

I L'année cardiologique

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



**M. GALINIER^{1,2}, R. ITIER¹, P. FOURNIER¹,
M. MASSOT¹, A. DENEY^{1,2}, 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 Santé, Département M.M.P
TOULOUSE.

Avec une nouvelle définition, incluant les peptides natriurétiques, des recommandations américaines venant compléter celles européennes, un traitement enfin efficace dans sa forme à fraction d'éjection préservée et un suivi actualisé grâce à l'appart de la télémédecine, l'insuffisance cardiaque (IC) est plus que jamais un sujet d'actualité.

Diagnostic de l'insuffisance cardiaque

Afin d'améliorer le diagnostic de l'IC, trop souvent tardif et réalisé dans 80 % des cas au décours d'une première hospitalisation pour décompensation, sa définition universelle incorpore maintenant le dosage des peptides natriurétiques. L'IC est ainsi définie comme un syndrome clinique avec des symptômes et des signes causés par une anomalie cardiaque structurelle ou fonctionnelle corroborée par une élévation des taux de peptides natriurétiques et/ou des signes de congestion pulmonaire ou systémiques objectifs [1].

Ainsi, à l'instar de ce qui a été réalisé pour les syndromes coronariens aigus, où la troponine a été incorporée au diagnostic, les peptides natriurétiques intègrent le diagnostic de l'IC et une campagne internationale "Peptide for Life" lancée pour généraliser leurs dosages [2, 3]. Elle devrait permettre une amélioration du diagnostic en soins primaire, à condition de l'adapter aux caractéristiques de chaque organisation de soins nationale.

Au Royaume-Uni, malgré une augmentation ces dernières années du recours aux dosages des peptides natriurétiques, le pourcentage des tests biologiques suivis par un diagnostic d'IC confirmé dans les six mois reste stable, de l'ordre de 10 %, probablement du fait de la difficulté d'accès aux spécialistes [4].

En France, il est temps d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'IC en organisant son parcours de soins entre médecins généralistes et cardiologues, à l'aide probablement d'infirmières spécialisées et de l'appui de la télémédecine.

Les recommandations américaines de prise en charge de l'insuffisance cardiaque

La publication des recommandations AHA/ACC/HFSA [5], quelques mois après celles de la Société européenne de cardiologie [6], souligne le caractère plus pragmatique des experts américains, notamment sur la place du sacubitril-valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER).

Selon les recommandations européennes, le sacubitril-valsartan reste avant tout proposé en remplacement des IEC avec un niveau de recommandation I, B, chez des patients déjà sous IEC et tolérant ces derniers, suivant ainsi le schéma thérapeutique issu de l'étude PARADIGM-HF. L'utilisation du sacubitril-valsartan en première intention, chez les patients vierges de traitement

par IEC, est cependant admise au vu des résultats de l'étude PIONEER. Cette étude avait démontré une meilleure efficacité de ce traitement par rapport à l'énalapril lorsqu'il était introduit précocement au décours immédiat d'une décompensation cardiaque, chez des patients hémodynamiquement stabilisés dont la majorité (53 %) étaient naïfs de traitement antérieur par un bloqueur du système rénine-angiotensine (SRA), mais avec un niveau de recommandation plus faible (II, B).

Selon les recommandations américaines, le sacubitril-valsartan est indiqué en première intention, assurant alors le blocage du SRA chez tous les patients, avec un niveau de recommandation élevé (I, A). Cette modalité d'utilisation a de nombreux avantages. Elle simplifie le traitement de l'ICFER, devenu complexe, évitant la phase de substitution avec les IEC et donc une phase d'incrément de dose. Elle facilite l'utilisation d'un traitement plus efficace. En effet, par rapport aux IEC, et quel que soit le schéma d'utilisation, le sacubitril-valsartan entraîne une amélioration hémodynamique plus puissante, traduite par une diminution du NT-proBNP plus impor-

L'année cardiologique

tante et un effet antiremodelage ventriculaire gauche plus marqué, associée à une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de, décès cardiovasculaire.

La crainte d'un effet secondaire cérébral liée à l'inhibition de la néprélysine, qui participe à la dégradation des peptides bêta-amyloïdes dans le cerveau, vient d'être levée par l'étude PERSPECTIVE [7]. Cet essai a inclus 592 patients insuffisants cardiaques âgés en moyenne de 72,4 ans et traités par sacubitril-valsartan ou valsartan. Aucune différence sur le devenir des fonctions cognitives, évaluée par le "CogState global cognition composite score", n'est observée après un suivi de trois ans. De plus, les dépôts de peptides bêta-amyloïdes cérébraux, mesurés par tomographie de positrons, tendent à être moins nombreux chez les patients traités par sacubitril-valsartan.

En pratique, les modalités d'utilisation du sacubitril-valsartan dépendent du profil des patients [8] :

>>> Chez les patients hémodynamiquement stables, dont la pression artérielle systolique (PAS) est > 100 mmHg, le sacubitril-valsartan est débuté en première intention à la posologie la plus faible de 24/26 mg.

>>> *A contrario*, chez les patients les plus fragiles, notamment après un choc cardiogénique ou en stade IV ou si la PAS reste < 100 mmHg, il faut rester fidèle aux IEC pour bloquer en première intention le SRA, qui seront débutés à faible posologie comme 1,25 mg x 2 de ramipril. Chez les patients tolérant une majoration des posologies d'IEC, ces derniers seront secondairement substitués par du sacubitril-valsartan, en débutant à la dose de 49/51 mg en cas d'obtention d'une prescription d'une pleine dose d'IEC, alors que chez les autres patients ou si la PAS se situe entre 100 et 110 mmHg ou si le débit de filtration glomérulaire (DFG) est compris entre 30 et 60 mL/min, il sera débuté à

la posologie de 24/26 mg, après un arrêt de 36 heures des IEC. L'augmentation ultérieure des doses jusqu'à la posologie optimale de 97/103 mg se fera par paliers de deux à quatre semaines, selon le niveau tensionnel et les données de la surveillance biologique de la créatininémie et de la kaliémie réalisées dans les quinze jours suivants chaque implémentation de posologie. Dans tous les cas, les contre-indications du sacubitril-valsartan, en dehors du niveau tensionnel, sont identiques : débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 mL/min et kaliémie > 5,4 mmol/L.

