

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.

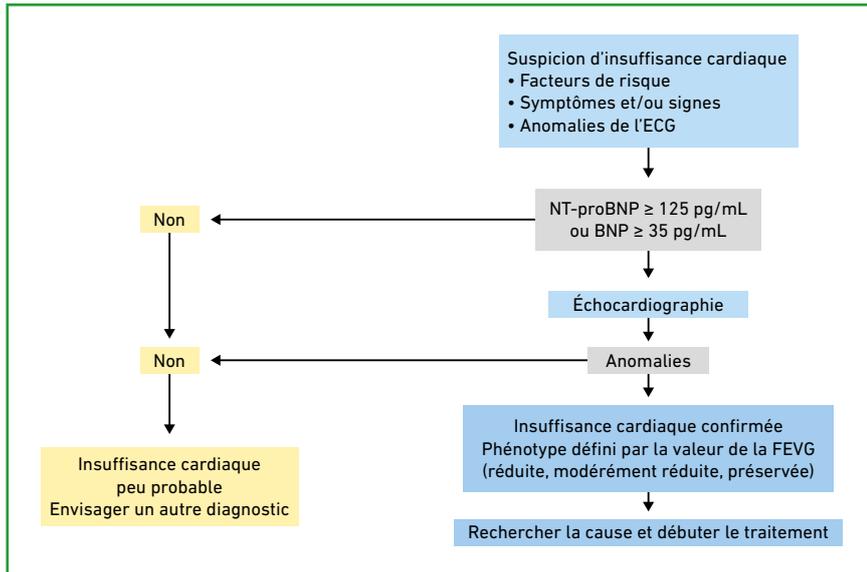


Fig. 1 : Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque (adapté de [1]).

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'ICFEp, 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 ICFEe 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'ICFEe reposait sur des considérations particulières dont certaines restent valides.

1. La prévention

La première considération est que les causes d'ICFEe et d'ICFEe ne sont pas strictement les mêmes, bien qu'il existe de grandes zones de chevauchement entre elles. La cause la plus fréquente de l'ICFEe 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'ICFEe 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'ICFEe 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'ICFEe. 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'ICFEe 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'ICFEe.

Dans l'ICFEe, 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 ICFEe 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 ICFEe, 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'ICFEe 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.

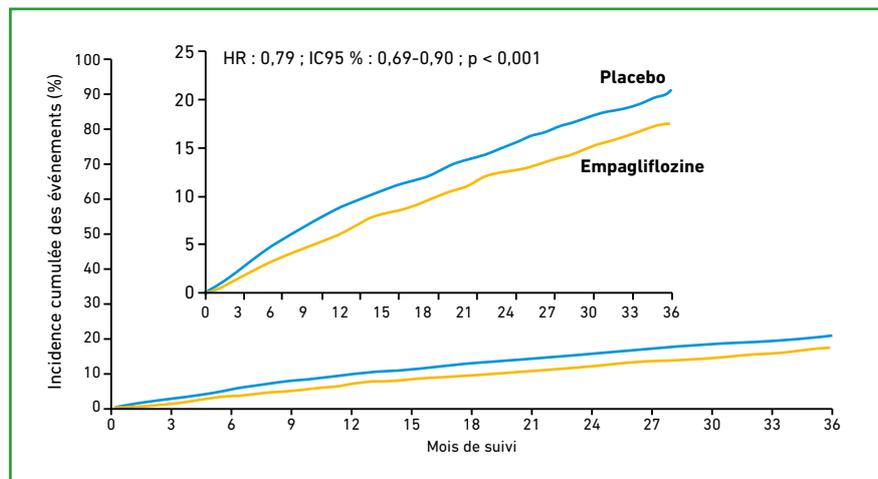


Fig. 2 : EMPEROR Preserved : résultat sur le critère primaire (décès CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque).

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'em-pagliflozine 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.