

Congrès de 2017 de la Société européenne de cardiologie (SEC)

Meilleure compréhension du mode d'action des nouveaux agents utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Barcelone - Les nouvelles données présentées lors du congrès de 2017 de la SEC – et qui font l'objet de ce rapport – ont jeté un peu plus de lumière sur l'apport relatif des agents nouvellement ajoutés au traitement type de l'insuffisance cardiaque (IC) dans l'amélioration de l'issue du traitement. D'après les plus récentes lignes directrices que la Société canadienne de cardiologie (SCC) a publiées sur l'IC (Howlett, J.G., *et al. Can J Cardiol*, vol. 32, 2016, p. 296-310), il faudrait systématiquement envisager de recourir aux nouveaux agents que sont l'ivabradine et l'association sacubitril-valsartan chez les patients atteints d'IC dont le dysfonctionnement du ventricule gauche s'aggrave après qu'ils aient suivi une trithérapie type.

Plus d'options de traitement dans la prise en charge de l'IC

Les lignes directrices que la SCC a publiées en 2016 sur l'IC, nous apprennent que l'éventail de traitements types utilisés dans la prise en charge de l'IC s'est élargi. Des études phares multinationales ont révélé qu'ils permettent tous de réaliser des gains au chapitre de la survie ou de la réduction des décès d'origine cardiovasculaire (CV). Les inhibiteurs de l'ECA, qui avaient été reliés à une diminution des décès toutes causes confondues, ont été les premiers à devenir la norme à la lumière des études terminées au début des années 1990. Y ont été adjoints par la suite, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM; p. ex., la spironolactone).

Ces trois classes de médicaments sont considérées comme la norme depuis 1999. Exception faite des études subséquentes ayant indiqué qu'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) pouvait remplacer l'inhibiteur de l'ECA, près de deux décennies se sont écoulées avant que de nouveaux agents viennent s'ajouter au traitement type. Selon les lignes directrices de la SCC, ces nouveaux venus, l'ivabradine et l'association sacubitril-valsartan, sont utilisés chez les patients dont l'état s'est aggravé en dépit d'une trithérapie. Les nouvelles données issues des essais ayant mené à leur homologation et ayant confirmé leurs bienfaits chez les patients atteints d'une IC à fraction d'éjection réduite permettent de mieux comprendre leur activité clinique.

L'intérêt de ces nouveaux agents, tout comme celui des agents types, repose sur les résultats d'études phares. Au cours de l'étude SHIFT, une étude de phase III, un parallèle a été établi entre l'ivabradine et une baisse de 18 % ($p < 0,0001$) par rapport au placebo du paramètre d'évaluation principal qui était composé du décès d'origine CV ou de l'hospitalisation motivée par une aggravation de l'IC (Swedberg, K., *et al. Lancet*, vol. 376, 2010, p. 875-885).

Les critères d'admissibilité à cette étude comprenaient une fréquence cardiaque égale ou supérieure à 70 battements par minute en plus de la présence d'une IC à fraction d'éjection réduite.

Pendant l'étude PARADIGM-HF, qui a été interrompue prématurément en raison du net avantage observé chez les sujets recevant le traitement expérimental, l'association sacubitril-valsartan a produit une baisse de 20 % ($p < 0,001$) du même paramètre d'évaluation que celui utilisé dans le cadre de l'étude SHIFT, sauf qu'un autre agent actif, de l'énalapril (un inhibiteur de l'ECA), faisait office d'élément de comparaison (McMurray, J.J.V., *et al. N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 993-1004). L'IC à fraction d'éjection réduite constituait également dans ce cas-ci un critère d'admissibilité à l'étude, mais la fréquence cardiaque ne faisait l'objet d'aucune exigence particulière.

Les nouvelles données présentées lors du congrès de cette année de la SEC permettent de mieux comprendre l'activité relative et les avantages de ces deux produits. Une analyse a posteriori des résultats de l'étude SHIFT a porté exclusivement sur les patients qui ne prenaient pas de bêtabloquant et qui formaient 10,5 % de l'effectif de sujets. Dans l'ensemble, les décès ont été plus nombreux chez les patients qui ne prenaient pas ces médicaments que chez ceux qui en utilisaient (27,3 % vs 15,7 %; $p = 0,009$). Selon cette analyse, les bienfaits cliniques de l'ivabradine, dont

« Les patients aux prises avec une IC à fraction d'éjection réduite en rythme sinusal devraient recevoir un bêtabloquant chaque fois que c'est possible. Si ce n'est pas le cas, on peut avoir recours à l'ivabradine, puisqu'elle permet de réduire la mortalité en l'absence d'un bêtabloquant ».

la diminution des décès d'origine CV, étaient concentrés dans ce groupe.