Les experts américains et européens sont d'accord sur l'inclusion des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) dans le traitement de première intention de l'ICFEr, avec le même fort niveau de recommandation (I, A). L'utilisation des iSGLT2 est particulièrement simple, avec une dose unique par voie orale de 10 mg de dapagliflozine ou d'empagliflozine, sans titration secondaire, et pouvant être prescrite jusqu'à un DFG de 20 mL/mn, sans effet hypotenseur significatif, efficace et bien tolérée en association à tous les traitements de l'insuffisance cardiaque [9, 10]. Les iSGLT2 seront administrés précocement, permettant, grâce à leur action natriurétique et diurétique portant sur le tubule proximal et ne générant ni modification défavorable de la kaliémie ou de l'uricémie ni stimulation du SRA, une réduction des posologies des diurétiques de l'anse. Ainsi, à côté de leur indication initiale chez un patient présentant une ICFEr stable issue des essais DAPA-HF et EMPEROR-Preserved, ils peuvent être utilisés précocement au décours d'une hospitalisation pour une poussée congestive (participant alors à la décongestion), après stabilisation définie par une PAS > 100 mmHg et l'absence de symptômes d'hypotension dans les six heures précédentes, la non-augmentation de la posologie des diurétiques IV et la non-utilisation de vasodilatateur IV, comme les nitrés, depuis six heures et

enfin l'absence d'utilisation d'inotrope IV depuis 24 heures, comme le suggèrent les résultats de l'étude EMPULSE [11].

Dans cet essai réalisé chez 530 patients hospitalisés pour IC aiguë, inclus indépendamment de la valeur de leur fraction d'éjection (FE) et du statut glycémique, d'un âge moyen de 71 ans, dont 45 % étaient diabétiques, l'empagliflozine à la posologie de 10 mg a, au terme d'un suivi de 90 jours et par rapport au placebo, amélioré de 36 % les événements du critère primaire composite : décès toutes causes, événements en rapport avec l'IC (hospitalisation ou visite urgente non programmée pour IC), délai jusqu'à la survenue du premier événement en rapport avec l'IC et amélioration d'au moins 5 points du questionnaire de qualité de vie du Kansas. Ce bénéfice s'est exprimé sur les événements cliniques majeurs : mortalité totale (4,2 % sous iSGLT2 vs 8,3 % sous placebo) et aggravation de l'IC (10,6 % sous iSGLT2 vs 14,7 % sous placebo).

Le bénéfice sur les critères primaire a été homogène, selon le type d'IC, à FE réduite ou préservée, *de novo* ou chronique, l'existence ou non d'un diabète et le niveau du score de Kansas à l'inclusion. Dans une analyse *post hoc* portant sur la qualité de vie, l'empagliflozine a amélioré le score des différentes dimensions du questionnaire de Kansas dès J15, amélioration persistante à J90 [12].

Des études sont en cours avec la dapagliflozine pour confirmer, d'une part l'impact sur la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour IC de cette introduction précoce des iSGLT2 après stabilisation de l'IC aiguë (DAPA ACT HF-TIMI68) et, d'autre part, l'intérêt d'une administration plus précoce, dès l'admission d'une IC aiguë hypervolémique, sur la décongestion, appréciée par l'évolution du poids (DICTATE-AHF) [13].

Au cours de l'ICFEr, les effets anti-remodelage des iSGLT2 participent à

l'amélioration du pronostic [14]. Dans trois études EMPIRE HF [15], SUGAR-DM-HF [16] et EMPA-TROPISM [17], l'empagliflozine, de manière concordante, a entraîné une réduction des volumes télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires gauches, effet associé à une amélioration de 6 % de la FE ventriculaire gauche au cours de l'essai EMPA-TROPISM.

Concernant l'IC à FE modérément réduite (ICFEmr), où la FE est située entre 41 et 49 %, les experts américains et européens la rapprochent maintenant de l'ICFEr, d'où le changement sémantique avec la disparition du terme intermédiaire qui la caractérisait depuis 2016. En effet, l'analyse *a posteriori* de plusieurs essais portant sur l'ICFEmr, dont la limite inférieure de FE variait de 40 à 50 %, retrouve une diminution des hospitalisations pour IC et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients dont la FE est comprise entre 40 et 55 % sous l'effet du sacubitril-valsartan (PARAGON-HF), de la spironolactone (TOPCAT), du candésartan (CHARM) et des bêtabloquants (méta-analyse). Ainsi, comme dans l'ICFEr, mais avec un niveau de preuve plus faible (IIb, C), il est recommandé de traiter l'ICFEmr par les IEC ou les ARA2 ou le sacubitril-valsartan, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (ARM). Les recommandations AHA/ACC/HFSA ayant été présentées après les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved [18] qui incluait les patients ayant une FE > à 40 % où l'empagliflozine s'est révélée supérieure au placebo, les experts américains incluent les iSGLT2 dans l'arsenal thérapeutique de l'ICFEmr avec un niveau de recommandations IIa, B.

Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Le traitement de l'IC à FE préservée (ICFEP) est enfin précisé par les recommandations de l'AHA/ACC/HFSA.

Alors que quelques mois plus tôt, les Européens se limitaient à recommander l'utilisation des diurétiques pour contrôler les symptômes et les signes congestifs, associés à une prise en charge des étiologies et des comorbidités, les experts américains préconisent l'utilisation des iSGLT2 avec un niveau de recommandations élevé (IIa, B) au vu des résultats de l'étude EMPEROR-Preserved [18], mais également du sacubitril-valsartan et des ARM, avec un niveau de recommandation plus faible (IIb, B) (fig. 1).

L'étude EMPEROR-Preserved est en effet le premier essai positif dans l'ICFEP.

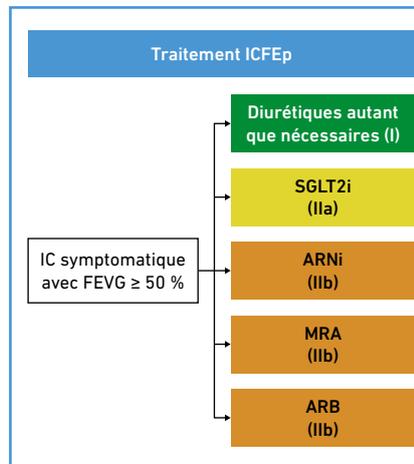


Fig. 1 : Recommandations AHA/ACC/HFSA 2022 pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FE ≥ 50 %) [5].

