

Titration la plus rapide possible des «quatre piliers» [1]

Insuffisance cardiaque aiguë sévère En cas de décompensation d'une insuffisance cardiaque, il faut agir rapidement [2]. Ainsi, afin de réduire au maximum la mortalité des patients·e·s, la titration des quatre piliers thérapeutiques recommandés, comprenant un ARNI ou un iECA, un bêtabloquant, un ARM et un iSGLT2, devrait déjà être introduite pendant l'hospitalisation. Des cardiologues renommés ont présenté leur ap-proche de l'insuffisance cardiaque aiguë lors d'un symposium tenu à l'occasion du congrès de la SSMIG à Bâle.

Depuis quelques années, on observe en Suisse une augmentation constante du nombre de patient·e·s atteint·e·s d'insuffisance cardiaque (IC) [3]. Alors qu'en 2013, on enregistrait encore 14 739 patient·e·s atteint·e·s d'IC hospitalisé·e·s, ce nombre est passé à 20 792 en 2022 [3]. «C'est dramatique. Nous aurons à l'avenir de plus en plus de patient·e·s atteint·e·s d'insuffisance cardiaque», a estimé le Prof. Dr méd. Matthias Hermann, du Centre universitaire de cardiologie de Zurich, lors de sa conférence à la rencontre de Bâle.

Vivre plus longtemps grâce au traitement par quatre piliers

Bien que la prise en charge médicamenteuse de l'IC ne soit pas mauvaise en Suisse, il existe encore un potentiel d'amélioration, selon le cardiologue. L'objectif principal d'une intervention thérapeutique lors de cette maladie évolutive est de réduire la mortalité, de prévenir de nouvelles hospitalisations, d'améliorer l'état clinique ainsi que la capacité fonctionnelle des personnes concernées et de préserver la qualité de vie [2]. À l'origine, le traitement de l'IC reposait sur trois piliers: les inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA), les bêtabloquants (BB) et les antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (ARM) [4]. Depuis 2021, la Société européenne de Cardiologie (*European Society of Cardiology*, ESC) recommande de compléter ce traitement par un quatrième pilier constitué d'inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) chez les patient·e·s présentant une fraction d'éjection réduite (HFrEF, FEVG $\leq$ 40%) [2]. Une analyse inter-études a montré que cet ajout supplémentaire de médicaments est effectivement supérieur au traitement utilisé

jusqu'alors [5]. À cet égard, il s'est estimé que chez les patient·e·s présentant une HFrEF, le recours au traitement par quatre piliers associant un ARNI (en remplacement d'un iECA), un BB, un ARM et un iSGLT2 permet de prolonger de 8,3 ans la durée de vie sans événement des patient·e·s âgé·e·s de 55 ans, et de 6,3 ans celle des patient·e·s âgé·e·s de 65 ans, par rapport au traitement conventionnel par un iECA associé à un BB [5]. De plus, dans le cas d'une IC nouvellement diagnostiquée, une introduction très rapide des quatre classes de substances après décongestion par un diurétique de l'anse efficace a été recommandée, ce qui s'apparentait à un «tremblement de terre», selon le Dr méd. Patrick Yerly du CHUV de Lausanne [2]. Lorsque les patient·e·s présentant une HFrEF restent symptomatiques malgré le traitement par un iECA, il est recommandé de passer à l'association sacubitril/valsartan (Entresto®). Un traitement de première ligne par un ARNI peut également être envisagé à la place d'un iECA chez les patient·e·s ayant reçu récemment un diagnostic d'HFrEF* [2, 6]. En effet, une étude a démontré que les patient·e·s atteint·e·s d'HFrEF avec décompensation aiguë ayant reçu un traitement précoce par l'association sacubitril/valsartan présentaient une réduction du marqueur de substitution NT-proBNP 29% supérieure à celle observée dans le groupe témoin sous iECA ($p < 0,0001$) [7]. Toutefois, si l'on décide d'opter pour un ARNI, il faut s'assurer que la pression artérielle systolique n'atteigne pas une valeur inférieure à 95 mmHg et que la fonction rénale (DFGe) ne soit pas inférieure à 30 ml/min, selon le docteur Yerly.

Contrôle étroit après l'hospitalisation

La mortalité, allant jusqu'à 10%, n'est pas seulement très élevée pendant l'hospitalisation

