

VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE

ANCION A (1), NGUYEN TRUNG ML (1), LANCELLOTTI P (1)

RÉSUMÉ : Cette vignette reprend les recommandations en matière de prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Contrairement aux anciennes lignes de conduites, il est actuellement indiqué de débiter l'ensemble des traitements pharmacologiques ayant prouvé une efficacité en termes de morbi-mortalité en même temps et le plus vite possible. La titration reste nécessaire et les doses maximales tolérées doivent être atteintes.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance cardiaque - Recommandations - Traitement pharmacologique*

REDUCED EJECTION FRACTION HEART FAILURE

SUMMARY : This clinical vignette discusses the recommendations for the management of heart failure with reduced ejection fraction. Unlike the old guidelines, it is currently indicated to start all pharmacological treatments that have proven to be effective in terms of morbidity and mortality at the same time and as quickly as possible. The titration remains necessary and the maximum tolerated doses should be reached.

KEYWORDS : *Heart failure - Recommendations - Pharmacological treatment*

INTRODUCTION

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF) repose sur un algorithme précis qui a été récemment revu par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) dans ses nouvelles recommandations (1). Une fois le diagnostic posé et une cause identifiée (2), une prise en charge globale doit être proposée au patient. Le séjour dans le décours de l'hospitalisation est un moment important pour poser les bonnes bases du traitement. En pratique clinique, même si les aspects pharmacologiques de cette prise en charge sont au premier plan, les autres approches thérapeutiques ne doivent pas être négligées ou méconnues (éducation thérapeutique, traitements électriques, revalidation cardiaque, transplantation et assistance ventriculaire, traitement des comorbidités).

Ces dernières années, le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque a connu une première révolution, avec la mise sur le marché de l'association de valsartan/sacubitril (Entresto®) (3). Ce nouveau traitement a démontré, dans l'étude PARADIGM-HF, qu'il était capable de diminuer significativement la mortalité et le risque d'hospitalisation, tout en améliorant la qualité de vie des patients (4). Malgré ces avancées, le pronostic des patients atteints d'HFrEF reste compromis. La mortalité globale reste supérieure à la plupart des pathologies oncologiques (5). De plus, les patients sont souvent hospitalisés pour des épisodes répétés de décompensation cardiaque compromettant davantage leur pronostic et grevant très lour-

dement les budgets de la sécurité sociale (6-8). Une classe thérapeutique d'antidiabétiques oraux, les gliflozines, ou inhibiteurs des SGLT2 (pour «Sodium-Glucose Cotransporter Type 2») a récemment démontré des propriétés intéressantes dans le traitement de l'HFrEF avec une diminution significative de la morbi-mortalité (9). Elles font partie, désormais, de l'arsenal thérapeutique de première ligne de l'HFrEF, même si les conditions de remboursement en Belgique restent actuellement limitées aux patients diabétiques. Au travers de l'histoire clinique présentée dans ce cas, nous allons essayer d'illustrer la prise en charge actualisée de l'HFrEF.

VIGNETTE CLINIQUE

Monsieur X consulte un cardiologue, à la demande de son médecin traitant, à la suite d'une dyspnée d'effort, allant crescendo. Dans le cadre de la mise au point de cette dyspnée, une échocardiographie est réalisée. Elle met en évidence une altération sévère de la fonction systolique du ventricule gauche avec une fraction d'éjection (FEVG) à 37 %. Le ventricule gauche est dilaté et les pressions de remplissage sont élevées. Il existe également une hypertension artérielle pulmonaire modérée et une dilatation de la veine cave inférieure. Ce tableau d'HFrEF décompensée avec congestion pulmonaire et cardiaque importante implique la mise en place rapide d'un traitement par diurétiques, d'abord par voie intraveineuse et puis, per os. Les conditions hémodynamiques du patient ne traduisant pas un état de choc, une prise en charge dans une unité de soins cardiologiques aigus à fonction intensive n'est pas requise.

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

Au cours de son séjour hospitalier, les traitements de base de l'HF_rEF sont rapidement instaurés : bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Pour l'association sacubitril/valsartan, il faudra attendre une période de «wash-out» de l'IEC durant 36 heures et l'initier à une posologie adaptée à la pression artérielle. Le névibolol pourra être remplacé par du carvedilol qui permet une titration plus progressive et donc une meilleure tolérance. Il faudra ajouter rapidement un antagoniste de l'aldostérone et discuter avec le patient de la possibilité de financer par lui-même la prise d'un iSGLT2, actuellement non remboursé dans cette indication. À ce sujet, une concertation avec le diabétologue est, surtout chez un patient diabétique, toujours profitable. Les différentes molécules doivent être introduites à des posologies faibles pour favoriser la tolérance du patient. Un suivi biologique est nécessaire (fonction rénale, ionogramme) et la sortie du patient doit être préparée le plus tôt possible. Une fois la décongestion atteinte, le patient pourra sortir avec un traitement de fond mis à jour et un suivi rapproché afin de diminuer le risque de ré-hospitalisations précoces. Durant le séjour, on n'oubliera pas d'inclure le patient dans un programme de revalidation cardiaque et de lui faire profiter d'un début d'éducation thérapeutique auprès du personnel qualifié.