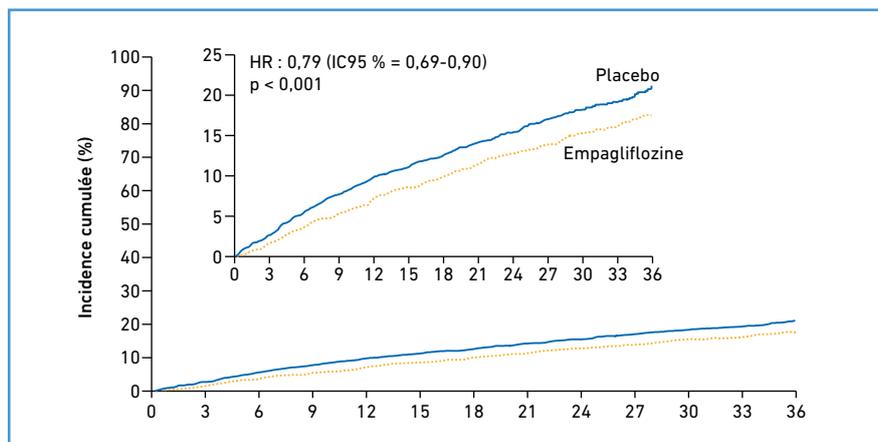


Fig. 2 : Étude EMPEROR-Preserved : effet de l'empagliflozine sur les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite (FEVG > 40 %) [18].

L'année cardiologique

critère primaire ainsi que de la première hospitalisation pour IC n'atteignait pas la significativité chez les patients ayant une FE > 62,5 % [19].

L'ICFEP étant particulièrement fréquente chez les sujets âgés, une analyse pré spécifiée d'EMPEROR-Preserved [20] a été réalisée en fonction de l'âge à l'inclusion (< 65 ans, 65-74 ans, 75-79 ans, > 80 ans). Dans le groupe placebo, comme attendu, l'incidence du critère primaire et des décès cardiovasculaires augmente avec l'âge. Dans le groupe empagliflozine, le risque relatif de réduction du critère primaire, des hospitalisations pour IC, des décès cardiovasculaires et du déclin de la fonction rénale n'est pas influencé par l'âge. Le bénéfice thérapeutique de l'empagliflozine est maintenu chez les sujets d'âge ≥ 75 ans ($n = 2\,575$) et ≥ 80 ans ($n = 1\,299$), où il est associé à une amélioration du score de qualité de vie de Kansas. Quant aux effets secondaires, qui ne diffèrent pas entre les groupes empagliflozine et placebo, ils ne sont pas majorés par l'augmentation de l'âge, y compris chez les patients de plus de 80 ans. Ainsi, les sujets âgés atteints d'ICFEP, qui se caractérisent dans cette étude par une proportion plus élevée de femmes, un niveau tensionnel et une FE un peu plus élevés, ainsi qu'un débit de filtration glomérulaire (DFG) plus bas, doivent pouvoir bénéficier d'un traitement par iSGLT2, une autorisation de mise sur le marché européen ayant été donnée pour l'empagliflozine sans mention de la FEVG.

Les résultats positifs de l'étude DELIVER [21, 22] démontrent que le bénéfice des iSGLT2 dans l'ICFEP et l'ICFEP correspond à un effet de classe. Dans cet essai réalisé chez 6 263 patients présentant une IC symptomatique (75 % en classe II de la NYHA) et une FEVG > 40 %, avec un NT-proBNP ≥ 300 pg/mL en rythme sinusal ou ≥ 600 pg/mL en fibrillation atriale et une anomalie structurelle cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche ou dilatation de l'oreillette gauche), d'un âge moyen de 72 ans, dont 45 % étaient diabétiques, la

dapagliflozine à la posologie de 10 mg/j a été comparée au placebo.

Les particularités de cette étude sont d'avoir autorisé l'inclusion de patients avec une FEVG améliorée, ayant présenté dans le passé une FE < 40 % (18,5 %), et des patients en cours d'hospitalisation ou récemment (< 30 j) hospitalisés pour décompensation (10 %). Les patients ont été stratifiés en trois groupes selon la valeur de la FEVG, 41-49 % ($n = 2\,111$), 50-59 % ($n = 2\,256$) et ≥ 60 % ($n = 1\,892$), ceux avec la FE la plus basse étant plus jeunes, plus souvent de sexe masculin, avec une proportion plus importante de maladies coronariennes. Après un suivi médical médian de 2,3 ans, la dapagliflozine diminue de 18 % le critère primaire, décès cardiovasculaires ou aggravation de l'IC, les hospitalisations pour IC ou les visites aux urgences pour IC, (HR = 0,82, IC 95 % = 0,73-0,92; $p = 0,0008$) (fig. 3), bénéfice portant plus sur le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, réduit de 21 % (RR = 0,79, IC 95 % = 0,69-0,91) que sur les décès cardiovasculaires, dont la réduction de 12 % n'atteint pas le seuil de significativité (RR = 0,88, IC 95 % = 0,74-1,05). Quand on dichotomise les patients en fonction du seuil de 60 % de FE, les résultats sont homogènes pour l'ensemble des para-

mètres étudiés, les patients avec une FE ≥ 60 % ayant même tendance à tirer un plus grand bénéfice de la dapagliflozine. Ces effets favorables sont retrouvés que les patients aient été enrôlés dans les 30 jours suivant une hospitalisation pour IC ou non et chez les patients ayant présenté antérieurement une FE < 40 %.

L'analyse en sous-groupes démontre l'homogénéité des effets favorables de la dapagliflozine, en particulier quels que soient le sexe et l'âge des patients.

Concernant les critères secondaires, par rapport au placebo, la dapagliflozine diminue l'ensemble des événements liés à l'IC, premier ou récurrent, et améliore la qualité de vie.

Les effets secondaires ne sont pas différents entre les deux groupes, en particulier ceux imposant un arrêt du traitement. L'incidence des amputations, des acidocétoses, des hypoglycémies et des événements rénaux reste très faible, identique dans les deux groupes.

