

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Traiter maintenant en traitant les comorbidités

Sanjiv J. Shah, MD

Mihai Gheorghiadu, MD

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (IC) EST UN PROBLÈME IMPORTANT de santé publique, avec une prévalence de plus de 5 millions de cas et une incidence de 660 000 nouveaux cas par an aux seuls États-Unis.¹

Chez les patients de plus de 65 ans, l'IC est devenue le diagnostic de sortie le plus commun et la cause principale de réadmission moins de 60 jours après la sortie, entraînant des coûts estimés à \$34,8 milliards par an.¹ Presque la moitié des patients ayant une IC ont une fraction d'éjection préservée (HFPEF).²⁻⁵ Les patients ayant une HFPEF ont une mortalité toutes causes élevée après hospitalisation pour IC: **2,9%, de mortalité à l'hôpital; 9,5%,⁴ de mortalité entre 60 - 90 jours⁴; 22% à 29%, de mortalité à un an;^{2,3} et 65%, de mortalité ç cinq ans.^{2,3}** Ces données soulignent les besoins urgents de trouver des moyens pour améliorer les résultats chez ces patients.

À la différence des patients ayant une IC et une fraction d'éjection réduite, peu de grandes études contrôlées et randomisées ont été spécifiquement conçues chez les patients ayant une HFPEF. Ces essais^{6,7} ont montré un bénéfice minimal, avec, comme conclusion, qu'il existe peu de preuves en faveur des traitements à utiliser chez les patients ayant une HFPEF.⁸ À la base de la croyance qu'il existe peu de thérapies basées sur les preuves chez les patients ayant une HFPEF est l'implication que les résultats défavorables observés chez ces patients sont la conséquence d'une aggravation de l'IC, ce qui peut ne pas être nécessairement exact. Bien que de grandes études d'observation récentes²⁻⁵ aient montré des taux élevés de morbidité et de mortalité chez les patients ayant une HFPEF, ces études n'ont pas documenté les causes de ré-hospitalisation ou de décès. Cependant, les données des études et des essais cliniques d'observation antérieurs suggèrent que ces résultats sont la conséquence de comorbidités importantes communes chez les patients ayant une HFPEF.

Les patients ayant une HFPEF sont en général âgés (âge moyen, 74-76 ans), plus souvent des femmes (62%-66%), et ont fréquemment des comorbidités multiples,²⁻⁵ dont l'hypertension (55%-77%), des maladies coronariennes (CAD) (36%-53%), une fibrillation atriale (32%-41%), un diabète

(32%-45%), une maladie rénale chronique (23%-26%), une atteinte cérébro-vasculaire (15%),² ou une obésité et une anémie. Dans l'étude *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE), 91% des patients avec HFPEF avaient un diagnostic d'hypertension, de coronaropathie, ou de diabète.⁵ Les tendances séculaires démontrent que la prévalence des comorbidités chez les patients avec HFPEF continuent d'augmenter.³ La maladie coronarienne peut être particulièrement importante chez les patients avec HFPEF. Bien que celle-ci semble être moins commune chez les patients avec HFPEF que chez les patients avec IC et réduction de la fraction d'éjection, la prévalence et la sévérité la maladie coronarienne documentée à la coronarographie chez les patients avec HFPEF n'ont pas été bien étudiées. Dans l'étude CASS (*Coronary Artery Surgery Study*), dans laquelle une atteinte coronarienne était documentée par angiographie coronaire, la présence et l'ampleur de celle-ci étaient une cause déterminante importante du pronostic des patients avec HFPEF.⁹ De même, dans le *Duke Cardiovascular Databank* les patients ayant une atteinte coronaire documentée à la coronarographie, la présence d'une atteinte multitrunculaire coronarienne était associée à un accroissement de la mortalité des patients avec HFPEF.¹⁰