QUESTIONS POSÉES

- 1) Quelles sont les bases hygiéno-diététiques du traitement de l'insuffisance cardiaque ?
- 2) Quelles sont les bases classiques du traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ? Justifiez-les.
- 3) Quels sont les nouveaux médicaments commercialisés récemment pour traiter l'insuffisance cardiaque ? Expliquez brièvement leur mécanisme d'action et les éléments en termes de médecine factuelle supportant les dernières recommandations.
- 4) Proposez un algorithme de prise en charge d'un patient présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

RÉPONSES PROPOSÉES

1) QUELLES SONT LES BASES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ?

Les conseils hygiéno-diététiques que l'on peut prodiguer au patient entrent dans le cadre d'une

prise en charge plus large de ses habitudes de vie. On parle d'éducation thérapeutique qui doit permettre au patient de mieux connaître et comprendre sa maladie et ses traitements, mais, aussi, de devenir acteur de cette prise en charge. Les patients qui arrivent à intégrer ces concepts et à les mettre en œuvre profitent d'une plus grande espérance de vie et d'une meilleure qualité de vie (10). Tout n'est pas acquis en une séance. C'est un processus d'éducation et d'accompagnement sur le long terme qui s'adapte à chaque patient. L'information primordiale est l'autosurveillance régulière, au minimum par une mesure quotidienne du poids. L'autre grande règle est le respect d'une alimentation avec une teneur en sel diminuée et une restriction des apports hydriques qui est également adaptée au patient. Si le patient présente un surpoids et, *a fortiori*, une obésité, un régime hypocalorique doit être préconisé. Enfin, un éventuel tabagisme doit évidemment être proscrit.

2) QUELLES SONT LES BASES CLASSIQUES DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE ? JUSTIFIEZ-LES

Les recommandations récentes de l'ESC ont permis de simplifier la prise en charge pharmacologique des patients HF_rEF (1). Les différents traitements sont référencés et hiérarchisés en fonction des bénéfices attendus. Le traitement de fond, qui ne devrait, idéalement, jamais être stoppé, repose sur l'association de quatre molécules : les bêtabloquants, les antagonistes de l'aldostérone, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou l'association sacubitril/valsartan et les gliflozines (dapagliflozine ou empagliflozine). Ces traitements ont tous démontré une diminution de la mortalité cardio-vasculaire. Ils sont recommandés en classe I. En plus de l'introduction de ces traitements, il ne faut pas oublier qu'ils doivent être titrés jusqu'à obtenir la dose recommandée en fonction de la tolérance du patient (**Tableau I**). Avec ces traitements de base, il faut ajouter la prise en charge de la congestion hydrosodée, si elle est présente, qui sera traitée par des diurétiques selon des recommandations précises, parfois en association (11). Dans cette indication, les diurétiques de l'anse doivent être utilisés en première intention.

Enfin, rappelons qu'en cas de carence martiale, une administration de fer par voie parentérale pourra être planifiée. Cependant, ce traitement n'est pas remboursé en cours d'hospitalisation en Belgique malgré une efficacité démontrée en termes d'amélioration du pronostic des patients avec insuffisance cardiaque, comme discuté dans un article récent (12).

Tableau I. Posologies de départ et doses cibles à atteindre des principales molécules du traitement pharmacologique de base de l'HFREF (1)

	Dose de départ	Dose cible
IEC/ARNI		
Ramipril	2,5 mg 2/j	5 mg 2/j
Lisinopril	2,5-5 mg 1/j	20-35 mg 1/j
Sacubitril/valsartan	49/51 mg 2/j (*)	97/103 mg 2/j
Bêtabloquant		
Bisoprolol	1.25 mg 1/j	10 mg 1/j
Carvédilol	3.125 mg 2/j	25 mg 2/j
Antagoniste aldostérone		
Eplérénone	12,5-25mg 1/j	50 mg 1/j
Spironolactone	12,5-25 mg 1/j	50 mg 1/j
iSGLT2		
Dapagliflozine/ Empagliflozine	10 mg 1/j	10 mg 1/j

(*) Le dosage 24/26 mg existe également et peut permettre d'entamer le traitement chez des patients plus fragiles.