Ces résultats sont en tout point similaires à ceux de l'essai EMPEROR-Preserved, qui avait inclus une population tout à fait comparable. De plus, le doute apparu à l'issue d'EMPEROR-Preserved sur le

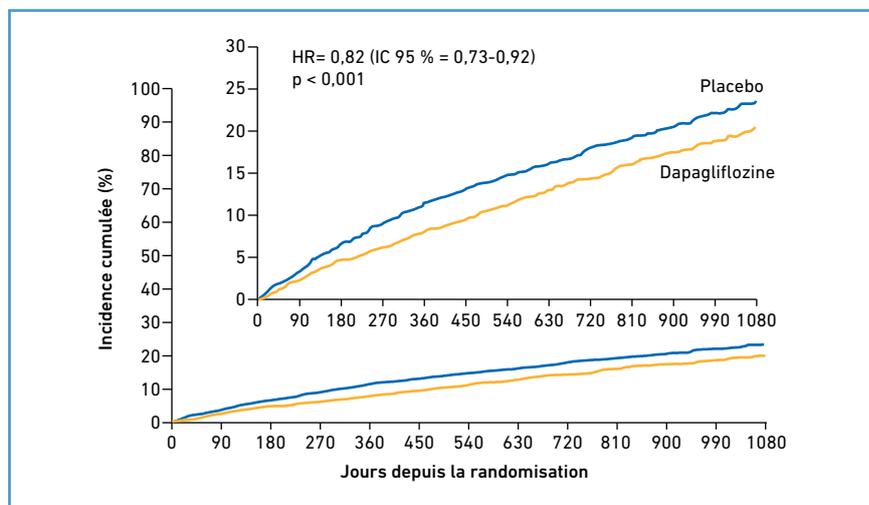


Fig. 3 : Étude DELIVER : effets de la dapagliflozine sur les décès cardiovasculaires et les événements liés à l'insuffisance cardiaque dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite (FEVG > 40 %) [22].

bénéfice des iSGLT2 chez les patients présentant une FE \geq 60 % est levé grâce aux résultats de l'étude DELIVER.

Les iSGLT2 constituent ainsi un traitement de première intention de l'ICFEmr et de l'ICFEp. La méta-analyse présélectionnée de ces deux essais [23] témoigne en effet du caractère très homogène et consistant de la diminution de 20 % de leurs critères primaires (les décès cardio-

vasculaires et la première hospitalisation pour IC), portant sur les deux termes de ce critère. Les hospitalisations pour IC sont en effet réduites de 24 % et les décès cardiovasculaires diminués de 12 % sans cependant que le seuil de significativité ne soit atteint pour ce dernier paramètre (RR = 0,88, IC 95 % = 0,77-1,00; p = 0,052). Ces résultats sont homogènes quels que soient le tertile de distribution de la FE (41-49 %, 50-59 %, \geq 60 %) et les

13 sous-groupes analysés, et sont associés à une amélioration de la qualité de vie.

L'analyse pré-spécifiée *poolée* des études DAPA-HF portant sur l'ICFEr (FE \leq 40 %), et DELIVER s'intéressant à l'ICFEmr ou ICFEp (FE > 40 %), ayant inclus 11 007 patients suivis en moyenne 1,8 ans, démontre un effet favorable homogène de la dapagliflozine quelle que soit la valeur de la FE (**fig. 4**), y compris chez

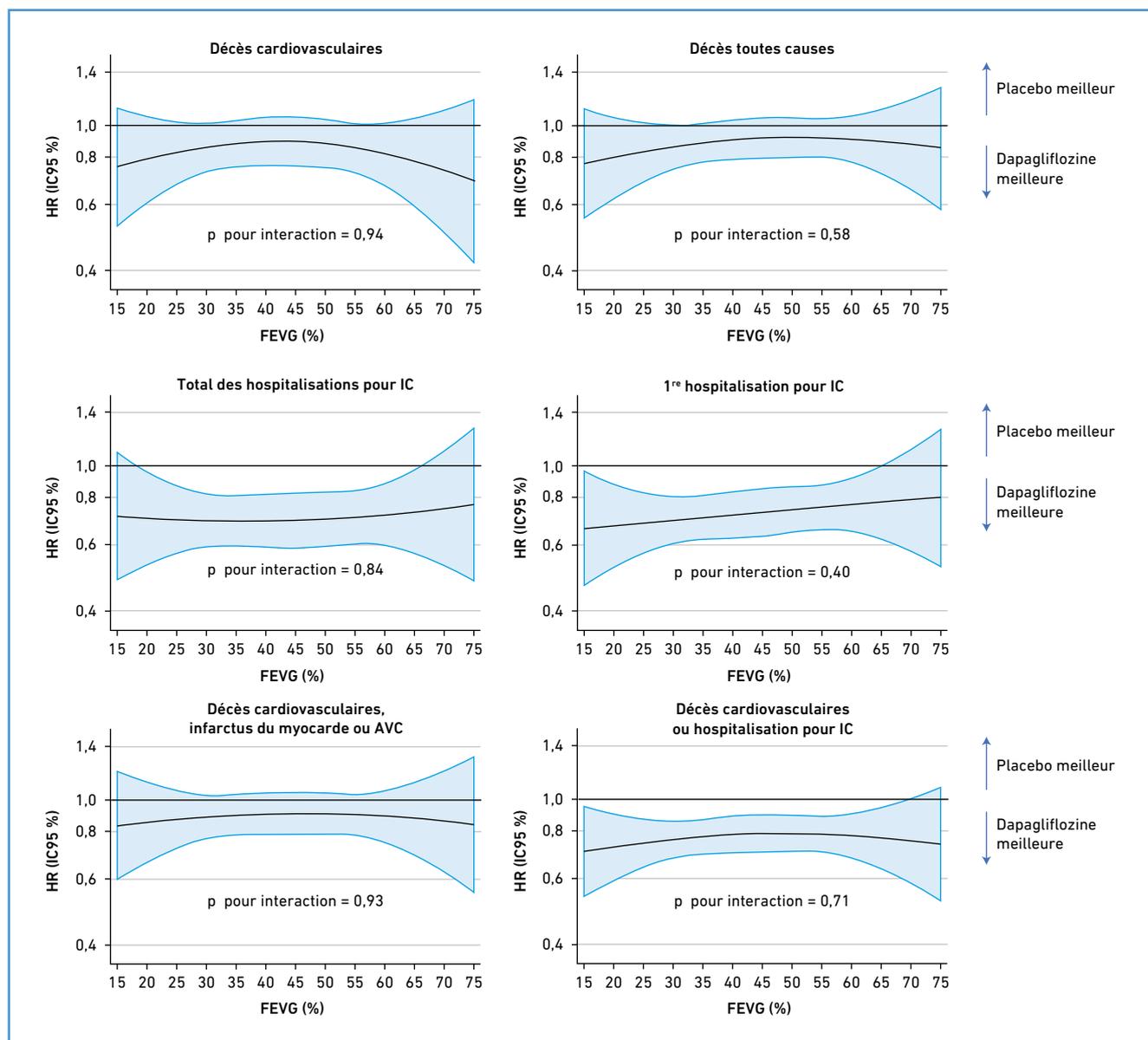


Fig. 4 : Méta-analyse présélectionnée des essais DAPA-HF et DELIVER : effets de la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, modérément réduite et préservée [24].

