate et militante d'une association féministe. Pourquoi ? Parce qu'en France il y a presque 300 000 caissières ou caissiers de supermarché alors qu'il y a moins de 200 000 conseillers bancaires et qu'il y a 70 000 avocats. Quant au nombre d'avocates militant dans des associations féministes, il est encore moindre. La logique probabiliste est donc en faveur du métier de caissière.

Cet exercice illustre l'existence de deux modes de raisonnement : celui reposant sur une logique de représentativité et celui reposant sur une logique probabiliste. Et le plus souvent, c'est la logique de représentativité qui l'emporte, à tort.

Comme il est évoqué en introduction, cette histoire est adaptée d'une série d'expériences menées par Daniel Kahneman et Amos Tversky démontrant le poids de la logique de représentativité

dans le raisonnement et la prise de décision. Concernant Linda, personnage fictif, leur description originale était la suivante : *“Linda a 33 ans, elle est célibataire, ne mâche pas ses mots et est très intelligente. Elle est diplômée en philosophie. Quand elle était étudiante, elle se sentait très concernée par les questions de discrimination et de justice sociale, et avait également pris part à des manifestations contre le nucléaire.”* Au terme de cette description, les deux chercheurs demandaient aux sujets de leur étude, dont de nombreux étudiants en université, quel était le métier le plus probable que devait exercer Linda parmi 7 propositions qui leur étaient faites.

Ce qui a le plus surpris ces chercheurs, c'est que lorsqu'ils ont diminué la liste des possibilités à seulement deux choix, en demandant *“Selon vous, Linda a-t-elle plus de chance d'être : 1) guichetière dans une banque ou 2) guichetière dans une banque et active dans le mouvement féministe?”*, la grande majorité des répondants (89 %) a choisi la réponse 2 alors que la probabilité que deux événements se produisent “ensemble” est toujours inférieure ou égale à la probabilité qu'un de ces événements se produise. Ainsi, par exemple, si la probabilité que Linda soit guichetière est de 5 % (donc 0,05) et celle qu'elle soit active dans un mouvement féministe est de 90 % (donc 0,9), la probabilité qu'elle soit à la fois guichetière et féministe, en considérant que ces deux événements sont indépendants, est de 4,5 % ($0,05 \times 0,9 = 0,045$) et donc inférieure au fait qu'elle soit seulement guichetière.

Tversky et Kahneman expliquent que, si la plupart des gens se trompent, c'est parce qu'au lieu de construire leur réponse à partir d'un raisonnement logique et probabiliste (loi d'inclusion), ils procèdent par un raisonnement basé sur les informations représentationnelles (le texte décrivant Linda).

Cette erreur de raisonnement a été analysée à travers plusieurs prismes. Elle a été dénommée “erreur de conjonction” et,

dans la typologie des biais cognitifs, elle a été rattachée au **bias de représentativité**. Ainsi, en logique probabiliste, cette erreur est une conjonction fallacieuse : la probabilité que deux événements apparaissent ensemble (en “conjonction”) est toujours inférieure ou égale à la probabilité que l'un ou l'autre se produise seul. Et en analyse cognitive, cela illustre, au terme d'une démonstration par la méthode expérimentale, que l'on a tendance à faire reposer son jugement sur des informations personnalisantes ou de représentativité plutôt que sur des informations statistiques.

Il a été démontré que la difficulté à suivre un raisonnement logique probabiliste provient du fait qu'il est plus facile de raisonner par stéréotypes, ou catégorisation, par déduction rapide, sans analyser les données du problème.

Ce biais est ancien, comme en témoigne l'épigramme de ce billet qui date de 1528 et dans lequel Baldassare Castiglione affirmait que la beauté extérieure était corrélée à la beauté intérieure. En d'autres termes, que l'habit fait le moine. Ce biais est très fréquent et est très souvent exploité en technique manipulatoire, notamment en politique (**encadré 1**) et en publicité. Dans ce dernier domaine, les stéréotypes ont l'avantage de simplifier l'organisation de la réalité permettant l'immédiateté et l'efficacité du message. L'utilisation du biais de représentativité est aussi très forte dans les arts du spectacle, en partie pour les mêmes raisons qu'en publicité.

