

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



**M. GALINIER<sup>1,2,3</sup>, R. ITIER<sup>1,3</sup>, P. FOURNIER<sup>1</sup>, C. DELMAS<sup>1</sup>, C. BIENDEL-PICQUET<sup>1</sup>, O. LAIREZ<sup>1,3,4</sup>, J. RONCALLI<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, F-31059 TOULOUSE.

<sup>2</sup> UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN, GREAT Networks.

<sup>3</sup> Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

<sup>4</sup> Service de Médecine Nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

Les inégalités thérapeutiques dans la prise en charge des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection réduite (ICFER) et préservée (ICFep) continuent à se creuser. En effet, ces 12 derniers mois, deux nouvelles classes thérapeutiques [1, 2], les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2) et les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs), se sont révélées efficaces dans le traitement de l'ICFER. Ces résultats amènent à réfléchir sur la place respective de ces traitements dans l'algorithme thérapeutique de cette maladie qui semblait gravé dans le marbre depuis les dernières recommandations de 2016 [3], alors que le plus grand essai thérapeutique jamais réalisé en matière de traitement de l'ICFep, l'étude PARAGON-HF avec le sacubitril-valsartan [4] s'est révélé une nouvelle fois neutre, soulignant les limites du traitement de cette pathologie pléiotrope, complexe, qui intéresse pourtant 50 % de nos patients.

### Vers un nouvel algorithme thérapeutique dans l'ICFER

Alors que, jusqu'à présent, les traitements médicamenteux de fond, diminuant la mortalité au cours de l'ICFER, étaient orientés vers l'inhibition ou l'activation de différents systèmes neuro-hormonaux impliqués dans la physiologie cardiovasculaire, associant à une inhibition des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, AR2, ARM) et sympathique (bêtabloquant) une majoration des peptides natriurétiques grâce à une inhibition de leur dégradation (inhibiteurs de la néprilysine), de nou-

veaux principes thérapeutiques émergent, l'un basé sur l'inhibition SGLT2, dont l'action principale est diurétique, et l'autre sur la stimulation de la GCs, donc l'action principale est vasodilatatrice, faisant revivre les premiers concepts de la prise en charge de l'ICFER basés sur les notions hémodynamiques, même si les effets pléiotropes de ces nouvelles classes thérapeutiques complexifient l'interprétation de leur mécanisme d'action.

### 1. Les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (ISGLT2)

Après avoir démontré un bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2, qu'ils aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque, au cours d'essais thérapeutiques s'intéressant à trois molécules différentes démontrant qu'il s'agit d'un effet de classe [5], les gliflozines ont fait l'objet de deux études *versus* placebo au cours de l'ICFER (FE  $\leq$  40 %). L'étude DAPA-HF [1] a inclus 4 474 patients, âgés en moyenne de 66 ans, en stade II ou plus de la NYHA et parfaitement traités (94 % recevaient un IEC, un ARA2 ou l'association sacubitril-valsartan, 96 % un bêtabloquant, 71 % un ARM et 26 % étant porteurs d'un défibrillateur). 45 % des patients étaient diabétiques et le suivi moyen a été de 18,2 mois. Dans cet essai, la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/j a réduit :

– de 26 % le critère primaire composite, associant les épisodes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (définis par les hospitalisations non programmées ou équivalents comme des visites aux

urgences pour insuffisance cardiaque nécessitant le recours aux diurétiques intraveineux) et les décès cardiovasculaires, effet portant aussi bien sur les épisodes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, réduits de 20 %, que les décès cardiovasculaires diminués de 18 %, bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que non diabétiques ;  
– et de 17 % la mortalité toute cause.

De plus, la dapagliflozine a amélioré les symptômes et la qualité de vie des patients et sa tolérance s'est révélée excellente, notamment au plan rénal, sans majoration du risque d'amputation, de fractures ou d'acidocitose, le nombre d'arrêts pour effets secondaires étant particulièrement bas.

Dans l'étude EMPEROR-Reduced [6], ayant inclus 3 730 patients âgés en moyenne de 67 ans, en stade II ou plus de la NYHA, parfaitement traités (88 % recevant un IEC ou un ARA2 dont 20 % l'association sacubitril-valsartan, 94 % un bêtabloquant, 71 % un ARM, et

31 % étaient appareillés d'un défibrillateur) et dont 50 % étaient diabétiques, l'empagliflozine, sur un suivi moyen de 16 mois, à la posologie de 10 mg/j a réduit de 25 % le critère primaire composite, associant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (1<sup>re</sup> ou récidive) et les décès cardiovasculaires, bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que les non-diabétiques. Parmi les critères secondaires, l'empagliflozine a diminué de 31 % le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (1<sup>re</sup> ou récidive) et a été associée à une moindre diminution du débit de filtration glomérulaire (-0,55 vs -2,28 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par an) ainsi qu'à une réduction des événements rénaux (dialyse, transplantation rénale ou détérioration importante du débit de filtration de glomérulaire [1,6 vs 3,1]). La sécurité et la tolérance du traitement sont satisfaisantes, sans alerte en termes d'hypoglycémie, de fracture ou d'amputation des membres, seules les infections génitales non compliquées étant plus fréquentes (1,3 vs 0,4 %).

La méta-analyse de ces deux essais [7] retrouve, sous l'effet des gliflozines, une diminution de 13 % de la mortalité totale et de 14 % des décès cardiovasculaires associée à une réduction de 31 % de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 48 % des événements rénaux (**fig. 1**), bénéfice indépendant du statut glycémique des patients (**fig. 2**).

