

## Traitement médical de l'insuffisance cardiaque : stratégie séquentielle ou stratégie simultanée ?

*Drug therapy for heart failure: sequential or simultaneous strategy?*



Pr Philippe  
Gabriel Steg



Réseau FACT, hôpital Bichat, AP-HP;  
université Paris-Diderot  
et Inserm U1148,  
Paris.

L'insuffisance cardiaque à fonction systolique abaissée est une affection fréquente, dont le pronostic était très grave et considéré jusqu'à relativement récemment comme aussi grave que celui de nombreux cancers. Cette situation a changé depuis l'avènement de plusieurs classes médicamenteuses dont l'efficacité a été établie, non seulement sur les symptômes et la fonction ventriculaire gauche, mais aussi sur les événements cliniques, notamment les hospitalisations ou décompensations d'insuffisance cardiaque, et, surtout, sur la survie. Désormais, au traitement classique par bêtabloquant ou bloqueur du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine), se sont ajoutés successivement les minéralocorticoïdes, l'association sacubitril + valsartan et, plus récemment encore, les inhibiteurs de SGLT2. Toutes ces classes ont démontré, dans des essais cliniques randomisés bien conduits, des bénéfices majeurs sur le pronostic et la survie des insuffisants cardiaques à fonction systolique abaissée.

Pourtant, les enquêtes et les registres montrent que l'utilisation de ces classes médicamenteuses reste très insuffisante. Ainsi, par exemple, le registre CHAMP-HF [1], réalisé sur plus de 3 500 patients insuffisants cardiaques aux États-Unis entre 2015 et 2017, a montré que moins d'un quart des patients recevaient une trithérapie comprenant bloqueurs du système rénine-angiotensine, bêtabloquants et antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, et que seulement 1 % des patients recevaient les 3 classes aux doses cibles recommandées. Les raisons de cette sous-utilisation sont multiples :

- l'instauration de ces traitements se fait généralement de façon séquentielle, avec début du traitement en période hospitalière ou posthospitalière, à petites doses, puis augmentation progressive des doses, puis ajout d'une seconde classe ;
- la surveillance des traitements est complexe, en raison notamment des effets indésirables sur le plan tensionnel et sur le plan rénal, et ceux-ci peuvent rendre difficile la titration, en particulier lorsque la pression artérielle est basse ;
- l'inertie médicale est un facteur majeur : les traitements commencés à l'hôpital ont des chances d'être poursuivis, voire titrés à la dose cible, alors que si un patient quitte l'hôpital sans un traitement finalisé, la probabilité d'introduction secondaire de nouvelles classes thérapeutiques pendant la période ambulatoire est beaucoup plus faible ;
- la réticence des patients à prendre de multiples médicaments à visée préventive (ce qu'on appelle la "polypharmacie" dans les pays anglo-saxons) ;
- et enfin, dans certains systèmes de santé, comme le système américain, les barrières liées au remboursement et au coût sont importantes.

Avec l'avènement d'une quatrième classe thérapeutique efficace dans l'insuffisance cardiaque, les inhibiteurs de SGLT2, la probabilité d'arriver à mettre en œuvre une quadrithérapie utilisant les thérapeutiques les plus efficaces aux doses souhaitables, c'est-à-dire les doses maximales tolérées, va encore diminuer.

Cela pose la question de savoir si la stratégie d'instauration séquentielle des traitements est réellement la plus efficace. Une étude publiée dans le *Lancet* en juillet 2020 [2] suggère que les bénéfices de la mise en œuvre d'une vraie quadrithérapie chez les insuffisants cardiaques sont considérables. Si on se fonde sur les résultats observés dans les essais randomisés contrôlés, l'utilisation simultanée de l'ensemble des classes thérapeutiques efficaces est associée à des effets majeurs sur les événements cardiovasculaires (réduction de plus de 60 % du risque de décès cardiovasculaire) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque comparée à un traitement conventionnel associant IEC ou ARA2 et bêtabloquant. En outre (et on pourrait dire surtout), une polythérapie "complète" permet de gagner de nombreuses années de survie : de 1,4 an pour un sujet de 80 ans à 6,3 ans de survie supplémentaire par rapport au traitement conventionnel, pour un sujet de 55 ans. Ces bénéfices sont absolument majeurs et suggèrent que l'instauration simultanée, dès la phase hospitalière, des 4 grandes classes médicamenteuses dont l'efficacité est démontrée a un impact majeur sur le pronostic. De plus, cet effet est précoce : il est observé dès les premières semaines de traitement, et constitue un argument supplémentaire pour l'instauration simultanée, qui permet de contourner l'inertie thérapeutique naturelle et la réticence à la polythérapie chez les patients ambulatoires et augmente la probabilité que les sujets soient traités de façon optimale sur le long terme. C'est un changement de modèle par rapport à la prise en charge classique de l'insuffisance cardiaque, qui implique une coordination renforcée entre les équipes hospitalières et la prise en charge ambulatoire, mais les bénéfices pour les patients sont tels, que l'effort est justifié.

1. Greene SJ et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(19):2365-83.

2. Vaduganathan M et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396(10244):121-8.

P.G. Steg déclare avoir des liens d'intérêts avec Amarin, Bayer, Sanofi, Servier (bourses de recherche); Amarin, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Idorsia, MyoKardia, Novartis, Pfizer, Sanofi, Servier (études cliniques, orateur ou consultant).

Toute l'équipe Edimark vous souhaite  
une très bonne et heureuse année

Que 2021 vous apporte plein d'espérance,  
de grandes respirations et un élan de fraternité

Merci de votre fidélité

Belle lecture à nos côtés