Ainsi, dans le cinéma, tant le physique de l'acteur que sa tenue et son allure doivent être en accord avec ce qu'il est censé représenter : le bon sera beau, le méchant sera laid... D'où la recherche d'acteurs les plus représentatifs des types de rôles dans un film. La manipulation par l'utilisation du biais de représentativité est aussi utilisée en justice lorsqu'un avocat conseille fortement à son client, lorsqu'il doit être jugé au tribunal, d'adopter une tenue vestimentaire, une coiffure, une

Une utilisation de biais de représentativité en politique à fin de manipulation : la mise en récit

Le phénomène cognitif dénommé biais de représentativité est l'un des ressorts de ce que l'on nomme "mise en récit", et que ceux qui ont des difficultés avec le français nomment *storytelling*. Il s'agit d'une méthode de communication fondée sur une structure narrative du discours qui s'apparente à celle des contes et des récits. Cette méthode consiste à raconter une histoire supposée concordante avec les croyances et la représentation du monde que se fait son auditoire, afin qu'il adhère à un discours qui n'a dès lors pas besoin d'être argumenté rationnellement. C'est une méthode du façonnement de l'image promue par les conseillers en communication politique.

En voici quelques exemples concernant les 4 candidats arrivés en tête au premier tour de l'élection présidentielle de 2022.

La mise en récit du candidat Macron

En 2016-2017, Emmanuel Macron a régulièrement fait part qu'il y avait en France un débat politique faisant obstacle à l'adoption de lois qu'il jugeait utiles pour le pays. Il a ainsi mis en récit, en le tournant à son avantage, l'épisode dans lequel les Frondeurs, un groupe dissident de la majorité présidentielle d'alors, auraient potentiellement contribué à la mise en échec du vote des lois sur l'organisation du travail qu'il promouvait devant le Parlement, ce qui avait conduit à l'adoption du 49.3. Son reproche était que ce n'était pas une logique argumentée qui avait prévalu dans la critique de sa loi, mais une logique partisane, idéologique, d'opposition. Cette mise en récit consistait donc à utiliser une représentation selon laquelle les partis politiques n'ont pas pour objectif de défendre l'intérêt des Français, mais de défendre celui de leur clan. Son utilité était qu'elle pouvait justifier la participation au scrutin présidentiel d'un candidat qui n'était pas le représentant d'un parti politique. En d'autres termes, un tel candidat ne défendrait pas un clan, mais l'intérêt des Français. L'inconvénient est que ce récit faisant appel au système 1 négligeait le système 2 et ne disait pas comment les futurs débats parlementaires seraient gérés afin de promouvoir les lois jugées utiles, ni ce qu'il fallait comprendre par "lois utiles". En 2022, le candidat Emmanuel Macron étant président, la représentation à promouvoir était celle de la stature présidentielle : le récit se résumait alors à "je suis le

président et reconnu comme tel : vous n'avez pas besoin de vous représenter un autre président puisque j'en suis l'image". Dès lors, nul besoin d'autre récit ni de réellement faire campagne. Ce fut aussi la stratégie d'un autre candidat-président, François Mitterrand en 1988, dont l'attitude est typiquement illustrée par des propos tirés du débat d'entre deux tours avec Jacques Chirac, alors Premier ministre. Ce dernier voulait déconstruire l'image d'un François Mitterrand président, c'est-à-dire la représentation qu'en avaient obligatoirement les électeurs, pour faire en sorte que les téléspectateurs ne voient qu'un débat entre deux candidats à la présidence. Mais l'exercice était difficile et François Mitterrand tenait évidemment à ce que la représentation de ce qu'étaient les deux candidats soit maintenue, d'où ce dialogue mémorable par plusieurs aspects :

"François Mitterrand : Je ne fais aucune observation particulière sur votre façon de vous exprimer, vous en avez le droit... Moi, je continue à vous appeler "monsieur le Premier ministre", puisque c'est comme cela que je vous ai appelé pendant deux ans, et que vous l'êtes. Eh bien, en tant que Premier ministre, j'ai constaté que vous aviez de très réelles qualités, vous n'avez pas celles de l'impartialité, ni du sens de la justice dans la conduite de l'État.