Les mécanismes d'action bénéfiques des iSGLT2 au cours de l'ICF<sup>er</sup> sont multiples mais dominés par l'effet natriurétique, lié à l'inhibition du cotransporteur du sodium-glucose au niveau du tubule proximal du néphron, à l'origine également de leur action hypoglycémiant, entraînant un blocage de la balance tubuloglomérulaire. Ce mécanisme d'action natriurétique spécifique, qui n'entraîne pas d'hypokaliémie ou de majoration de l'uricémie, associé à un effet sélectif de déplétion des fluides interstitiels, dis-

tingue cette classe thérapeutique des diurétiques de l'anse. De plus, les gliflozines possèdent des propriétés cardiaques favorables, action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur Na/H<sup>+</sup> et sur l'expression des marqueurs profibrotiques, augmentation de la production d'ATP par le biais de l'oxydation préférentielle du glucose et non de la voie des acides gras, qui aboutiraient à une amélioration de la fonction myocardique.

Les peptides natriurétiques agissant également au niveau du tubule proximal, une attention particulière a été portée sur une éventuelle interaction entre un traitement par sacubitril-valsartan et les effets des iSGLT2. Au cours de l'essai DAPA-HF, le bénéfice de la dapagliflozine a été identique chez les 10 % de patients recevant l'association sacubitril-valsartan, alors que dans l'essai EMPEROR-Reduced [6] l'effet favorable de l'empagliflozine a été plus marqué chez les patients sous sacubitril-valsartan que sous IEC ou ARA2. **Le bénéfice des iSGLT2 étant indépendant de la molécule utilisée, il s'agit d'un effet de classe, qui doit conduire à leur inclusion dans l'arsenal thérapeutique de l'ICF<sup>er</sup> que les patients soient ou non diabétiques, y compris chez les patients les plus sévères comme l'a démontré l'étude EMPEROR-Reduced.** De plus, chez les patients insuffisants cardiaques non diabétiques inclus dans DAPA-HF, la dapagliflozine a réduit de 32 % le risque d'apparition d'un diabète.

## 2. Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs)

Après l'étude de dose SOCRATES-REDUCED qui avait suggéré que seules les posologies élevées de véricigat, 5 et 10 mg, étaient hémodynamiquement efficaces sur les taux de NT-proBNP, permettant le choix de la dose cible de 10 mg, l'essai VICTORIA a démontré son efficacité au cours de l'ICF<sup>er</sup> [2]. VICTORIA a inclus 5 050 patients, d'âge moyen 67 ans dont 24 % de sexe féminin, présentant, d'une part, une insuf-

fisance cardiaque chronique et une FE < 45 %, en stade II ou plus de la NYHA, avec une pression artérielle systolique  $\geq$  100 mmHg et des taux de BNP  $\geq$  300 ou de NT-proBNP  $\geq$  1 000 pg/mL en cas de rythme sinusal ou des taux de BNP  $\geq$  500 ou de NT-proBNP  $\geq$  1 600 pg/mL en cas de fibrillation atriale et, d'autre part, un critère d'aggravation de leur insuffisance cardiaque (hospitalisation pour décompensation de moins de 6 mois ou recours aux diurétiques intraveineux sans hospitalisation dans les 3 derniers mois). Ces patients étaient bien traités : 60 % recevaient une trithérapie par IEC/ARA2/sacubitril-valsartan, bêtabloquant et ARM, 15 % du sacubitril-valsartan et 32 % étaient appareillés par un stimulateur multisite et/ou un défibrillateur. 15 % avaient une insuffisance rénale de stade 4, avec un DFG entre 15 et 30 mL et ont été suivis en moyenne 10,8 mois. Dans cette étude, par rapport au placebo, le véricigat, débuté à la dose de 2,5 mg, puis augmenté à 5 mg puis à la posologie cible de 10 mg/j en une prise quotidienne, a diminué significativement le critère primaire composite – décès cardiovasculaires ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque – de 10 %. Isolément, les deux termes de ce critère ont été réduits de 7 % pour les décès cardiovasculaires et de 10 % pour les hospitalisations pour insuffisance cardiaque mais sans atteindre le seuil de significativité, alors que le critère secondaire composite, décès toutes causes et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, était significativement diminué de 10 %. Le véricigat a été bien toléré, aucune différence significative avec le groupe placebo n'étant apparue pour la survenue d'hypotension symptomatique ou de syncope, seule l'incidence des anémies étant majorée (7,6 vs 5,7 %). Le bénéfice sur le critère primaire apparaît approximativement après 3 mois de traitement et persiste ensuite tout au long de l'étude, sans phénomène d'échappement. Les analyses en sous-groupes démontrent une homogénéité du bénéfice du véricigat en dehors de 2 sous-groupes