Les données de l'étude SHIFT confirment l'intérêt des bêtabloquants

Ces données tirées de l'étude SHIFT « cadrent avec les observations selon lesquelles les patients aux prises avec une IC à fraction d'éjection réduite en rythme sinusal devraient recevoir un bêtabloquant chaque fois que c'est possible. Si ce n'est pas le cas, on peut avoir recours à l'ivabradine, puisqu'elle permet de réduire la mortalité lorsqu'un bêtabloquant n'est pas employé », a affirmé le Dr John G. Cleland, du Centre Robertson de biostatistique de l'Université de Glasgow, au R.-U., qui a présenté ces résultats (congrès de la SEC de 2017, résumé 246).

Si on considère l'étude SHIFT dans son ensemble, on constate que la diminution des décès toutes causes confondues observée chez les patients traités par de l'ivabradine se chiffrait à 9 % par rapport aux témoins, une tendance ($p = 0,11$) ayant frôlé la signification statistique. Toutefois, chez les 685 sujets qui ne prenaient pas de bêtabloquant (sur les 6558 patients recrutés), l'ivabradine a été reliée à une réduction relative de 30 % ($p = 0,026$) de ce paramètre. Pour ce qui est des décès d'origine CV, elle s'élevait à 28 % ($p = 0,05$). Selon le Dr Cleland, il convient de noter que la fréquence cardiaque et la mortalité étaient plus élevées chez les sujets qui n'avaient pas pris de bêtabloquant, ce qui porte à croire que la maîtrise de la fréquence cardiaque au moyen d'un bêtabloquant, de l'ivabradine ou d'une combinaison des deux y est pour beaucoup dans l'obtention d'un effet favorable.

« Au fil du temps, la QVLS générale s'est moins détériorée chez les patients traités par l'association sacubitril-valsartan que chez ceux ayant reçu de l'énalapril ».

« Les études antérieures nous ont appris que l'ajout d'ivabradine aux bêtabloquants permet de raréfier les hospitalisations motivées par l'IC, mais pas d'abaisser le risque de mort subite, a déclaré le Dr Cleland. Ces données nous permettent d'évaluer l'effet

du ralentissement de la fréquence cardiaque produit par un mode d'action indépendant du blocage des récepteurs adrénergiques ».

Les données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) tirées de l'étude PARADIGM-HF

Une des deux nouvelles séries de données tirées de l'étude PARADIGM-HF a démontré que l'association sacubitril-valsartan, en plus de protéger les sujets contre les incidents CV, a permis d'obtenir une amélioration significative sur les plans statistique et clinique de la QVLS comparativement à l'énalapril (congrès de la SEC de 2017, P3373). L'autre série a permis d'établir un rapprochement entre cette association et une baisse des biomarqueurs anti-fibrose, qui a ensuite été corrélée à une diminution des incidents CV (congrès de la SEC de 2017, résumé 248).

L'amélioration de la QVLS prend tout son sens au vu des lignes directrices de la SCC qui, consécutivement aux bienfaits observés lors de l'étude PARADIGM-HF, préconisent le remplacement d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) comme un inhibiteur de l'ECA ou un ARA par l'association sacubitril-valsartan chez les patients atteints d'un IC à fraction d'éjection réduite.

« Au fil du temps, la QVLS générale s'est moins détériorée chez les patients traités par l'association sacubitril-valsartan que chez ceux ayant reçu de l'énalapril, et ce gain était manifeste indépendamment de la classe de la NYHA à laquelle appartenait les sujets au début de l'étude », a rapporté un des chercheurs ayant participé à l'étude PARADIGM-HF, le Dr Jean L. Rouleau, Professeur de médecine à l'Université de Montréal, au Québec.

Dans cette analyse, les sujets ont été tenus au début, puis aux 4^e, 8^e, 12^e, 24^e et 36^e mois de l'étude, de répondre au questionnaire EQ-5D-3L, un instrument de mesure de la QVLS qui permet d'évaluer les paramètres suivants : la mobilité, les activités courantes, les soins personnels, la douleur et les malaises, ainsi que l'anxiété et la dépression. Au départ, près de 6000 patients présentaient une IC de classe II selon la classification de la NYHA, alors que l'IC de la majorité des 2000 autres patients satisfaisait aux critères de la classe III ou plus. Comme il fallait s'y attendre, plus la classe était élevée, plus le score enregistré au questionnaire EQ-5D-3L était faible (Figure 1).