– Jacques Chirac : Permettez-moi juste de vous dire que, ce soir, je ne suis pas le Premier ministre et vous n'êtes pas le président de la République. Nous sommes deux candidats à égalité et qui se soumettent au jugement des Français, le seul qui compte. Vous me permettez donc de vous appeler Monsieur Mitterrand.

– François Mitterrand : Mais vous avez tout à fait raison... monsieur le Premier ministre ! "

La mise en récit de la candidate Le Pen

Lors du débat présidentiel de 2017, Marine Le Pen a été très agressive envers Emmanuel Macron, donnant d'elle l'image d'une personne impulsive et donc inquiétante. Dans la perspective des élections de 2022, il lui fallait casser cette image au profit de celle d'une candidate rassurante et apaisante. Dès lors, quoi de mieux que d'investir les réseaux sociaux avec des photos la montrant entourée de chats et de chatons qu'elle caressait ? Quoi de mieux que de se dire élèveuse de chats après avoir passé l'Acadé

(attestation de connaissances pour les animaux de compagnie d'espèces domestiques) ? Quoi de mieux que de dire que, si elle était présidente, ses chats et chatons l'accompagneraient à l'Élysée et que, si elle n'était pas élue, elle pourrait se reconvertir en élèveuse de chats ? Quelle que soit l'attrance qu'elle éprouve pour ses chats, il s'agit bien d'une mise en récit publique utilisant une représentativité, celle de l'aspect rassurant qu'ont certains animaux domestiques et ceux qui s'en préoccupent, et ce, dans un objectif très politique : façonner une autre image. Parce qu'on vote aussi pour une image, un stéréotype, une représentation.

La mise en récit du candidat Mélenchon

Le 18 avril 2017, Jean-Luc Mélenchon a tenu dans un même temps 7 réunions politiques sur des lieux géographiques éloignés en faisant intervenir en direct une image animée de lui-même sous forme d'un hologramme sur 6 des lieux de réunion. Le 16 janvier 2022, il a encore utilisé l'image augmentée dans une réunion dite immersive à Nantes dans laquelle les spectateurs ont senti des odeurs en concordance avec des images diffusées dans la salle en 360°. Dans le passé, il a été un des premiers à utiliser le Minitel pour faire campagne et depuis sa campagne de 2016-2017, il est très actif sur tous les réseaux sociaux. Outre le fait de capter temporairement l'attention, notamment des journalistes, quel est l'objectif de cette mise en récit par le prisme de l'image d'un candidat utilisant les dernières technologies disponibles, image réfléchie et néanmoins fabriquée ? C'est bien un objectif politique qui est poursuivi, comme celui de rajeunir l'image d'un des candidats les plus âgés de la compétition présidentielle et le représenter en candidat du futur, puisqu'il comprend les technologies modernes et sait les utiliser. C'est bien une utilisation de représentations destinées à écrire un récit sans avoir à faire mention des détails de ses objectifs politiques ni des méthodes qui seront employées pour les atteindre. Il s'agit bien d'un appel au système 1 des électeurs plutôt qu'un appel à leur système 2.

La mise en récit du candidat Zemmour

En 2021-2022, Éric Zemmour se présente à plusieurs reprises comme un ancien gamin des quartiers popu-