L'année cardiologique

les patients avec ICFEp présentant une FE supranormale (> 65 %), aucune interaction sur le bénéfice du produit n'étant retrouvée avec la valeur de la FE [24]. De plus, grâce à l'augmentation de la puissance de l'analyse, la dapagliflozine diminue le risque de décès cardiovasculaires de 14 % (RR = 0,86, IC 95 % = 0,76-0,97) et de décès toutes causes de 10 % (RR = 0,90, IC 95 % = 0,82-0,99). Le bénéfice de la dapagliflozine apparaît homogène dans les douze sous-groupes étudiés.

Les iSGLT2 constituent ainsi un traitement ubiquitaire de l'IC, efficace pour ces trois formes à FE réduite, modérément réduite ou préservée. Dans une méta-analyse [25] de quatre études – deux réalisées dans l'ICFER, DAPA-HF et EMPEROR-Reduced ; une réalisée dans l'ICFEmr ou ICFEp, EMPEROR-Preserved ; et une dans l'IC aggravée quelle que soit la valeur de la FEVG, SOLOIST-WHT – englobant 15 684 patients, les iSGLT2 réduisent de manière significative de 12 % la mortalité cardiovasculaire (RR = 0,88, IC 95 % = 0,79-0,97) et de 30 % les hospitalisations pour IC (RR = 0,70, IC = 0,64-0,77), indépendamment de la molécule utilisée, suggérant un effet de classe. L'adjonction à ces données de l'étude DELIVER permet de retrouver une diminution de 8 % de la mortalité toutes causes (RR = 0,92 ; IC 95 % = 0,86-0,99) [23]. Ainsi, les iSGLT2 peuvent être initiés chez les patients présentant un diagnostic clinique d'IC, confirmé le plus souvent par les données biologiques, sans attendre la détermination à venir de la FE par l'échocardiographie dont la réalisation reste cependant indispensable, d'autant que leur bénéfice est très précoce et apparaît dès les premières semaines de traitement.

Insuffisance rénale et iSGLT2

L'insuffisance rénale étant l'une des principales comorbidités de l'IC, aggravant son pronostic et gênant sa thérapeutique,

l'effet bénéfique à long terme des iSGLT2 sur la fonction rénale participe à l'impact favorable de cette classe thérapeutique dans tous les types d'IC.

Après les études initiales réalisées chez les patients diabétiques ayant toutes retrouvé une moindre dégradation de la fonction rénale sous canagliflozine, dapagliflozine et empagliflozine, et une méta-analyse des essais CANVAS Program, CREDENCE, DECLARE-TIMI58 et EMPAREG OUTCOME, portant sur 38 723 patients diabétiques de type II et ayant retrouvé une diminution de 33 % de la progression vers la dialyse, la transplantation ou un décès lié à une maladie rénale sous l'effet des gliflozines vs placebo, quel que soit le niveau de DFG initial [26], les études réalisées dans l'IC ont confirmé ce bénéfice rénal. Deux essais ont depuis été dédiés aux effets des iSGLT2 chez les patients souffrant de maladie rénale chronique, indépendamment de leur statut glycémique ou de l'existence d'une IC. La dapagliflozine au cours de l'étude DAPA-CKD [27] et l'empagliflozine dans l'essai EMPA-KIDNEY [28] ont confirmé l'impact favorable des iSGLT2 sur le pronostic rénal, indépendamment de l'existence ou non d'un diabète ou d'une maladie cardiovasculaire. La diminution de l'hyperfiltration glomérulaire induite par le rétrocontrôle tubuloglomérulaire et générée par la réduction de la réabsorption sodée au niveau du tubule proximal sous l'impact des iSGLT2, aboutissant, grâce à l'activation de récepteurs à l'adénosine, à une vasoconstriction des artérioles afférentes des glomérules, semble en être le mécanisme d'action principal, du moins chez les patients diabétiques [29].

Ainsi, au cours de l'IC et des maladies rénales chroniques, les iSGLT2 peuvent être utilisés jusqu'à un DFG initial de 20 mL/min et poursuivis si le DFG décline ultérieurement. Quant à la diminution initiale du DFG pouvant survenir lors de leur introduction, liée autant à leur action diurétique qu'à leur effet sur le DFG, elle n'a pas de conséquence cli-

nique, est transitoire, régressant à leur arrêt, et n'empêche pas l'expression de leur effet néphroprotecteur au long cours, marquée par une moindre diminution de la pente de dégradation de la fonction rénale.

Intérêt des chélateurs du potassium dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

La poursuite ou l'optimisation des doses des bloqueurs du SRA-aldostérone (SRAA), notamment des ARM, au cours de l'ICFER peut être menacée par la survenue d'une hyperkaliémie, qui n'est pas toujours en lien avec une insuffisance rénale qui justifierait des modifications thérapeutiques, notamment chez les patients âgés ou diabétiques. Or la non-obtention des posologies optimales des bloqueurs du SRAA a été associée, dans de nombreux registres, à une aggravation du pronostic. L'utilisation des chélateurs du potassium en traitement chronique chez ces patients pourrait permettre le maintien et l'optimisation de ces traitements. Les chélateurs actuels, efficaces à court terme, n'étant pas adaptés, du fait de leur mauvaise tolérance, à un traitement chronique, deux nouveaux chélateurs du potassium ont été mis au point, initialement pour les patients insuffisants rénaux chroniques.

L'étude DIAMOND [30] a testé l'intérêt du patiromer, un chélateur du potassium sans sodium, chez les patients présentant une ICFEr (FE < 40 %) et une hyperkaliémie ou des antécédents d'hyperkaliémie liés à l'utilisation d'un bloqueur du SRAA. Le critère primaire initialement choisi était ambitieux puisqu'il s'agissait de démontrer que cette stratégie thérapeutique d'optimisation du blocage du SRAA autorisée par la mise sous patiromer était associée à une diminution de la morbidité-mortalité cardiovasculaire. Des difficultés de recrutement, liées d'une part à la relative rareté de la situation étudiée où l'hyperkaliémie devait être indépendante d'une

insuffisance rénale sévère et d'autre part à l'épidémie de COVID 19, ont conduit à repenser les objectifs de l'étude en cours de réalisation et à modifier le critère d'évaluation principal en le recentrant sur la simple évaluation de la kaliémie, ce qui diminue la portée de l'étude.