Les chercheurs ont noté que la QVLS des patients aux prises avec une IC de classe I ou II ayant reçu de l'énalapril s'était détériorée au fil du temps, ce qui a été grandement évité chez les patients traités par l'association sacubitril-valsartan ($p = 0,004$ vs l'énalapril). Quant aux sujets dont la maladie était plus avancée, la QVLS s'est moins détériorée chez ceux qui étaient traités par l'association sacubitril-valsartan que chez ceux qui prenaient de l'énalapril ($p = 0,036$ vs l'énalapril) (Figure 2).

FIGURE 1 | Score de référence moyen enregistré au questionnaire EQ-5D, en fonction de la classification de l'IC (NYHA) au début de l'étude

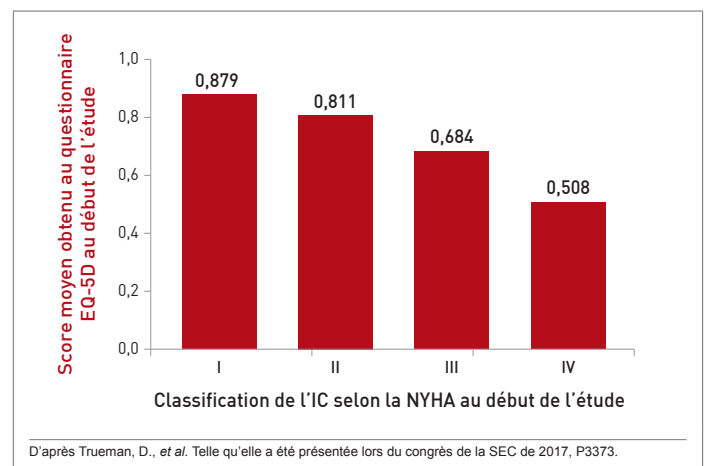
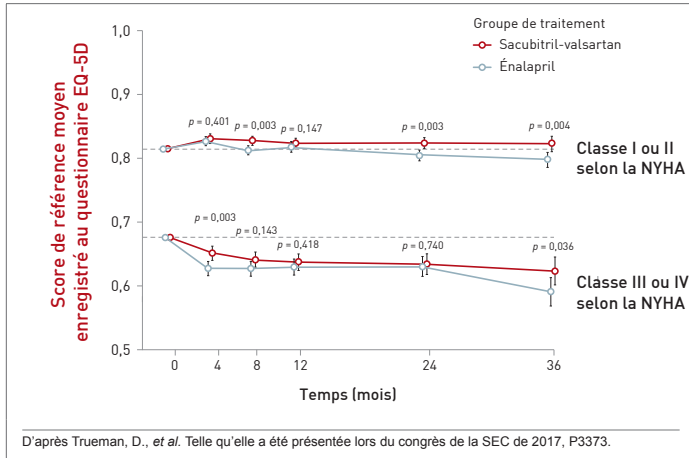


FIGURE 2 | Variation moyenne du score obtenu au questionnaire EQ-5D depuis le début de l'étude, en fonction du traitement et de la classification de l'IC selon la NYHA



« La QVLS a une importance capitale aux yeux des patients atteints d'IC, surtout ceux dont la maladie est avancée », a affirmé la D^{re} Anique Ducharme, Directrice de la Clinique d'insuffisance cardiaque de l'Institut de cardiologie de Montréal, au Québec. Elle a ajouté que le questionnaire EQ-5D-3L est un instrument qui « montre bien à quel point l'IC restreint le patient dans ses activités quotidiennes » et que l'atténuation de la détérioration de ce paramètre de

« La QVLS a une importance capitale aux yeux des patients atteints d'IC, surtout ceux dont la maladie est avancée. »

d'obtenir comparativement à l'énalapril a été constatée dans toutes les classes de la NYHA. « Les chiffres peuvent sembler faibles, mais la moindre amélioration de la QVLS est importante pour les patients ».

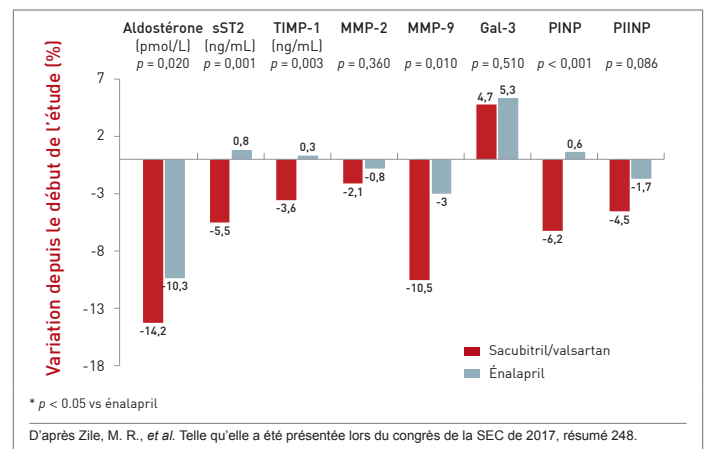
L'effet antifibrosant observé pendant une sous-étude de l'étude PARADIGM-HF