# L'année cardiologique

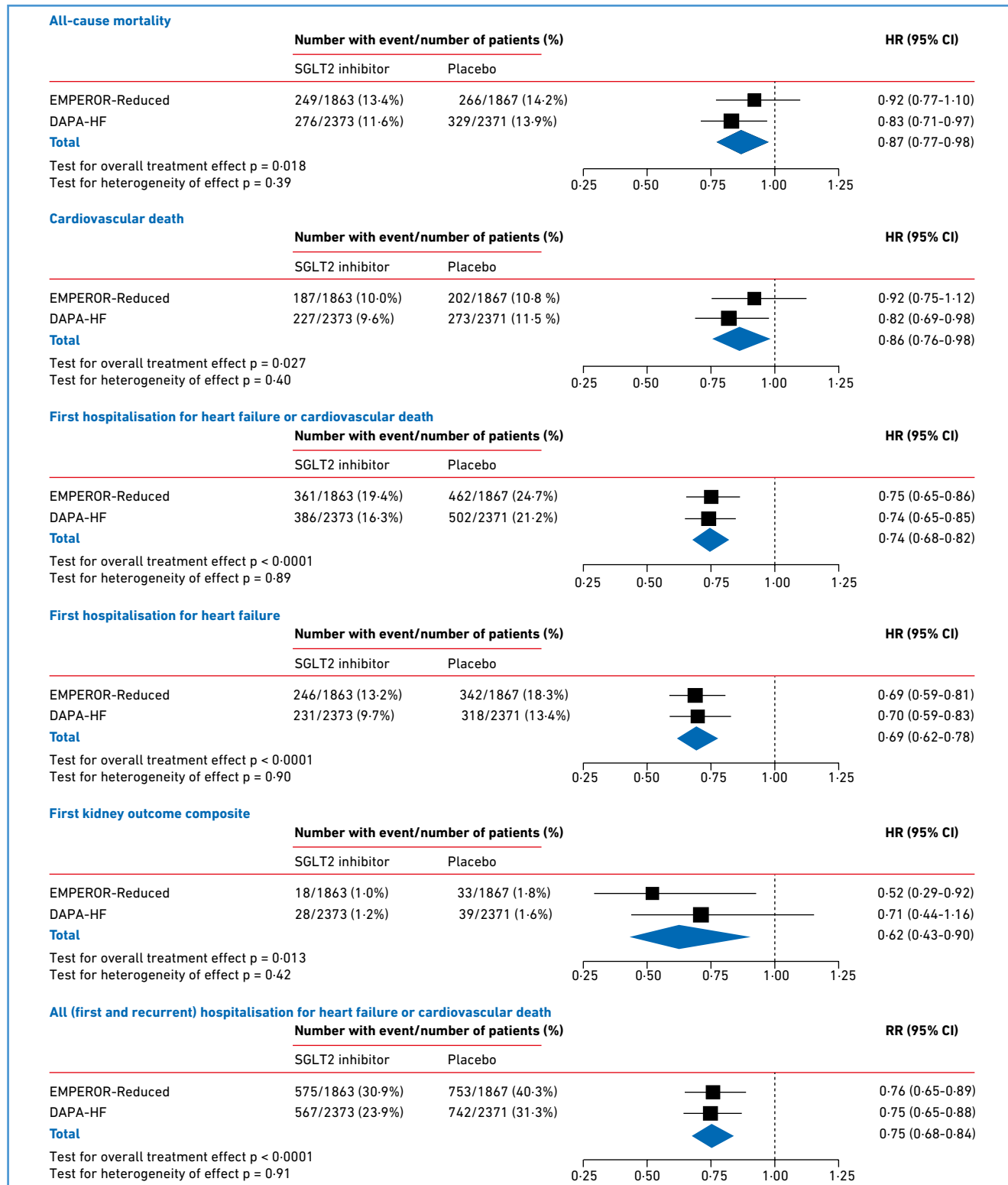


Fig. 1 : Méta-analyse des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced [7] : effets des gliflozines sur les décès, les hospitalisations pour décompensation cardiaque et les événements rénaux au cours de l'ICFcr.

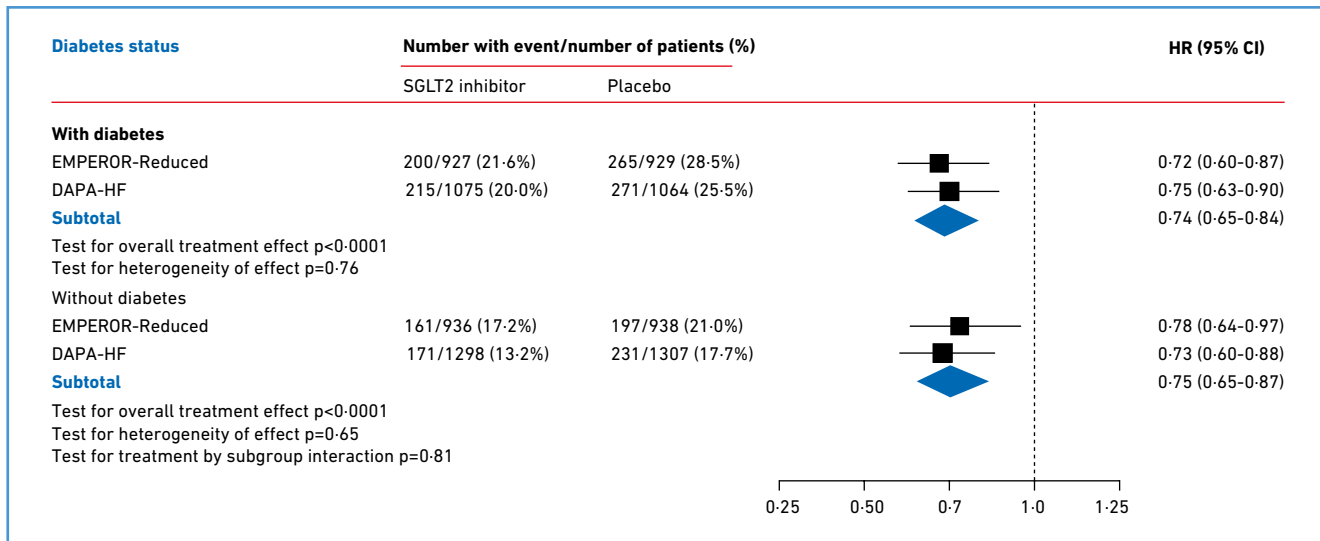


Fig. 2 : Méta-analyse des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced [7] : effets des gliflozines sur les décès ou la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque en fonction du statut glycémique des patients.

définis par l'âge et la valeur initiale des peptides natriurétiques. En effet, chez les patients présentant à l'état de base un taux de NT-proBNP > 5 314 pg/mL, correspond au quartile supérieur, le traitement par vériciguat est associé à une augmentation significative de 16 % du risque d'événement alors que ce risque est réduit chez les patients des trois quartiles inférieurs.