laire de la Seine-Saint-Denis (Drancy, Stains...). Premier avantage de ce récit : il peut se montrer comme l'est une majorité des Français, c'est-à-dire issu du peuple et non de l'élite. Deuxième avantage, cela lui aurait permis, selon ses dires, d'être le témoin privilégié du "grand remplacement" qui serait en passe d'entraîner la France vers "la guerre civile". En complément de ce récit, il rappelle ses attaches en Algérie, où ses parents sont nés puis arrivés en métropole en 1952. Cela a un autre avantage, celui de lui permettre de souligner "l'assimilation" réussie de sa famille, à l'inverse d'autres populations venues d'Afrique du Nord. Dans ce cheminement narratif, il peut ainsi déclarer le 1^{er} décembre 2021 sur la première chaîne de télévision : "Contrairement à d'autres, je ne fais pas de distinction entre l'islam et l'islamisme. C'est une fausse distinction. Mais je fais la distinction entre l'islam et les musulmans. J'appelle tous les musulmans à s'assimiler et à renoncer à la pratique de l'islam qui impose un code juridique et politique." Des statistiques sur le grand remplacement ou sur la prétendue difficulté d'assimilation de certaines populations venues d'Afrique du Nord, il n'y en a pas, juste un récit ("je suis comme vous et, moi j'ai vu ce qui va arriver"). Tous les musulmans issus d'Afrique du Nord, pratiquant leur religion, votant aux diverses élections françaises et participant à tous les postes du service de santé apprécieront l'incompatibilité supposée entre l'exercice de leur religion et la capacité à être citoyen français. Le récit d'Éric Zemmour repose sur un stéréotype "l'étranger ou tout au moins, certains étrangers, ne seraient pas assimilables dans les lois de la République française" qui est aussi un raccourci de pensée "ce qui est similaire est rassurant, ce qui est différent est dangereux". Ce stéréotype fut particulièrement prégnant lors de l'éveil des nationalismes. Ainsi, pendant la III^e République, un discours xénophobe promouvait la défense par tous les moyens de la Nation française menacée, cette "vieille France" (Édouard Drumont), avec comme slogan "la France des Français" (Jules Soury). Ce discours était aussi et surtout antisémite, mais avec une autre cible, les Juifs, qui étaient alors décrits par certains comme inassimilables en raison de leurs caractéristiques biologiques (ou "raciales") et psychoculturelles (voir Drumont et Soury, mais aussi Maurice Barrès, Léon Daudet, Charles Maurras ou même Pierre-Joseph Proudhon...).

Billet du mois

attitude et un discours n'incitant pas à penser qu'il puisse être coupable...

Les deux systèmes de la pensée et les heuristiques

L'exercice mettant en jeu Linda et son mode de résolution ont permis de conforter deux concepts : celui des deux systèmes de la pensée et celui d'heuristique.

1. Les deux systèmes de la pensée

“Les deux systèmes de la pensée” est un concept fondamental de la théorie du raisonnement développée par Daniel Kahneman et Amos Tversky. Pour ces spécialistes de la psychologie cognitive, la pensée suit deux modes opératoires :

>>> Le premier, ou système 1, est rapide et intuitif, tandis que le second, ou système 2, est lent et réfléchi (**tableau I**). Le premier utilise des stéréotypes de pensée, des catégories, des analogies avec des situations déjà vécues et consomme peu d'énergie. Il prend des décisions rapides et simples, dont certaines peuvent être dénommées heuristiques.

>>> Le second évolue par étape, décompose les problèmes en une succession d'autres problèmes, consomme de l'énergie et du temps. Comme la consommation d'énergie de ces deux systèmes est différente, il est possible de conclure que le recours au premier système épargne de l'énergie mais aussi qu'il repose sur la paresse.

Outre le concept d'heuristique, les résultats différents auxquels aboutissent par-

fois ces deux systèmes peuvent aussi permettre d'aborder le concept de dissonance cognitive. Le fait d'obtenir rapidement une réponse qui correspond à ses aprioris dispense d'en faire plus et, comme le disent certains, dispense de quitter sa “zone de confort” et de réfléchir au-delà. Plus encore, si le raisonnement logique (celui du système 2) contredit le raisonnement intuitif (celui du système 1), la personne peut se trouver en état de dissonance cognitive dont un des moyens de résolution est le rejet des conclusions du raisonnement logique, au prix du développement de multiples arguments censés conforter le raisonnement intuitif.

2. Le concept de dissonance cognitive

Le concept de dissonance cognitive décrit en 1957 (Léon Festinger) est fondamental en psychologie sociale. Il correspond, pour une personne, à la tension interne ou l'inconfort psychologique qui résulte de faits ou d'actions entrant en contradiction avec son système de pensées, de croyances ou ses émotions. Cette contradiction génère un conflit psychique désagréable. L'intérêt du concept de dissonance cognitive provient de l'étude des stratégies visant à la résoudre, c'est-à-dire, permettant à la personne de maintenir sa cohérence personnelle : changement de croyance (mettre sa croyance en concordance avec les faits), changement d'action (mettre son action en concordance avec ses croyances), évitement, négation des faits, interprétation des faits... Ce concept peut aussi renvoyer à celui de biais de confirmation d'hypothèse qui sera développé ultérieurement.