À la différence des grandes études récentes sur des patients avec HFPEF qui examinaient principalement la mortalité toutes causes et la ré-hospitalisation,²⁻⁵ Les études antérieures ont établi des causes spécifiques d'événements défavorables, qui aident à renseigner sur la cause de la morbidité et de la mortalité chez les patients avec HFPEF. Deux grands essais cliniques randomisés sur des patients présentant une HFPEF et ayant des données de mortalité ont été réalisés jusqu'à présent: le *Candesartan in Heart Failure preserved* (CHARM-Preserved)⁷ et l'étude *Ancillary Digitalis Investigation Group* (Ancillary DIG),⁶ qui ont prouvé qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et de la digoxine, respectivement, n'amélioreraient pas la survie. Bien que susceptible d'un biais de sélection, l'étude ChARM-Preserved et l'étude Ancillary DIG ont fourni des renseignements importants sur les causes de morbidité et de mortalité des patients HFPEF. Dans chaque étude, durant un suivi environ de 3 ans, la mortalité et les hospitalisations chez les patients avec HFPEF étaient moins souvent dues

Affiliations des auteurs: Division of Cardiology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois.

Correspondance: Mihai Gheorghiadu, MD, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 201 E Huron St, Galter 10-240, Chicago, IL 60611 (m-gheorghiadu@northwestern.edu).



FMC disponible en ligne à www.jamaarchivescme.com et questions p 448.

à l'IC en elle-même mais plus fréquemment à l'état cardio-vasculaire des patients avec HFPEF. Parmi les 1508 patients avec HFPEF du groupe placebo dans l'étude Charm-Preserved, 237 (15,7 %) sont décédés durant le suivi, avec une mortalité cardio-vasculaire chez 72 % et non cardio-vasculaire chez 28 %. Chez les patients décédés de cause cardio-vasculaire, 38 % sont décédés en raison d'un arrêt cardiaque brutal, 32 % par IC progressive, 7 % par infarctus du myocarde, et 9 % par AVC. Ces résultats suggèrent que l'IC n'est pas la cause la plus fréquente de la mortalité des patients avec HFPEF.

Les observations de l'étude Charm-Preserved sont soutenues par une analyse du groupe placebo dans l'épreuve Ancillary DIG des patients avec HFPEF.⁶ Chez ces patients, 116 des 496 sont décédés (23,4 %) durant le suivi, avec une mortalité cardio-vasculaire chez 70 % et non cardiovasculaires chez 30 %. Chez les patients décédés de cause cardio-vasculaire, moins de la moitié (42 %) sont décédés d'IC progressive et 56 % d'autres causes cardio-vasculaires. Au cours d'une période médiane de suivi de 18,9 mois, le taux d'hospitalisation toutes causes était de 67 % et le taux dû aux causes cardio-vasculaires de 46 %, alors que le taux d'hospitalisations dû à une IC n'était que de 18 %. Ainsi, les études Charm-Preserved et Ancillary DIG accentuent l'importance des causes cardio-vasculaires et non cardio-vasculaires non liées à une IC d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients avec HFPEF.

Dans l'étude *Management to Improve Survival in Congestive Heart Failure* (MISCHF), 312 patients sur 1291 patients (24 %) avaient une fraction d'éjection supérieure à 50 %, et durant le suivi de six mois, 44 % des patients avec HFPEF ont été ré-hospitalisés. Parmi ces patients, seulement approximativement 50 % ont ré-hospitalisés pour IC, le reste des ré-hospitalisations étant dues à des causes non liées à l'IC.¹¹ Dans une étude contemporaine prospective de 5 ans basée sur la population menée en France de 2000 à 2006 de 368 patients hospitalisés pour HFPEF, le décès était dû à des facteurs cardio-vasculaires chez 59 % et non cardiovasculaires chez 41 %.¹² Les facteurs prédictifs indépendants de la mort incluaient l'âge, les AVC, les maladies pulmonaires obstructives chroniques (BPCO), le cancer, le diabète, un taux bas de filtration glomérulaire, et l'hyponatrémie, résultats qui reflètent d'autres grandes études épidémiologiques chez les patients avec HFPEF.^{2,3} Ensembles, ces études soulignent que les comorbidités cardiaques et non cardiaques, avec l'IC, semblent jouer un rôle important dans l'augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients avec HFPEF.