Le mécanisme d'action spécifique du vériciguat, qui corrige le déficit de production par la GCs de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) survenant au décours de l'insuffisance cardiaque du fait du déficit en oxyde nitrique (NO), explique son efficacité alors que les tentatives d'action antérieures sur cette voie thérapeutique n'avait pas été couronnées de succès, les dérivés nitrés ou donneurs de NO agissant en amont étant sujets à un phénomène d'échappement et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 agissant en aval, en prévenant la dégradation du GMPc, ne s'étant pas révélés efficaces (fig. 3). En effet, le vériciguat est un stimulateur de l'enzyme GCs, augmentant la production de GMPc, ce qui améliore les fonctions vasculaires, en générant une vasorelaxation, et les fonctions myocardiques.

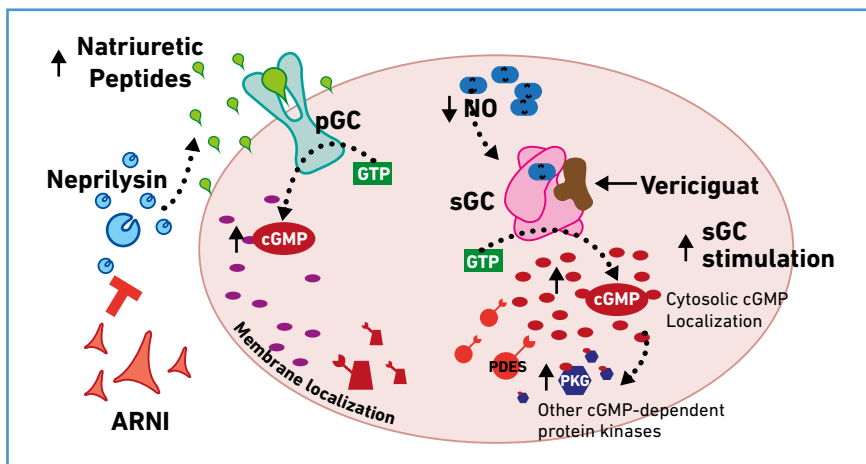


Fig. 3 : Mécanisme d'action des médicaments agissant par l'intermédiaire de la guanosine monophosphate cyclique (cGMP).

Les peptides natriurétiques augmentant également la production de GMPc par un autre mécanisme d'action de stimulation d'un récepteur membranaire, le pGC, une analyse en sous-groupe des 15 % des patients de l'étude VICTORIA traités par l'association sacubitril-valsartan a été préspecifiée et elle n'a pas retrouvé d'interaction, le bénéfice du vériciguat sur le critère primaire étant identique que les patients soient ou non traités par sacubitril-valsartan, ce qui suggère l'absence d'interaction entre ces deux traitements.

La sévérité des patients inclus dans l'essai VICTORIA étant plus marquée que celle des précédentes études sur l'ICFER du fait de critères d'inclusion comportant la notion d'aggravation antérieure de l'insuffisance cardiaque (définie par une aggravation des signes ou symptômes de l'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation ou du moins une intensification du traitement), et confirmée par un pourcentage plus élevé de patients en stade III ou IV de la NYHA et des taux supérieurs de peptides natriurétiques à l'état de base, une comparaison des béné-

## L'année cardiologique

	PARADIGM-HF Sacubitril-valsartan	DAPA-HF Dapagliflozine	EMPEROR-Reduced Empagliflozine	VICTORIA Véricigat
<b>Comparateur</b>	<b>Énalapril</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>
NYHA III-IV (%)	25	33	25	41
FEVG (%)	29	31	27	29
NT-proBNP (médiane pg/mL)	1 615	1 428	1 906	2 821
<b>Odd Ratio et intervalle de confiance à 95 % pour le critère primaire (risque relatif)</b>				
Critère primaire	0,80 (0,73-0,87)	0,74 (0,65-0,85)	0,75 (0,65-0,86)	0,90 (0,82-0,98)
Décès cardiovasculaire	0,80 (0,71-0,89)	0,82 (0,69-0,98)	0,92 (0,75-1,12)	0,93 (0,81-1,06)
1 <sup>re</sup> hospitalisation pour IC	0,79 (0,71-0,89)	0,70 (0,59-0,83)	0,69 (0,59-0,81)*	0,90 (0,81-1,00)
<b>Taux d'événement annualisé (risque d'événements pour 100 patients par an)</b>				
Critère primaire	13,2 vs 10,5	15,6 vs 11,6	21,0 vs 15,8	37,8 vs 33,6
Diminution du risque absolu	2,7	4,0	5,2	4,2
Décès cardiovasculaire	7,5 vs 6,0	7,9 vs 6,5	8,1 vs 7,6	13,9 vs 12,9
Diminution du risque absolu	1,5	1,4	0,5 (NS)	1,0
1 <sup>re</sup> hospitalisation pour IC	NA NA	9,8 vs 6,9	15,5 vs 10,7*	29,1 vs 25,9
Diminution du risque absolu	1,6	2,9	4,8	3,2
*1 <sup>re</sup> hospitalisation pour IC ou récidive				

Tableau I : Essais thérapeutiques récents au cours de l'ICFÉR.

fices respectifs du sacubitril-valsartan dans l'étude PARADIGM-HF, de la dapagliflozine dans l'essai DAPA-HF et du véricigat a été réalisée, ces trois études ayant utilisé le même critère primaire, portant non seulement sur la réduction du risque relatif d'événements mais également sur la diminution du risque absolu qui dépend de la sévérité des patients à l'inclusion [8]. Alors que la réduction du risque relatif apparaît différente d'une étude à l'autre, la diminution du risque absolu annualisé suggère un bénéfice comparable des trois molécules (*tableau I*).