3) QUELLES SONT LES NOUVEAUX MÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS RÉCEMMENT POUR TRAITER L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ?

EXPLIQUEZ BRIÈVEMENT LEUR MÉCANISME D'ACTION ET LES ÉLÉMENTS EN TERMES DE MÉDECINE FACTUELLE SUPPORTANT LES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS

Une première avancée majeure a été effectuée il y a quelques années avec l'association sacubitril/valsartan (Entresto®) (3). Cette association d'un antagoniste des récepteurs AT2 de l'angiotensine II (sartan) avec un inhibiteur de la néprilysine a démontré des bénéfices cliniques importants sur la mortalité cardiovasculaire, sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et sur la qualité de vie. Ces bénéfices ont été observés chez des patients stables dans l'étude PARADIGM-HF (4), mais aussi chez des patients hospitalisés pour HFREF dans l'étude PIONEER-HF (13).

Cette association est donc maintenant recommandée en première intention chez tous les patients HFREF devant ainsi la classe des IEC. Les effets favorables proviennent en grande partie de l'inhibition de la néprilysine par le sacubitril. Ce blocage a pour conséquence une diminution de la dégradation des peptides natriurétiques (ANP, BNP) et donc, une augmentation de leur durée de vie et de leurs actions

favorables : vasodilatation artérielle, diminution de la pression artérielle, diurèse, natriurèse, remodelage positif, effet anti-aldostérone, diminution du tonus sympathique, etc. (3, 14).

Une seconde révolution est en cours avec l'introduction des gliflozines dans le traitement de base de l'HFREF. Ces antidiabétiques oraux ont d'abord démontré leur absence de toxicité cardiovasculaire et, de manière surprenante, un bénéfice inattendu dans l'insuffisance cardiaque dans les premières études ciblées sur les patients avec un diabète de type 2 et un haut risque cardiovasculaire (15, 16). Par la suite, les études EMPEROR-Reduced et DAPA-HF ont permis de démontrer les bénéfices de ces molécules chez des patients HFREF, indépendamment de la présence d'un diabète et avec une excellente tolérance (17, 18).

Les bénéfices obtenus sur la mortalité, les hospitalisations et la qualité de vie sont aussi importants que ceux obtenus précédemment avec le sacubitril/valsartan, même chez les patients déjà traités par cette molécule. Cela s'explique par des mécanismes d'action différents et complémentaires (9). Les gliflozines agissent à plusieurs niveaux et on peut certainement parler d'effets pléiotropes. Le mécanisme d'action initial est un blocage du co-transporteur du Na⁺-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau du néphron proximal. Cela entraîne une glucosurie, une natriurèse et une diurèse osmotique. Plus largement, au niveau rénal, on constate un effet néphroprotecteur important, également par différents mécanismes (19, 20). Les effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire sont multiples. Les facteurs de risque des patients sont mieux contrôlés avec une légère perte de poids, une diminution de la pression artérielle et un meilleur contrôle glycémique. La compliance artérielle est améliorée, tout comme la fonction endothéliale. Le cœur est également une cible pour ces molécules par différents mécanismes : diminution du stress oxydatif, amélioration du métabolisme cellulaire, activation du récepteur proton/azote qui diminue les phénomènes de fibrose. Les rôles cardio-néphroprotecteurs de ces molécules sont donc importants et les mécanismes d'action multiples (21).

4) PROPOSEZ UN ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT PRÉSENTANT UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE

Jusqu'à ce jour, les recommandations de prise en charge de patients HFREF proposaient un algorithme basé sur la classe fonctionnelle NYHA. Après l'introduction des IEC et des bêta-

bloquants, les autres traitements étaient ajoutés en fonction de la réponse thérapeutique. Tant que le patient restait symptomatique (NYHA \geq 2), il fallait avancer dans l'algorithme et renforcer son traitement, avec le risque d'«oublier» parfois d'augmenter d'abord les doses des médicaments initiaux. Les traitements électriques et autres n'interviennent que dans la seconde partie du schéma pour les patients les plus réfractaires.

Les recommandations récentes de l'ESC (1) modifient complètement cette façon d'envisager la prise en charge. L'ensemble des traitements pharmacologiques doivent être introduits en même temps et le plus vite possible. La titration de ces traitements reste nécessaire et peut demander un peu de temps. La mise en pratique de cette recommandation chez les patients les plus fragiles, ou en fonction des conditions de remboursement des produits, peut demander des adaptations individuelles. Dans un second temps, le traitement ne s'applique plus en fonction du statut fonctionnel (classe NYHA) mais en fonction du phénotype du patient pour les indications de stimulateur/défibrillateur, la prise en charge des troubles du rythme, des valvulopathies ou encore des comorbidités. Les traitements d'assistance ventriculaire et de transplantation restent indiqués chez des patients sélectionnés (Tableau II).