Les patients avec HFPEF ayant souvent des comorbidités importantes, et ces comorbidités influençant fortement les résultats, les cliniciens doivent identifier de façon approfondie et traiter les pathologies comme l'hypertension, la maladie coronarienne, la fibrillation atriale, le diabète, les maladies rénales chroniques, et les atteintes cérébro-vasculaires chez ces patients plutôt que d'attendre l'émergence de nouveaux traitements spécifiques de l'HFPEF. Les directives de pratique cliniques se basant sur des études contrôlées et randomisées

fournissent des preuves suffisantes en faveur du traitement des comorbidités communes chez les patients avec HFPEF. Le contrôle de la pression artérielle est une recommandation de classe I des directives de pratique de la New York Heart Association et de l'American College of Cardiology chez les patients présentant une HFPEF.¹³ De grandes études contrôlées et randomisées, dont l'étude *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT),¹⁴ ont constaté qu'un des aspects bénéfiques les plus significatifs de l'amélioration du contrôle de la tension artérielle est la réduction des hospitalisations pour IC. Ces résultats ont été étendus aux personnes âgées qui forment la majorité des patients avec HFPEF. Dans l'étude *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET),¹⁵ un traitement intensif de l'hypertension chez les patients de 80 ans ou plus a permis une diminution des événements cardio-vasculaires et une amélioration de la survie, le bénéfice le plus marqué étant pour le critère IC. Des recommandations basées sur les preuves médicales d'organismes comme l'American Heart Association, l'American College of Cardiology, l'American Diabetes Association, et la National Kidney Foundation existent également pour la maladie coronarienne, la fibrillation atriale, les AVC, le diabète, et les maladies rénales chroniques. Bien que certaines pathologies associées chez les patients avec HFPEF aient des données provenant d'études contrôlées et randomisées moins étendues que d'autres, le fait de prendre en compte les comorbidités sera probablement important dans la diminution de la morbidité chez ces patients.

Pour les praticiens qui traitent les patients avec HFPEF, le message est clair : **traiter maintenant en traitant les comorbidités**. Bien qu'il soit impératif de continuer la recherche de traitements spécifiques pour les patients avec HFPEF, de plus grandes réductions de la morbidité et de la mortalité globales peuvent être obtenues du traitement des comorbidités par les thérapies actuellement disponibles. Pour ces raisons, les futures études et les études d'observation des patients avec HFPEF doivent inclure une documentation détaillée de la cause du décès et de l'hospitalisation, qui permettra d'améliorer les résultats de ce syndrome clinique.

En conclusion, des traitements basés sur les preuves pour réduire la morbidité et la mortalité existent déjà chez la plupart des patients avec HFPEF. Par conséquent, le traitement de ces patients doit être réorienté vers le dépistage et le traitement des comorbidités importantes comme l'hypertension, la maladie coronarienne, la fibrillation atriale, le diabète, et les maladies rénales chroniques.

Liens financiers : Le Dr Gheorghiadu a déclaré avoir reçu des bourses de recherche d'Otsuka, Sigma Tau, Merck, et Scios Inc; d'avoir été consultant pour Debbio Pharm, Errekappa Terapeutici, GlaxoSmithKline, Protein Design Labs, Medtronic, Johnson & Johnson, et Solvay; et d'avoir reçu des honoraires d'Abbott, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Medtronic, Otsuka, Protein Design Labs, Scios Inc, et Sigma Tau. **Aucun autre lien financier n'a été déclaré.**

Financement/soutien : Le Dr Shah a bénéficié du soutien sous la forme de prix de l'American Society of Echocardiography Career Development Award, Acelion Intelligence Investigator Award, du Northwestern Memorial Hospital Foundation Dixon Translational Research Award.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-e146.
2. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. **Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study.** *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-269.
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-259.
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-777.
5. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-84.
6. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation*. 2006;114(5):397-403.
7. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. **Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.** *Lancet*. 2003;362(9386):777-781.
8. Hogg K, McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction ("diastolic heart failure"). *Heart Fail Rev*. 2006;11(2):141-146.
9. Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, Gersh BJ, Kennedy JW. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):377-382.
10. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol*. 2000;86(8):863-867.
11. Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med*. 2000;109(8):605-613.
12. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29(3):339-347.
13. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-e235.
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997.
15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older [published ahead of print March 31, 2008]. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-1898.