### 3. Vers de futures recommandations pour le traitement de l'ICFÉR

Les nombreux traitements ayant fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de l'ICFÉR doivent conduire à **une hiérarchisation de leur utilisation pour ne pas complexifier le schéma thérapeutique**, tout en rendant possible la personnalisation des choix thérapeutiques selon le phénotype des patients.

>>> L'association sacubitril-valsartan ayant démontré son bénéfice par

rapport au traitement antérieur par IEC, quel qu'en soit le mode d'utilisation, en 2<sup>e</sup> intention dans l'étude PARADIGM-HF puis en 1<sup>re</sup> intention chez 53 % des patients de l'essai PIONEER-HF [9], un groupe d'experts de la Société Européenne de Cardiologie recommande son utilisation d'emblée chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque *de novo* afin de diminuer le risque de réhospitalisation précoce et de simplifier le schéma thérapeutique ultérieur, en évitant ainsi de titrer les IEC puis de les remplacer par l'association sacubitril-valsartan [10]. Le bénéfice des bêtabloquants et des ARM ayant été initialement démontrés, le traitement de fond de l'ICFÉR pourrait donc comprendre la trithérapie sacubitril-valsartan + bêtabloquant + ARM, en augmentant chaque molécule jusqu'à la posologie maximale tolérée, la plus proche possible des doses cibles, en l'absence de contre-indication ou d'intolérance spécifique, en association aux diurétiques de l'anse nécessaires au contrôle des symptômes et des signes congestifs.

>>> En cas de persistance des symptômes, un iSGLT2 pourrait y être associé en 2<sup>e</sup> intention [11], deux études ayant démontré l'intérêt de ces traitements ce qui est en faveur d'un effet de classe. Leur utilisation pouvant permettre éventuellement de réduire la posologie des diurétiques de l'anse, avec un effet additionnel à toutes les autres thérapeutiques classiques de l'IC [12].

>>> En cas de persistance des symptômes ou de survenue d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, trois stratégies thérapeutiques qui ne s'excluent pas pourraient alors être envisagées : chez les patients dont la pression artérielle systolique est  $\geq 100$  mmHg et les taux de NT-proBNP compris entre 1 000 et 5 300 pg/mL le véricigat pourrait être introduit à dose progressivement croissante ; chez les patients restant tachycardes en rythme sinusal (fréquence cardiaque  $\geq 70/75$  bpm) malgré le traitement bêtabloquant l'ivabradine pourrait être utilisée ; chez les patients présentant un trouble conducteur intraventriculaire, notamment un bloc de branche gauche,