Certes, ces données confirment l'amélioration du bien-être des patients traités par l'association sacubitril-valsartan par rapport à l'énalapril au fur et à mesure que l'IC s'aggrave. Or une seconde analyse des données issues de l'étude PARADIGM-HF a permis de lever le voile sur un mode d'action grâce auquel ces agents empêcheraient le remodelage cardiaque. Au début de cette étude, puis 8 mois après la répartition aléatoire, les chercheurs ont soumis un sous-groupe de 1700 sujets au dosage des biomarqueurs de l'homéostasie de la matrice extracellulaire qui sont associés à la transmission de messages profibrosants. En comparant les données ainsi recueillies aux valeurs de référence collectées chez des sujets sains indemnes d'IC, ils ont noté que les concentrations de huit marqueurs avaient considérablement augmenté : aldostérone (68 %), sST2 (92 %), galectine-3 (88 %), MMP-2 (97 %), MMP-9 (66 %), TIMP-1 (99 %), PINP (65 %) et PIIINP (78 %).

« Nous avons ensuite vérifié si l'association sacubitril-valsartan avait exercé un quelconque effet sur ces marqueurs comparativement à l'énalapril pendant le traitement. Or nous avons noté des différences significatives pour cinq d'entre eux », a expliqué le Dr Michael Zile, Chercheur principal à l'Institut Gazes de recherche en cardiologie, de l'Université de médecine de Caroline du Sud, à Charleston (Figure 3). « Ces données corroborent l'hypothèse voulant que l'effet favorable de l'association sacubitril-valsartan dans les cas d'IC à fraction d'éjection réduite s'explique, entre autres, par son aptitude à ralentir la progression de la fibrose ».

« Ces données corroborent l'hypothèse voulant que l'effet favorable de l'association sacubitril-valsartan dans les cas d'IC à fraction d'éjection réduite s'explique, entre autres, par son aptitude à ralentir la progression de la fibrose. »

FIGURE 3 | Variation de la moyenne géométrique entre le début et le 8^e mois de l'étude



Corrélation entre les biomarqueurs profibrosants et les incidents

Lors de l'étude PARADIGM-HF, l'intensification de l'expression de plusieurs de ces biomarqueurs, dont sST2, TIMP-1 et PIIINP, est venue étayer cette hypothèse, puisqu'elle était en corrélation avec une hausse du risque de manifestations cliniques.

« Les deux liens les plus importants que nous ayant faits ont été la corrélation entre l'augmentation de la concentration de sST2 et le risque de décès d'origine CV ou d'hospitalisation motivée par l'IC, soit le paramètre d'évaluation principal de l'étude, et entre l'augmentation de la concentration de TIMP-1 et le décès d'origine CV », a indiqué le Dr Zile.

Ces résultats laissent entrevoir un mode d'action possible. Le valsartan est un ARA qui, à l'instar de l'énalapril, protège contre l'activation du SRAA, tandis

que le sacubitril, lui, inhibe la néprilysine. Cette dernière dégrade les peptides natriurétiques, la bradykinine et d'autres substances actives qui interviennent dans l'hyperactivation neurohormonale caractéristique de la vasoconstriction et du remodelage inadapté observé dans les cas d'IC. Bien qu'un parallèle ait été établi entre les inhibiteurs du SRAA et de la néprilysine et l'obtention d'une protection contre l'hypertrophie, les données expérimentales publiées portent à croire que l'inhibition des deux à la fois pourrait exercer un effet protecteur encore plus prononcé contre la fibrose cardiaque (von Leuder, T. G., *et al. Circ Heart Fail*, vol. 8, 2015, p. 71-78).

Le Dr Zile a ajouté : « Je crois que l'effet antifibrosant dont nous avons été témoins pourrait avoir une grande importance pour la diminution des morts subites d'origine cardiaque, des hospitalisations motivées par une IC et des décès causés par cette maladie parce que, selon moi, la réduction de la fibrose imputable à cette maladie permettrait d'améliorer la fonction et la géométrie ventriculaire, ainsi que les processus constitutifs du myocarde ». Il a toutefois tenu à préciser que cette perspective, bien que cadrant avec les résultats de cette sous-étude, « reste de l'ordre de la conjecture » d'ici à ce que des données supplémentaires puissent confirmer que l'effet antifibrosant de l'association sacubitril-valsartan permet véritablement d'améliorer l'issue du traitement.