des pa-tient·e·s atteint·e·s d'IC; elle peut même atteindre 35% au cours de la première année suivant leur hospitalisation [8]. Selon une étude de cohorte récente, le taux de mortalité à un an pour l'HFrEF est de 23,0% en Allemagne, et une réhospitalisation dans l'année suivant la sortie de l'hôpital se produit dans 47,7% des cas [9]. «Ces chiffres pourraient être réduits d'au moins un tiers avec un traitement optimal», a expliqué le Dr méd. Matthias Paul, du Centre de cardiologie de l'Hôpital cantonal de Lucerne. Mais les hospitalisations sont aussi une chance. Ainsi, le premier bilan permet d'évaluer le risque encouru par les personnes concernées, de clarifier l'étiologie ainsi que les éventuels déclencheurs de décompensation et de corriger la décompensation de manière rapide et agressive. Le spécialiste estime que si une décompensation est confirmée après l'admission à l'hôpital, le traitement doit débiter immédiatement, de préférence dans l'heure qui suit l'hospitalisation. Outre la correction complète de la décompensation, le traitement des comorbidités et l'optimisation du traitement, l'éducation des patient·e·s et de leurs proches est également très importante pendant leur séjour à l'hôpital [10]. La sortie de l'hôpital, qui constitue «une étape délicate» selon le Dr Paul, requiert une correction complète de la décompensation, le risque de réhospitalisation augmentant considérablement dans le cas contraire. Les contrôles de suivi doivent également être organisés dès ce moment-là, le premier étant réalisé chez le médecin de famille une semaine après la sortie. Des contrôles rapprochés devraient être effectués en alternance avec le médecin généraliste ou chez le spécialiste au cours des premiers mois, selon le cardiologue. Durant cette période, il est primordial de procéder à l'ajustement du diurétique et à la titration

des quatre médicaments composant le traitement, ainsi que de contrôler le poids et l'évolution de la créatinine/du potassium. Il ne faut pas non plus oublier les mesures de réadaptation cardiaque ainsi qu'une nouvelle formation des patients, a souligné le cardiologue. «En effet, lorsque les patient-e-s reconnaissent les premiers signes d'alerte d'une décompensation, ils sont ainsi en mesure de réagir correctement. Cela permet d'éviter le pire.»

Débuter la titration dès l'hospitalisation

Le Dr Paul a également rappelé qu'il est désormais recommandé de mettre en place une stratégie intensive comprenant une titration rapide des quatre médicaments (ARNI ou iECA, BB, ARM et iSGLT2) avant et après la sortie de l'hôpital, dans le but de réduire le risque de nouvelles hospitalisations [8]. Dans l'étude STRONG-HF, randomisée, déterminante à cet égard, près de 1100 patient-e-s présentant une IC dont les médicaments n'avaient pas encore été complètement titrés ont été répartis dans deux groupes, l'un suivi de manière conventionnelle, l'autre de manière intensive (c'est-à-dire avec une titration rapide des médicaments et des contrôles fréquents réalisés par les médecins de famille et les cardiologues) [1]. Les participants du bras d'étude bénéficiant de l'approche intensifiée atteignaient déjà la moitié de la dose cible avant leur sortie; après 90 jours, ils avaient beaucoup plus souvent atteint leur dose complète que les participants du bras bénéficiant de l'approche conventionnelle [1]. Mais surtout, les patient-e-s bénéficiant d'un traitement et d'un suivi intensif allaient beaucoup mieux. Leur dyspnée était réduite, ils présentaient moins de rechutes d'IC et le risque de mortalité lié à l'IC était significativement plus faible que dans les conditions conventionnelles (15,2% contre 23,5%, $p = 0,0021$) [1]. En raison de l'efficacité supérieure du traitement intensifié par rapport au traitement standard habituel, l'étude a été arrêtée prématurément. En principe, une correction adéquate de la décompensation, l'optimisation du traitement de l'IC et des contrôles de suivi réguliers coordonnés dans un cadre multidisciplinaire sont décisifs pour améliorer les chances de survie [11], a résumé le Dr Paul.

* En association appropriée à d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque (par ex. bêtabloquants, diurétiques et antagonistes des minéralocorticoïdes) pour le traitement des patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque systolique de classe NYHA II, III ou IV, dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est $\leq 40\%$ avant le traitement par Entresto et qui ont été préalablement traités par une dose stable d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion

de l'angiotensine (iECA) ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA).

Informations complémentaires

Source: Symposium satellite de Novartis: REIMAGINING THE CLINICAL PRACTICE IN CVD - THE FANTAS-TIC 4 IN SYSTOLIC HEART FAILURE - Congrès de printemps de la SSMIG à Bâle. 30.05.2024

Responsabilité du contenu de cet article: Novartis Pharma Schweiz AG, Suurstoffi 14, CH-6343 Rotkreuz

Références

- 1 Mebazaa A et al.; Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* (2022) doi:10.1016/s0140-6736(22)02076-1.
- 2 McDonagh TA et al.; 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, ehab368 (2021).
- 3 https://www.versorgungsatlas.ch/fr/indicator/_095
- 4 Ponikowski P et al.; 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
- 5 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):121-128.
- 6 Information professionnelle d'Entresto®, www.swiss-medicinfo.ch
- 7 Velazquez EJ et al.; Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539-548.
- 8 Greene SJ et al.; The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 220-229.
- 9 Michel A et al.; Treatment Patterns, Outcomes, and Persistence to Newly Started Heart Failure Medications in Patients with Worsening Heart Failure: A Cohort Study from the United States and Germany. *Am J Cardio-vasc Drugs*. 2024; 24(3): 409-418.
- 10 ESC Pocket Guidelines. Akute und chronische Herzinsuffizienz, Version 2021 [Insuffisance cardiaque aiguë et chronique, version 2021]. <https://leitlinien.dgk.org/2022/pocket-leitlinie-akute-und-chronische-herzinsuffizienz-version-2021/> (uniquement disponible en allemand)
- 11 Metra M et al.; Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: A scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023; 25(7): 1115-1131.