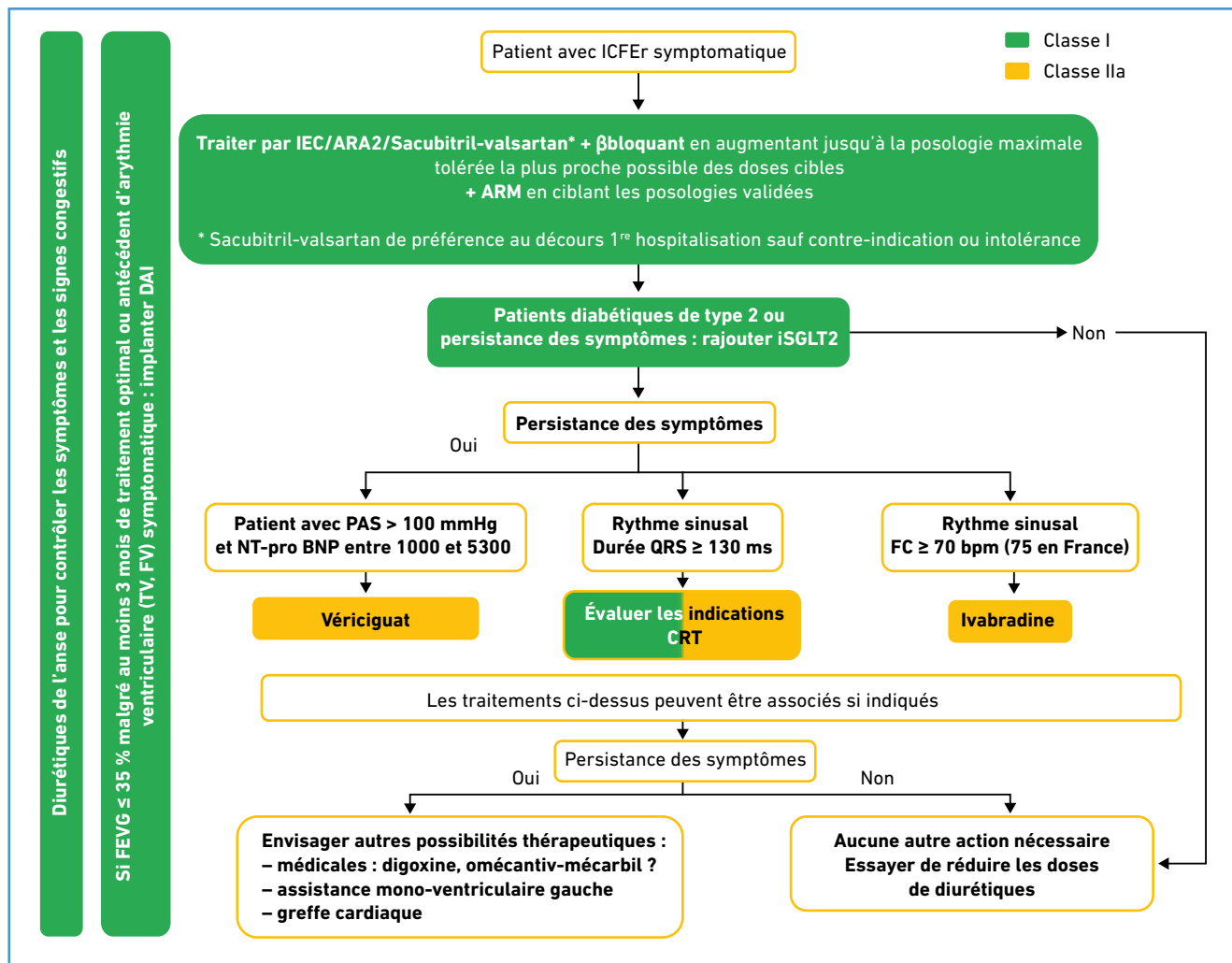


Fig. 4 : Possible futur algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

une stimulation multisite pourrait être envisagée (fig. 4).

>>> Chez les patients les plus sévères, le recours aux inotropes positifs, qui se limitaient pour la voie orale à la seule digoxine, pourrait être facilité par l'utilisation de l'omécan-tiv-mécarbil si l'étude GALACTIF-HF [13] démontre son efficacité et sa bonne tolérance. Il s'agit d'une nouvelle voie thérapeutique s'intéressant à la myosine cardiaque, jouant sur le nombre de ponts myosine-actine. Son activation sélective par l'omécan-tiv-mécarbil prolonge la contraction myocardique et améliore la fonction ventriculaire gauche. Son intérêt est

évalué chez 8 256 patients insuffisants cardiaques chroniques, en classe II à IV de la NYHA, présentant une FE ≤ 35 % et des taux de peptides natriurétiques élevés, soit hospitalisés pour décompensation cardiaque, soit ayant un antécédent d'hospitalisation ou de passage aux urgences pour décompensation dans l'année précédente, *versus* placebo dans l'étude GALACTIC-HF. À l'opposé, son inhibition sélective par le mavacamten, qui diminue la contractilité cardiaque, pourrait être utile pour le traitement des cardiomyopathies hypertrophiques obstructives, comme le suggèrent les résultats de l'étude MAVERICK-HCM, réalisée chez 251 patients [14] sympto-

matiques, où la diminution du gradient sous-aortique est associée à une amélioration des capacités d'effort maximal et des symptômes après 30 semaines de traitement avec une bonne tolérance.

#### 4. Un traitement personnalisé

Dans certaines situations phénotypiques d'ICFer, un schéma thérapeutique spécifique pourrait se justifier. Chez les patients diabétiques de type 2, au vu de leurs effets hypoglycémiant, du faible risque d'hypoglycémie qu'ils induisent et de leur impact pronostique sur le risque lié au diabète, les iSGLT2 doivent être utilisés précocement. En effet,

## L'année cardiologique

les recommandations européennes de diabétologie préconisent leur utilisation en 2<sup>e</sup> intention après la metformine en l'absence d'insuffisance rénale et en 1<sup>re</sup> intention chez les diabétiques insuffisants cardiaques (classe I, Niveau A) [15].

Chez les insuffisants rénaux de stade 4, où l'utilisation des ARM est contre-indiquée et celle des IEC/ARA2 rendue difficile par le risque d'hyperkaliémie ou d'aggravation de la fonction rénale, l'utilisation du véricigat pourrait être privilégiée, le bénéfice de ce vasodilatateur sans action neuro-hormonale s'étant révélé homogène quelle que soit la valeur du DFG à l'inclusion.

Le traitement de l'ICFEr va donc devenir plus complexe, nécessitant une mise en œuvre par un cardiologue, aidé si nécessaire de l'expertise d'un centre d'insuffisance cardiaque, et la majoration progressive des différentes posologies médicamenteuses pouvant être facilitée par une télésurveillance des paramètres cliniques. *A contrario*, le traitement de l'ICFEp demeure limité aux seuls diurétiques et à la prise en charge de son étiologie et de ses comorbidités, les tentatives de traitement spécifique étant restées en échec, mais il reste à espérer que les essais thérapeutiques en cours avec les iSGLT2 soient couronnés de succès, la dapagliflozine ayant réduit le risque d'hospitalisation pour IC chez les patients diabétiques au cours de l'étude DECLARE-TIMI58, indépendamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [16].

Quant au traitement de l'ICFE intermédiaire, il se rapproche du traitement de l'ICFEr, le sacubitril-valsartan s'étant révélé efficace dans l'essai PARAGON-HF chez les patients dont la FE était située entre 45 et 55 % (dernière valeur correspondant à la médiane de distribution) et l'utilisation de la spironolactone étant associée à une amélioration du pronostic à long terme chez ces patients quand elle est initiée au décours d'une hospitalisation pour décompensation dans un registre japonais [17].