Un exemple type de dissonance cognitive en médecine est celui concernant l'alimentation : “*Mon médecin m'a informé de ce qu'était la bonne façon de manger, or je n'arrive pas à manger comme il le faudrait. Et je veux maigrir et garder une bonne santé le plus longtemps possible.*” N'arrivant pas à mettre mes actes en concordance avec mes croyances et pensées, je suis en dissonance cognitive, il y a contradiction entre mes pensées et mes actions. Comment résoudre le problème ? Changer d'action (dès maintenant je fais attention), changer de croyance (je n'ai peut-être pas tant besoin que ça de maigrir ; ma santé est suffisamment bonne avec ce que je mange ; c'est quand même avec ma façon de manger que je suis bien...), éviter (je commencerais les bonnes habitudes demain ou après les fêtes ; à quoi cela sert d'aller chez le médecin si c'est pour se faire disputer...), interprétation des faits (ce n'est pas ma façon de manger qui est mauvaise, c'est mon corps, la génétique, le traitement hormonal que l'on m'a donné... qui sont la cause du problème ; oui, je fais des efforts mais c'est très difficile et compliqué de bien manger à tous les repas ; est-ce que ce qui m'a été proposé est vraiment la bonne façon de manger ? Bien sûr je veux maigrir, mais j'ai aussi besoin de manger selon mes besoins), nier les faits (“*oh docteur, pourtant, si vous saviez, je ne mange rien...*”).

Une dissonance cognitive peut apparaître lorsqu'on a fourni une mauvaise réponse au cas de Linda et que l'on est mis en présence de la réponse adaptée. Résoudre cette dissonance peut emprunter les mêmes voies : changement de croyance (oui, j'ai été abusé), changement d'action (la prochaine fois, je serai plus vigilant), évitement (ce type de problème n'a aucune réalité pratique, ne me posez plus de telles questions), négation ou interprétation des faits (comme si une personne brillante dans sa scolarité pouvait devenir caissière, les statisticiens ne connaissent pas la vraie vie)...

Or, ce que révèle le problème de Linda est que ceux qui ont pensé qu'elle ne pouvait

Système automatique ou système 1	Système réflexif ou système 2
Non contrôlé	Contrôlé
Sans effort	Exige des efforts
Associatif	Déductif
Rapide	Lent
Inconscient	Conscient
Exprime un talent	Applique des règles

Tableau I : Le système dual du raisonnement ou système 1 et système 2 de Kahneman et Tversky (d'après Thaler et Sunstein, 2017).

qu’être à la fois avocate et militante féministe mettent en avant des stéréotypes qui par définition leur appartiennent, mais aussi qui leur semblent tellement aller de soi qu’ils pensent que ce sont des faits admis pas tous et donc des vérités. Il peut, par exemple, s’agir du fait qu’il ne leur apparaît pas logique qu’une caissière de supermarché puisse avoir été douée à l’école et au collège voire, plus encore, qu’elle se considère comme épanouie alors que ces représentations mentales semblent plus correspondre à une personne devenue avocate. De même, qu’une caissière puisse militer dans un mouvement féministe leur apparaît peu compatible avec la perception qui leur est donnée du monde, car dans les principaux médias, les personnes s’exprimant pour la condition féminine sont en apparence plus souvent avocates que caissières, le stéréotype de représentativité en étant Gisèle Halimi.

Remettre en cause le fait que la logique de représentativité conduit à des erreurs de raisonnement revient donc à remettre en cause la représentation que l’on se fait du monde. Et certains n’y arrivent pas.

3. Petit exercice complémentaire

Un père et son fils ont un accident de voiture. Le père est tué et le fils a de nombreuses fractures. Le fils est transporté à l’hôpital où le chirurgien, spécialiste en traumatologie, qui le réceptionne déclare : *“Je ne peux ni ne veux l’opérer, parce que ce garçon est mon fils.”*

Comment expliquez-vous la phrase de ce chirurgien ?