Cette approche nouvelle souligne l'importance de faire profiter rapidement et au plus grand nombre, des quatre traitements de base qui ont démontré leur efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité. Il y a des efforts à faire à ce niveau tant en médecine générale qu'en médecine spécialisée.

Ensuite, la prise en charge s'individualise et doit être discutée plus souvent en collégialité dans des centres de référence en insuffisance cardiaque. L'introduction du patient dans un pro-

gramme de revalidation cardiaque doit également être considérée dans toute la mesure du possible.

CONCLUSION

La prise en charge médicamenteuse de l'HF_rEF connaît, depuis quelques années, de profonds changements aussi bien dans les molécules à utiliser que dans la manière d'instaurer les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques. Ces derniers sont d'ailleurs trop souvent mésestimés et oubliés. Les recommandations récentes de l'ESC clarifient l'utilisation des traitements de base à instaurer le plus rapidement possible chez tous les patients en fonction des contre-indications. Appliquer ces recommandations est un défi de chaque jour pour que le plus grand nombre de patients possible soient traités en accord avec les nouvelles recommandations. Chaque médecin qui rencontre ces patients devrait avoir ces notions à l'esprit. Les critères de remboursement des molécules recommandées par l'ESC devraient pouvoir évoluer rapidement pour rencontrer ces objectifs.

Enfin, si cette vignette est consacrée à la HF_rEF, il n'est sans doute pas inintéressant de mentionner que l'empagliflozine a démontré récemment une amélioration remarquable du pronostic chez des patients (diabétiques ou non) avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HF_pEF) dans l'étude EMPEROR-Preserved (22). Il s'agit là de la première avancée significative chez les patients présentant ce type d'insuffisance cardiaque. Mais ceci est une autre histoire qui sera sans doute discutée ultérieurement, après la publication de l'étude DELIVER en cours avec la dapagliflozine dans cette catégorie de patients avec HF_pEF.

Tableau II. Stratégie de traitement des patients HF_rEF - Adapté selon les recommandations ESC 2021 (1)

Traitements de base pour tous les patients HF _r EF			
Sacubitril/valsartan ou IEC	Bêtabloquant	iSGLT2	Anti-aldostérone
Revalidation cardiaque/Education thérapeutique			
Diurétiques selon la congestion			
En fonction du phénotype du patient			
Resynchronisation	Défibrillation	Anticoagulation	Ivabradine
Supplément de Fer	Traitement valvulopathie	Revascularisation coronaire	
Pour certains patients sélectionnés			
Assistance ventriculaire/Transplantation			

BIBLIOGRAPHIE

1. 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**:3599-726.
2. Nguyen Trung ML, Ancion A, Lancellotti P. Approche diagnostique d'une insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2022;**77**: sous presse.
3. Ancion A, Nguyen Trung ML, Tridetti J, Lancellotti P. Révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:304-9.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993-1004.
5. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1095-104.
6. SPF Santé Publique. Dépenses de Santé [Internet]. Disponible sur: <https://tct.fgov.be/webetct/etct-web/html/fr/index.jsp>
7. Gheorghiadu M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;**96**:11G-17G.
8. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disor* 2018;**18**:74.
9. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
10. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, et al. What are effective program characteristics of self-management interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. *J Card Fail* 2016;**22**:861-71.
11. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion-a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Diuretics in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:137-55.
12. Tridetti J, Nguyen Trung ML, Ancion A, et al. Pourquoi et comment traiter la carence martiale du patient insuffisant cardiaque ? *Rev Med Liege* 2020;**75**:23-8.
13. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;**380**:539-48.
14. Volpe M, Carnovali M, Mastroianni V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)* 2016;**130**:57-77.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117-28.
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-57.
17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995-2008.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413-24.
19. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais contrôlés aux recommandations internationales et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
20. Delanaye P, Scheen AJ. The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: A comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab* 2021;**47**:101285.
21. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020;**16**:556-77.
22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451-61.

Ndlr : La dapagliflozine (Forxiga®), 10 mg par jour, vient d'obtenir le remboursement à partir du 1^{er} février 2022 dans cette indication spécifique. C'est le premier inhibiteur des SGLT2 à être remboursé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection réduite (remboursement soumis à des conditions de remboursement dans le cadre du chapitre IV).

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Ancion, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

Email : a.ancion@chuliege.be