### Traitement percutané des fuites auriculo-ventriculaires secondaires

La compréhension physiopathologique des insuffisances mitrales fonctionnelles a bénéficié des données divergentes des études COAPT et MITRA-FR, les résultats à 2 ans de ce dernier essai [18] ayant confirmé que la différence entre ces deux études n'était pas liée à la durée du suivi mais aux caractéristiques des patients, soulignant l'importance de l'identification des sujets auxquels proposer ce type d'intervention. Ce sont les patients présentant une insuffisance mitrale disproportionnée, avec une fuite sévère (SOR > 0,4 cm<sup>2</sup>) et un remodelage non majeur (volume télédiastolique < 97 mL/m<sup>2</sup>) qui tirent le meilleur bénéfice du traitement par MitraClip [19]. C'est à distance d'un épisode de décompensation, après optimisation du traitement médical et électrique, que doit être appréciée par échocardiographie la sévérité de l'insuffisance mitrale [20] au repos et si nécessaire à l'effort, en raison du caractère dynamique de la fuite [21], en fonction des conditions de charge et des variations de taille et de géométrie du ventricule et de l'anneau mitral mais également de l'oreillette gauche [22].

Les fuites tricuspides fonctionnelles, secondaires à une dilatation de l'anneau et à un *tenting* des feuilles valvulaires, induites par le remodelage du ventricule ou de l'oreillette droites, à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité et dont le traitement chirurgical isolé est à haut risque, constituent le nouveau défi de la cardiologie interventionnelle. Plusieurs techniques de prise en charge percutanée ont été mises au point, mais c'est la technologie "Edge-to-Edge" (TriClip™) qui a été la mieux évaluée en termes de faisabilité et de sécurité. Le registre TRILUMINATE [23], prospectif et multicentrique, a permis d'analyser les résultats à 1 an de 50 patients, en classe II ou plus de la NYHA, sous traitement médical optimal, sans HTAP importante ou dysfonction ventriculaire gauche

majeure (FE > 20 %). La réduction significative de la fuite tricuspide est associée à une amélioration des symptômes, de la durée de marche au test des 6 minutes, de la qualité de vie et a un effet antiremodelage ventriculaire droit avec réduction du volume télédiastolique et amélioration de la fraction d'éjection avec une sécurité satisfaisante. Dans une série bicentrique de 243 patients, suivis près de 1 an, une hypertension artérielle pulmonaire (pression invasive systolique ≥ 50 mmHg) et une dysfonction ventriculaire droite ont été associées à un risque accru de décès, d'hospitalisations ou de réinterventions en post-procédure, notamment s'il existe une discordance entre le niveau de pression pulmonaire invasif et échographique [24]. Il reste maintenant à réaliser un essai randomisé pour confirmer l'efficacité de cette méthode de réparation valvulaire prometteuse.

### Traitement de la fibrillation atriale

La fibrillation atriale est une des principales comorbidités de l'insuffisance cardiaque qu'elle soit à fraction d'éjection réduite ou préservée. Son incidence ne cesse de croître, elle est retrouvée chez 45 % des patients de l'étude VICTORIA et chez 32 % des sujets de l'essai PARAGON-HF. Elle grève le pronostic des insuffisants cardiaques en cas de FEVG altérée, en augmentant le nombre d'événements thromboemboliques, d'hospitalisations pour IC et la mortalité.

L'utilisation des antiarythmiques, en dehors des bêtabloquants, se limite à l'amiodarone pour le contrôle du rythme et aux digitaliques pour le contrôle de la fréquence. Or, la coprescription de diurétiques, l'altération fréquente de la fonction rénale, la stimulation du SRAA peuvent favoriser la survenue de désordres électrolytiques aggravant leurs effets proarythmogènes. Ainsi, un registre danois ayant inclus 14 425 patients présentant une fibrillation atriale nouvellement diagnostiquée, cotraités par des

diurétiques et un agent antiarythmique, retrouve une augmentation de la mortalité à 90 jours liée aux fluctuations bidirectionnelles de la kaliémie, avec un excès de risque aussi bien associé aux hypokaliémies (< 3,5 mmol/L) qu'aux hyperkaliémies (> 5 mmol/L) et un doublement du risque de décès [25]. Cette courbe en U associant kaliémie et mortalité, avec un pronostic optimal pour un potassium entre 4,1 et 4,4 mmol/L démontre la nécessité d'une surveillance biologique stricte et de mesures de correction si nécessaire. En cas d'hypokaliémie, si l'utilisation des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ne suffit pas à corriger la kaliémie, un apport en potassium pourra être envisagé. En cas d'hyperkaliémie, une résine échangeuse d'ions utilisable au long cours, le patiromer, est disponible dans de nombreux pays, permettant de garder à des posologies optimales les traitements de l'IC hyperkaliémiant, bloqueurs du SRA et antagonistes minéralocorticoïdes [26].

L'utilisation des méthodes ablatives est la deuxième option, même si l'étude CABANA [27] a tempéré l'optimisme suscité par l'essai CASTLE-AF qui avait retrouvé une diminution de 47 % de la mortalité chez des patients porteurs d'une ICFer et d'une fibrillation atriale après ablation. Cependant, dans le sous-groupe des patients insuffisants cardiaques de l'étude CABANA, une réduction de 39 % du critère primaire d'évaluation composite, associant décès-accident embolique cérébral-hémorragie grave-arrêt cardiaque, très proche de la significativité a été observée. Ainsi le bénéfice de l'ablation apparaît indiscutable chez les insuffisants cardiaques du moins à FE réduite, au prix de procédures souvent plus complexes en raison de la dilatation du massif atrial.