Si vous avez des difficultés à trouver pourquoi le chirurgien qui reçoit le garçon s’exprime ainsi, rassurez-vous : soumises à cet exercice, 40 à 75 % des personnes ont des difficultés à envisager la bonne explication. Et ceux qui résolvent l’exercice mettent en général

quelques minutes à comprendre que la mère du garçon pourrait être chirurgien ou que LE chirurgien dont il est question pourrait être une femme et la mère du garçon.

Il s’agit ici clairement d’un biais de représentativité : malgré l’évolution sociétale, il faut encore quelques minutes pour aller au-delà d’un stéréotype et envisager qu’un chirurgien puisse être une femme, et plus encore, lorsque dans le texte il est écrit “le chirurgien” et non “la chirurgienne”.

4. L’heuristique

Une heuristique est un raccourci mental permettant d’arriver rapidement à une solution face à un problème ou à une décision face à des choix. On aura compris que ce mode de raisonnement met en jeu le système 1, automatique et intuitif.

Les heuristiques ont des avantages et des limites. Parmi les avantages, il y a le fait de gagner du temps en faisant des évaluations rapides sur la base de données limitées et que, la plupart du temps, les heuristiques fonctionnent bien, notamment lorsque les sujets ont l’expérience de nombreuses situations équivalentes.

C’est pas exemple le cas dans les services d’urgence où les décisions doivent être prises sous contrainte de temps et de moyens alors que le médecin n’a pas accès à toutes les informations possibles (antécédents, traitements en cours...) concernant le patient pris en charge. Le médecin va alors raisonner à partir d’une analyse d’indices rapidement disponibles (examen clinique, biologie, radiographies...) lui permettant de construire un modèle qu’il va alors attribuer à une maladie. Cette reconnaissance par modèle est une perception qui se déroule en quelques secondes, sans que le médecin en ait une réelle

conscience. Le médecin expérimenté va avoir besoin de moins d’informations pour construire son modèle, raisonnant par analogie avec des situations qu’il a déjà connues, et émettre en général plus d’hypothèses diagnostiques que le médecin moins aguerré qui aura besoin de plus de temps et d’informations pour élaborer son modèle. Mais ces deux types de médecins recourent aux heuristiques puisque leurs raisonnements doivent être rapides, se faisant sous contrainte de temps et à partir d’informations incomplètes.

Si les heuristiques peuvent être utiles, elles peuvent aussi exposer à des erreurs de jugement. Ces erreurs ont été l’objet des recherches de Daniel Kahneman et Amos Tversky dans les années 1970, ce qui a conduit au concept de biais cognitifs qui ont, entre autres, deux caractéristiques : elles sont systématiques et prévisibles. En d’autres termes, elles sont intégrées dans des systèmes de raisonnement et affectent ainsi tout le monde sans exception, du plus intellectuel ou savant au moins intelligent et, face à certaines situations (comme l’exercice concernant Linda), il est possible de prévoir quelle sera l’erreur de raisonnement que commettront une grande partie des personnes. Les travaux de ces chercheurs ont initialement identifié trois grands biais cognitifs : le biais de disponibilité, le biais de représentativité (qui a fait l’objet de ce billet) et le biais d’ancrage. Ces trois biais et de nombreux autres seront abordés ou repris dans les articles suivants de cette série.

L’auteur a déclaré les conflits d’intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

ILS COMPTENT POUR MOI...



Synovis Health Communications - 21 CY 1207 IF - 12/2020 - 20/07/6739892/PW/001

... JE COMPTE SUR LUI.

1 prise par jour

Cosimpriel®

Fumarate de

1^{re} association fixe*

BISOPROLOL PÉRINDOPRIL

arginine



COSIMPREL® 5/5, 5/10, 10/5 et 10/10 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par péridopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

COSIMPREL® 5/5 et 10/5 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche**, chez les patients adultes déjà contrôlés par péridopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après 1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)/bêtabloquants (ayant cette indication)/diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques.

Liste I / Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %.



Pour une information complète sur COSIMPREL® consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit **sur la base de données publique du médicament**, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* AMM en date du 06 septembre 2016 pour COSIMPREL 5mg/5mg et du 11 août 2016 pour COSIMPREL 5mg/10mg, COSIMPREL 10mg/5mg et COSIMPREL 10mg/10mg.