Novartis fournit les références mentionnées sur demande.

Information professionnelle abrégée Entresto®

C: Comprimés pelliculés de 50 mg, 100 mg et 200 mg du complexe sodique sacubitril/valsartan. **I:** Entresto est indiqué pour réduire le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque systolique (classe NYHA [New York Heart Association] II-IV, FEVG $\leq 40\%$). Entresto est administré en étant associé, de manière appropriée, avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque (par ex. bêtabloquants, diurétiques et antagonistes des minéralocorticoïdes) au lieu d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA. **P:** Dose initiale - 100 mg 2 x par jour ou 50 mg 2 x par jour: chez les patients qui ne sont pas traités ou qui sont traités avec une dose faible d'inhibiteur de l'ECA ou d'ARA, patients avec insuffi-

sance rénale sévère (DFGe < 30 ml/minute/1,73 m²) ou insuffisance hépatique modérée (classification Child-Pugh B). Doubler la dose toutes les 2 - 4 semaines jusqu'à une dose cible de 200 mg 2 x par jour. Traitement au plus tôt 36 heures après arrêt d'un inhibiteur de l'ECA. Ne peut pas être utilisé avec un ARA. En cas de problèmes de tolérance, il est recommandé d'ajuster la posologie des médicaments concomitants, de réduire temporairement la dose d'Entresto ou d'arrêter celui-ci. Utilisation non étudiée en cas de tension artérielle systolique < 100 mm Hg; insuffisance hépatique sévère (classification Child-Pugh C); enfants et adolescents.

CI: Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA. Antécédent connu d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par inhibiteur de l'ECA ou ARA. Angio-œdème héréditaire. Utilisation simultanée de médicaments contenant un aliskirène chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). Insuffisance rénale sévère avec DFGe < 10 ml/min/1,73 m². Grossesse.

PE: Double blocage du SRAA. Hypotension artérielle - surveiller la tension artérielle lors de l'initiation du traitement ou pendant un ajustement posologique. En cas d'hypotension, il est recommandé de réduire temporairement la dose ou de suspendre temporairement Entresto ainsi que d'adapter la dose du diurétique, de l'hypotenseur et de traiter les autres causes d'hypotension. Corriger une déplétion sodique et/ou volémique avant le traitement. **Insuffisance rénale. Hyperkaliémie** - utiliser avec prudence les médicaments augmentant le taux de potassium. Recommander une surveillance de la kaliémie. **Angio-œdèmes** - En cas d'angio-œdème, arrêter immédiatement Entresto, instaurer un traitement approprié et une surveillance. Un angio-œdème accompagné d'un œdème pharyngé peut entraîner la mort. Si la langue, la glotte ou le pharynx sont impliqués, instaurer immédiatement un traitement adéquat, par exemple par solution d'épinéphrine/adrenaline sous-cutanée et/ou des mesures pour maintenir ouvertes les voies respiratoires. Patients avec une sténose de l'artère rénale - recommander une surveillance de la fonction rénale. **Biomarqueurs** - Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients traités par Entresto. **Troubles psychiatriques** - Des événements psychiatriques tels que des hallucinations, une paranoïa et des troubles du sommeil, en rapport avec des événements psychotiques, ont été associés à l'utilisation du sacubitril/valsartan. Lorsqu'un patient perçoit de tels événements, l'arrêt du traitement par le sacubitril/valsartan doit être envisagé.

IA: Inhibiteurs de l'ECA; Aliskirène; ARA; transporteurs OATP1B1 et OATP1B3; Sildénafil; Diurétiques d'épargne potassique, antagonistes de minéralocorticoïde, suppléments de potassium ou substitut potassique du sel; anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2); Lithium; Inhibiteurs de OATP1B1, OATP1B3, et OAT3, OAT1 ou MRP2. **EI:** Très fréquent: hyperkaliémie, hypotension, fonction rénale limitée; Fréquent: anémie, hypokaliémie, hypoglycémie, étourdissements, céphalées, vertiges, syncope, hypotension orthostatique, toux, diarrhée, nausées, défaillance rénale (insuffisance rénale, défaillance rénale aiguë), fatigue, asthénie; Occasionnel: vertige orthostatique, angio-œdèmes, prurit, éruption cutanée, hypersensibilité (y compris anaphylaxie); Rares: hallucinations et trouble du sommeil; Très rares: paranoïa. **P:** Entresto 50 mg: Emballages de 28 et 56 comprimés pelliculés • Entresto 100 mg et Entresto 200 mg: Emballages de 56 et 168 comprimés pelliculés. Catégorie de vente: B. Pour de plus amples informations, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch. *Mise à jour de l'information: Mars 2023 V05.* Novartis Pharma Schweiz AG, Risch, Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tél. 041 763 71 11