### Un parcours de soins à optimiser

La place de la télécardiologie dans la prise en charge des patients insuffisants

cardiaques a été soulignée par la crise sanitaire que nous traversons. Le développement de la télésurveillance du poids et des symptômes, dans le cadre du programme ETAPES, dont l'accès a été favorisé pendant la période épidémique, a permis de maintenir un lien à distance avec les patients.

Ainsi, les résultats de l'étude OSICAT [28], qui n'a pas réussi à démontrer une diminution de la mortalité et des hospitalisations toutes causes (son critère primaire), ne doivent pas diminuer son extension qui est inéluctable, d'autant que cet essai a mis en évidence une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et a souligné l'impact plus marqué de la télésurveillance dans 3 groupes de patients – les plus sévères en stade III ou IV de la NYHA, les plus isolés et les plus compliants – permettant une meilleure sélection des patients à inclure dans ces programmes.

La téléconsultation, complément indispensable de la télésurveillance dans les suites d'une alarme, est rentrée dans la pratique quotidienne en évitant des déplacements en période épidémique, elle permet d'adapter le traitement et d'optimiser le suivi biologique à distance.

La pratique de la réadaptation des patients insuffisants cardiaques a, en revanche, souffert des mesures de distanciation sociale alors qu'elle n'était déjà réalisée que chez environ 10 % des patients. Son objectif est d'améliorer les performances à l'effort et la qualité de vie des patients [29]. Deux méta-analyses récentes n'ont cependant pas retrouvé d'impact favorable sur la mortalité [30, 31], confirmant les données de l'étude HF-ACTION [32]. Cet essai avait cependant souligné l'importance de la compliance au programme de réentraînement physique, une réduction de la mortalité et des hospitalisations étant observée chez les patients s'entraînant véritablement. L'importance de la compliance aux mesures de surveillance ou de traitement, observée dans les études

OSICAT et HF-ACTION, retrouvée déjà au cours des essais avec les traitements médicamenteux, souligne l'importance de l'éducation thérapeutique au sein du parcours de soins des patients.

### BIBLIOGRAPHIE

1. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.* for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019; 381:1995-2008.
2. ARMSTRONG PW, PIESKE B, ANSTROM KJ *et al.* VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2020;382:1883-1893.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
4. SOLOMON SD, McMURRAY JJV, ANAND IS *et al.* PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:1609-1620.
5. ZELNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
6. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.* EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
7. ZANNAD F, FERREIRA JP, POCOCK SJ *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
8. BUTLER J, ANSTROM K, ARMSTRONG PW from the VICTORIA Study Group. Comparing the benefit of novel therapies across clinical trials: insights from the VICTORIA Trial. *Circulation*, 2020;142:717-719.



## L'année cardiologique

9. VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DeVORE AD *et al.* PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2019;380:539-548.
10. SEFEROVIC PM, PONIKOWSKI P, ANKER SD *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:1169-1186.
11. McMURRAY JVV, SOLOMON SD, DOCHERTY KF *et al.* The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial (DAPA-HF) in context. *Eur Heart J*, 2020 [online ahead of print].
12. 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.
13. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM *et al.* Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*, 2020;8:329-340.
14. HO CY, MEALIFFE ME, BACH RG *et al.* Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2649-2660.
15. The task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
16. KATO ET, SILVERMAN MG, MOSENZON O *et al.* Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2019;139:2528-2536.
17. ENZAN N, MATSUSHIMA S, IDE T *et al.* Spironolactone use is associated with improved outcomes in heart failure with mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail*, 2020;7:339-347.
18. LUNG B, ARMOIRY X, VAHANIAN A *et al.* on behalf of the MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:1619-1627.
19. PIBAROT P, DELGADO V, BAX JJ. MITRA-FR vs COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019;20:620-624.
20. ENRIQUEZ-SARANO M, MICHELENA HI, GRIGIONI F. Treatment of functional mitral regurgitation. *Circulation*, 2019;139:2289-2291.
21. TOZZI P. The future of functional mitral regurgitation treatment. *Eur Heart J*, 2019;40:2215-2217.
22. KAGIYAMA N, MONDILLO S, YOSHIDA K *et al.* Subtypes of atrial functional mitral regurgitation: imaging insights into their mechanisms and therapeutic implications. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:820-835.
23. NICKENIG G, WEBER M, LURZ P *et al.* Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*, 2019;394:2002-2011.
24. LURZ P, ORBAN M, BESLER C *et al.* Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J*, 2020;41:2785-2795.
25. HAGENGAARD L, SØGAARD P, ESPERSEN M *et al.* Association between serum potassium levels and short-term mortality in patients with atrial fibrillation or flutter co-treated with diuretics and rate- or rhythm-controlling drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020;6:137-144.
26. PALAKA E, LEONARD S, BUCHANAN-HUGHES A *et al.* Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: a systematic literature review. *Int J Clin Pract*, 2018;72.
27. PACKER DL, MARK DB, ROBB RA *et al.* CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*, 2019;321:1261-1274.
28. GALINIER M, ROUBILLE F, BERDAGUE P *et al.* on behalf of the OSICAT Investigators. Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. *Eur J Heart Fail*, 2020;22:985-994.
29. TAYLOR RS, WALKER S, SMART NA *et al.* Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:1430-1443.
30. LONG L, MORDI IR, BRIDGES C *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;1:CD003331.
31. BJARNASON-WEHRENS B, NEBEL R, JENSEN K *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: the Cardiac Rehabilitation Outcome Study in Heart Failure (CROS-HF): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2020;27:929-952.
32. O'CONNOR CM, WHELLAN DJ, LEE KL *et al.* HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 2009;301:1439-1450.

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