

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 **véricigat**, 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.