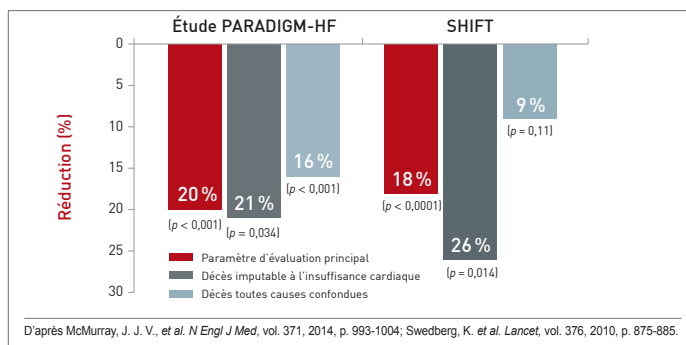
Toutes ces données sont en phase avec les lignes directrices de 2016 de la SCC. Si la trithérapie est recommandée dans les cas d'IC de classe I selon la classification de la NYHA, il n'en demeure pas moins que les lignes directrices sont

« Je crois que l'effet antifibrosant dont nous avons été témoins [avec l'association sacubitril-valsartan] pourrait avoir une grande importance pour la diminution des morts subites d'origine cardiaque et des hospitalisations motivées par une IC. »

inspirées des résultats des études SHIFT et PARADIGM-HF pour ce qui est des patients dont l'IC à fraction d'éjection réduite évolue vers la classe II ou plus. Chez les patients présentant une IC à fraction d'éjection réduite en rythme sinusal et une fréquence cardiaque

élevée (≥ 70 bpm), les lignes directrices recommandent l'ajout d'ivabradine aux autres traitements types. Quant aux patients aux prises avec une IC à fraction d'éjection réduite en rythme sinusal et une concentration élevée de peptides natriurétiques, elles préconisent de remplacer leur inhibiteur de l'ÉCA ou leur ARA par l'association sacubitril-valsartan tout en poursuivant les autres traitements types, peu importe leur fréquence cardiaque.

FIGURE 4 | Études PARADIGM-HF et SHIFT : paramètres d'évaluation clinique



Ces mesures entraînent des améliorations majeures des paramètres objectifs. Lors de l'étude PARADIGM-HF, l'association sacubitril-valsartan a non seulement été reliée à un effet protecteur important contre le paramètre d'évaluation principal, mais aussi à une baisse de 16 % ($p < 0,001$) des décès toutes causes confondues. Bien que les chercheurs n'aient pu établir un lien entre l'ivabradine et une diminution des décès toutes causes confondues, ils ont tout de même constaté une réduction de 26 % ($p = 0,014$) des décès imputables à l'IC (Figure 4).

Dans la version révisée de 2016 des lignes directrices de la SCC, l'utilisation recommandée de l'ivabradine et de l'association sacubitril-valsartan s'inspire largement des critères d'admissibilité des études SHIFT et PARADIGM HF. En plus de l'IC à fraction d'éjection réduite, on trouve une fréquence cardiaque élevée dans le cas de l'ivabradine et une forte concentration de peptides natriurétiques de type B (BNP) ou de NT-pro-BNP dans celui de l'association sacubitril-valsartan. Les données présentées dans le cadre du congrès de 2017 de la SEC sont venues appuyer ces recommandations, tout en jetant un peu de lumière sur l'apport respectif de ces agents dans l'amélioration de l'issue du traitement.

Conclusion

Une fois installée, l'IC est habituellement une maladie évolutive et incurable. L'association d'un inhibiteur du SRAA, d'un bêtabloquant et d'un ARM est depuis longtemps la norme pour ralentir sa progression. Dans leur version révisée de 2016, les lignes directrices de la SCC préconisent l'emploi de deux autres produits, l'ivabradine et l'association sacubitril-valsartan au vu des gains réalisés en matière de survie et de morbidité pendant des études de phase III. Or les nouvelles informations tirées de ces études nous donnent une meilleure idée du genre de bienfaits que nous pouvons espérer obtenir avec ces agents et de leur mode d'action possible. Ces données cadrent avec l'utilisation systématique de ces nouveaux agents maintenant considérés comme la norme chez les patients auxquels ils conviennent afin de ralentir l'évolution de l'IC. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2017. Tous droits réservés. The Medical Xchange MC