La méthodologie utilisée était complexe puisque, pour être inclus dans l'étude, il fallait présenter soit une hyperkaliémie actuelle (> 5 mmol/L), soit des antécédents d'hyperkaliémie en lien avec l'utilisation des bloqueurs du SRAA dans le cadre du traitement d'une ICFer, avec un DFG \geq à 30 mL/min, ce qui a été le cas de 2 642 patients. Pour être randomisés il fallait, grâce à une période de traitement en ouvert par du patiromer, dont la dose pouvait être titrée jusqu'à 3 sachets de 8,4 g/j, obtenir une optimisation des posologies des bloqueurs du SRAA (> 50 % de la dose cible) et des ARM (50 mg de spironolactone) sans hyperkaliémie, sur une période allant jusqu'à 12 semaines. Parmi les 1 038 patients ayant terminé cette première étape, 878 chez qui avait été obtenue une optimisation du traitement par les bloqueurs du SRAA ont été randomisés pour soit continuer le traitement par patiromer, soit passer au placebo, après sevrage du patiromer. Ces patients comptaient 41 % de diabétiques, leur DFG moyen étant de 62 mL/min et la kaliémie moyenne à la randomisation de 4,6 mmol/L. Bien que le traitement était en double aveugle, les médecins en charge des patients pouvaient alors ajuster les doses des inhibiteurs du SRAA au fil du temps en fonction de l'évolution de la kaliémie qui était régulièrement surveillée.

Après un suivi médical de 27 semaines [31], les patients ayant poursuivi le patiromer ont eu des taux de potassium en moyenne significativement plus bas que ceux sous placebo (RR = -0,10; IC 95 % = -0,13-0,07; $p < 0,01$), répondant au nouveau critère d'évaluation primaire de l'étude, effet homogène dans tous les sous-groupes, avec une différence moyenne de 0,2 mmol/L. Parmi les cri-

tères secondaires, les patients traités par patiromer ont significativement présenté moins d'hyperkaliémie ($> 5,5$ mmol) significatives (13,9 vs 19,4 %; RR = 0,63; IC 95 % = 0,45-0,87), ont nécessité une moindre réduction des posologies d'ARM (13,9 vs 18,9 %; RR = 0,62; IC 95 % = 0,45-0,87) et maintenu plus fréquemment les posologies cibles des bloqueurs du SRAA et d'ARM (92 vs 87 %), sans cependant d'impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les taux d'événements indésirables ont été identiques dans les deux groupes avec cependant une tendance à développer plus d'hypokaliémie (15 vs 10 %) sous patiromer, sans davantage d'hypomagnésémie, démontrant le profil d'innocuité favorable du patiromer.

Ainsi l'utilisation d'un nouveau chélateur du potassium, le patiromer – qui à la différence du sodium zirconium cyclosilicate n'apporte pas de sodium – apparaît utile au cours de l'ICFer chez les patients développant sous l'effet des bloqueurs du SRAA une hyperkaliémie non en lien avec le degré d'insuffisance rénale afin de réduire le risque d'hyperkaliémie récurrente et maintenir ainsi au long cours ces traitements, ce qui devrait améliorer le pronostic.

Amélioration du parcours de soins des patients insuffisants cardiaques

1. Généralisation de la télésurveillance

Dans les mois à venir, la télésurveillance quittera en France le cadre expérimental du programme ETAPES pour entrer dans le droit commun, ultime étape avant sa généralisation, comme c'est le cas en Allemagne depuis le mois de janvier. Pour une maladie chronique évolutive comme l'IC, la télésurveillance quotidienne du poids et des symptômes par des professionnels de santé, aboutissant aux modifications thérapeutiques nécessaires sous la responsabilité d'un cardiologue et associée à un accompagnement

thérapeutique remplaçant le patient au centre de sa propre prise en charge, est une nécessité. En effet, l'analyse rétrospective, monocentrique de trois groupes de patients IC [32] – 220 suivis par une télésurveillance cardiologique et 99 suivis par une télésurveillance non cardiologique, à l'aide des mêmes outils (poids et symptômes) fournis par le même prestataire et 95 avec un suivi standard – a confirmé l'efficacité de la télésurveillance par une équipe cardiologique pluriprofessionnelle, réalisée dans le cadre du programme ETAPES, qui est associée en analyse multivariée, par rapport au groupe contrôle, à une diminution de 70 % des hospitalisations non programmées (RR = 0,30; IC 95 % = 0,16-0,55) et de 74 % de la mortalité toute cause (RR = 0,25; IC 95 % = 0,10-0,63) (fig. 5).

Couplée à une télésurveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, cette nouvelle modalité de suivi favorise de plus, en toute sécurité, la télétitration des médicaments de l'insuffisance cardiaque. Son rapport coût/bénéfice est favorable chez les insuffisants cardiaques sévères comme l'ont confirmé les récentes données de l'étude OSICAT [33]. La généralisation de la télésurveillance imposera un effort de formation des équipes pluriprofessionnelles de cardiologie assurant son fonctionnement, car il ne sert à rien de surveiller si ce n'est pour traiter.

Outre cette télésurveillance élémentaire du poids et des symptômes, éventuellement associée à celle de la PAS et de la fréquence cardiaque, l'évolution technologique autoriserait la surveillance de nombreux autres paramètres, en augmentant la complexité et le coût. Parmi ces derniers, la surveillance de l'ECG semble particulièrement intéressante, comme le suggère une analyse *post-hoc* de l'étude TIM-HF2 [34], qui dans un sous-groupe de 347 patients ne présentant pas de fibrillation atriale à l'état de base ou d'antécédent d'ablation des veines pulmonaires et non appareillés d'un défibrillateur, a démontré que le

L'année cardiologique

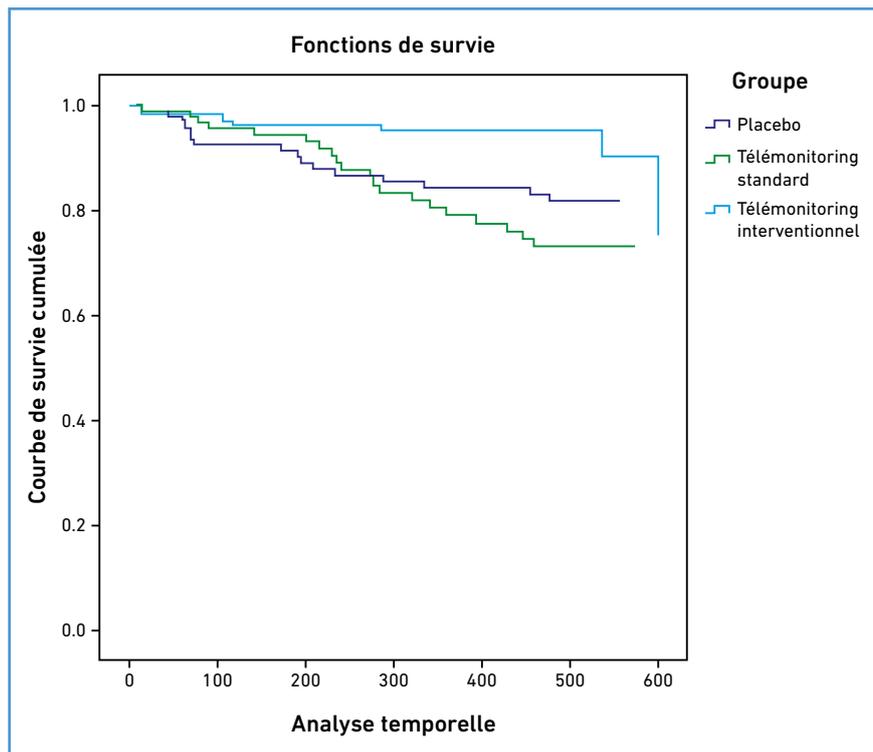


Fig. 5 : Effets de la télésurveillance cardiaque sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque [32].

diagnostic de fibrillation atriale grâce à la télésurveillance de l'ECG était bien sûr plus élevé dans le groupe télésuivi que dans le groupe témoin (13,1 % vs 7 % à un an), mais surtout associé à une diminution des hospitalisations non programmées en lien avec la fibrillation atriale (2 sur 23 patients vs 10 sur 12 patients).

Les patients IC les plus sévères, ayant nécessité la mise en place d'un défibrillateur associé ou non à un stimulateur multisite, peuvent bénéficier d'une télésurveillance embarquée au sein du matériel électrique. Il s'agit d'une approche multiparamétrique comportant une surveillance du signal électrocardiographique, de l'impédancemétrie thoracique, reflet indirect de l'état de congestion pulmonaire, éventuellement de la fréquence respiratoire. L'étude MANAGE-HF a testé l'efficacité de l'index multiparamétrique *HeartLogic* chez 200 patients présentant une ICFer, (FE < 35 %) appareillés par un défibrillateur

Boston, en comparant les données du suivi 12 mois avant et 12 mois après l'utilisation de cet algorithme. L'augmentation du traitement de l'IC réalisée après 74 % des alertes, dans les quinze jours suivant l'alerte initiale, a été associée à un retour à la normale plus rapide de l'index *HeartLogic*, à une diminution significative des taux de peptides natriurétiques [35], ainsi qu'à une réduction des hospitalisations pour décompensation.

2. Place des hospitalisations de jour ou à domicile

En cas d'insuffisance cardiaque aggravée, résistant à l'augmentation des posologies de diurétiques *per os*, et en l'absence de signes de gravité, comme un bas débit cardiaque, nécessitant alors le recours à une hospitalisation conventionnelle, de nouvelles modalités d'administration des diurétiques intraveineux ont été développées, d'abord aux États-Unis puis en Europe, permettant d'éviter un séjour hospitalier [36]. Que cela soit en hôpital

de jour ou en hospitalisation à domicile, cette prise en charge reposant sur des schémas thérapeutiques et un suivi biologique précis mérite d'être développée.

3. Alerte électronique et dossier de santé

L'informatisation des dossiers de santé des patients présentant une ICFer permet la création d'alerte électronique spécifique lorsque les cliniciens saisissent les ordonnances de suivi après consultation des patients en cas de traitement incomplet ou de prescription de posologies non optimales. L'étude randomisée PROMPT-HF [37], réalisée chez 100 praticiens et 1 310 patients porteurs d'une ICFer vus en consultation et ne recevant pas la quadrithérapie recommandée du traitement de l'ICFer, confirme que la proportion de patients recevant une augmentation du nombre des classes médicamenteuses recommandées est supérieure de 41 % chez la moitié des médecins affectés pour recevoir une alerte (RR = 1,41 ; IC 95 % = 1,03-1,93) à 30 jours. L'intervention a également abouti à une amélioration des posologies des médicaments.

4. Effet de la réduction de la consommation de sel

L'étude SODIUM-HF [38], réalisée en ouvert, avait pour but d'apprécier l'efficacité d'une réduction de l'apport en sel à 1 500 mg/j sur la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations pour motifs cardiovasculaires et les visites aux urgences pour pathologies cardiovasculaires. Cet essai randomisé, le plus important jamais réalisé pour étudier les effets de la réduction du sodium alimentaire sur l'IC, a inclus 806 patients d'un âge moyen de 67 ans, présentant une ICFer ou une ICFer stable, la FEVG médiane étant de 36 %, qui consommaient à l'état de base 2 217 mg de sodium/j.

Après un an de suivi, chez la moitié des patients assignés pour recevoir les soins habituels, la consommation médiane

était de 2072 mg de sodium/j, alors que chez les patients qui bénéficiaient de l'intervention nutritionnelle, elle était de 1658 mg/j, soit une différence de seulement 441 mg. Bien que le nombre d'événements était numériquement plus faible dans le groupe recevant l'intervention nutritionnelle (15 vs 17 %), aucune différence statistiquement significative n'est apparue pour le critère primaire. Des analyses secondaires ont cependant révélé des améliorations modestes mais significatives des scores de qualité de vie et de la classe NYHA dans le groupe recevant des conseils nutritionnels. L'inclusion de patients stables, à faible risque, ainsi qu'une différence minimale de l'apport en sel dans les 2 groupes peuvent expliquer ce résultat négatif. Ainsi, les recommandations actuelles de limiter l'apport alimentaire en sodium à 2400 mg/j (5 g/j de sel environ) paraissent suffisantes et une réduction supplémentaire ne s'impose pas, en dehors des périodes d'instabilité.

5. Vaccinations contre les maladies respiratoires et insuffisance cardiaque

Pour la première fois, les recommandations européennes sur la prise en charge de l'IC précisent la place des vaccinations antigrippales et antipneumococciques qui est de classe IIa et de niveau B [6]. Auxquelles il faut adjoindre la vaccination contre la COVID-19 [39]. Trois études présentées en 2022 confirment ces données. L'étude IVVE démontre que la vaccination antigrippale diminue le risque d'événements cardiovasculaires graves survenant en période épidémique chez les patients insuffisants cardiaques [40]. L'étude IAMI réalisée chez 2571 patients venant de faire un infarctus du myocarde retrouve, par rapport au placebo, une diminution significative des décès totaux et des décès cardiovasculaires [41]. L'étude DANFLU-1, réalisée en ouvert chez des sujets âgés de 65 à 79 ans au Danemark, suggère qu'une forte dose de vaccin quadrivalent contre la grippe diminue la mortalité toutes causes par rapport au schéma standard [42].

Les progrès de la prise en charge de l'IC se poursuivent ainsi à un rythme accéléré et il faut maintenant veiller à les intégrer dans notre pratique quotidienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOZKURT B, COATS AJS, TSUTUY H *et al*. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure 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;23:325-380.
2. BAYES-GENIS A AND COATS AJS. "Peptide for life" in primary care: work in progress. *Eur Heart J*, 2022;43:892-894.
3. BAYES-GENIS A, JANUZZI JL, RICHARDS AM *et al*. The "Peptide for life" initiative: a call for action to provide equal access to the use of natriuretic peptides in the diagnosis of acute heart failure across Europe. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:1432-1436.
4. ROALFE AK, LAY-FLURRIE SL, ORDONEZ-MENA JM *et al*. Long term trends in natriuretic peptide testing for heart failure in UK primary care: a cohort study. *Eur Heart J*, 2022;43:881-891.
5. HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D *et al*. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: Executive summary. *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:1757-1780.
6. 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.
7. MCMURRAY J. PERSPECTIVE: Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared to valsartan on cognitive function in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction trial (NCT02884206). 2022 ESC Congress, Barcelona
8. 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.
9. DOCHERTY KF, JHUND PS, INZUCCHI SE *et al*. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*, 2020;41:2379-2392.
10. VERMA S, DHRINGA 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 randomized, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022;10:35-45.
11. VOORS AA, ANGERMANN CE, TEERLINK JR *et al*. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*, 2022;28:568-574.
12. KOSIBOROD MN, ANDERMANN CE, COLLINS SP *et al*. Effects of empagliflozin on symptoms, physical limitations, and quality of life in patients hospitalized for acute heart failure: results from the EMPULSE Trial. *Circulation*, 2022;146:279-288.
13. COX ZL, COLLINS SP, AARON M *et al*. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*, 2021;232:116-124.
14. AGUILAR-GALLARDO JS, CORREA A AND CONTRERAS JP. Cardio-renal benefits of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: mechanisms and clinical evidence. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022;8:311-321.
15. OMAR M, JENSEN J, ALI M *et al*. Associations of empagliflozin with left ventricular volumes, mass, and function in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a substudy of the Empire HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*, 2021;6:836-840.
16. LEE MMY, BROOKSBANK KJM, WETHERALL K *et al*. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*, 2021;143:516-525.
17. SANTOS-GALLEGO CG, VARGA-DELGADO AP, REQUENA-IBANEZ JA *et al*. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:243-255.
18. ANKER SD, BUTLER G, FILIPPATOS G *et al*. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
19. PACKER M, ZANNAD F, ANKER SD. Heart failure and a preserved ejection frac-

L'année cardiologique

- tion: a side-by-side examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved trials. *Circulation*, 2021;144:1193-1195.
20. BÖHM M, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al*. On behalf of the EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age. *JACC Heart Fail*, 2022;10:184-197.
 21. SOLOMON SD, VADUNAGATHAN M, CLAGGETT BL *et al*. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2022;10:184-197.
 22. SOLOMON SD, MCMURRAY JJV, CLAGGETT B *et al*. For the DELIVER trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2022;387:1089-1098.
 23. VADUNAGATHAN M, DOCHERTY KF, CLAGGETT BL *et al*. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomized controlled trials. *Lancet*, 2022;400:757-767.
 24. JHUND PS, KONDO T, BUTT JH *et al*. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*, 2022;28:1956-1964.
 25. AHMAD Y, MADHAVAN MV, STONE GW *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2022;8:383-390.
 26. NEUEN BL, YOUNG T, HEERSPIJK HJL *et al*. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patient with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019;7:845-854.
 27. HEERSPIJK HJL, STEFANSSON BV, CORREAROTTER R *et al*. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2020;383:1436-1446.
 28. Eli Lilly and Company. Jardiance® phase III EMPA-KIDNEY trial will stop early due to clear positive efficacy in people with chronic kidney disease. March 16th, 2022. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/jardiance-phase-iii-empa-kidney-trial-will-stop-early-due-clear>
 29. BRAUNWALD E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2022;386:2024-2034.
 30. BUTLER J, ANKER SD, SIDDIQI TJ *et al*. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. *Eur J Heart Fail*, 2022;24:230-238.
 31. BUTLER J, ANKER SD, SIDDIQI TJ *et al*. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving RAASi for HFrEF – DIAMOND. Presented by Butler J at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2022), Washington DC, April, 3rd, 2022
 32. GALINIER M, ITIER R, MATTA A *et al*. Benefits of interventional telemonitoring on survival and unplanned hospitalization in patients with chronic heart failure. *Front Cardiovasc Med*, 2022;9:943778.
 33. PATHAK A, LEVY P, ROUBILLE F *et al*. Healthcare costs of telemonitoring programme for heart failure: indirect deterministic data linkage analysis. *ESC Heart Fail*, 2022 Aug 10.
 34. STEGMANN T, KOELHER K, SCHULZE M *et al*. Early detection of atrial fibrillation in patients with heart failure reduces the risk of subsequent hospitalization: a subanalysis of the randomized TIM-HF2 trial. *Eur Heart J*, 2022;43:218-227.
 35. HERNANDEZ AF, ALBERT NM, ALLEN LA *et al*. On behalf of the MANAGE-HF Study. Multiple cardiac sensors for management of heart failure (MANAGE-HF) – Phase I evaluation of the integration and safety of the HeartLogic multisensory algorithm in patients with heart failure. *J Card Fail*, 2022;28:1245-1254.
 36. GIRERD N, MEWTON N, TARTIÈRE JM *et al*. On behalf of a panel of multidisciplinary experts and the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology. Practical outpatient management of worsening chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2022;24:750-761.
 37. GHAZI L, YAMAMOTO Y, RIELLO RJ *et al*. Electronic alerts to improve heart failure therapy in outpatient practice: a cluster randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:2203-2213.
 38. EZEKOWITZ JA, COLIN-RAMIREZ E, ROSS H *et al*. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomized, controlled trial. *Lancet*, 2022;399:1391-1400.
 39. GIRERD N, CHAPET N, ROUBILLE C *et al*. Vaccination for respiratory infections in patients with heart failure. *J Clin Med*, 2021;10:4311.
 40. LOEB M, DOKAINISH H, DANS A *et al*. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE). *Am Heart J*, 2019;212:36-44.
 41. FRÖBERT O, GÖTBERG M, ERLINGE D *et al*. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation*, 2021;144:1476-1484.
 42. JOHANSEN ND, MODIN D, NEALON J *et al*. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 trial. *Pilot Feasibility Stud*, 2022;8:87.

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