

## Séances scientifiques de 2019 de l'American College of Cardiology (ACC)

### Intervenir plus tôt chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque améliore l'issue du traitement

**Nouvelle-Orléans** – Une nouvelle analyse approfondie de l'étude phare PIONEER-HF (présentée en primeur en novembre 2018) confirme qu'il est possible de protéger plus tôt les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) en décompensation aiguë contre les incidents cardiaques risquant de survenir peu de temps après leur congé, moment où ils y sont plus vulnérables, en amorçant un traitement pendant qu'ils sont encore hospitalisés. Cette étude avait prouvé l'innocuité d'une association médicamenteuse administrée en un seul comprimé à l'hôpital, ainsi que son efficacité pour abaisser rapidement le taux d'un biomarqueur de stress cardiaque, le NT-proBNP. Or la nouvelle analyse établit un lien entre cette baisse et une raréfaction rapide et importante des réhospitalisations motivées par l'IC, des installations de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) et des décès.

Ce comprimé alliant du sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine, à du valsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), est recommandé dans les lignes directrices pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) depuis la publication il y a près de cinq ans des résultats de l'étude PARADIGM-HF qui a démontré que cette association est bien tolérée et réduit le risque de décès et d'hospitalisation motivée par l'IC comparativement à l'énalapril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les résultats de l'étude PIONEER-HF publiés récemment (Velasquez, E.J., *et al. N Engl J Med*, 2019;380:539-548) révèlent que ce traitement entrepris à l'hôpital est bien toléré et abaisse les concentrations de NT-proBNP. Les nouvelles analyses de cette étude présentées au congrès de l'ACC de cette année en ont défini les bienfaits cliniques.

#### Optimisation rapide du traitement

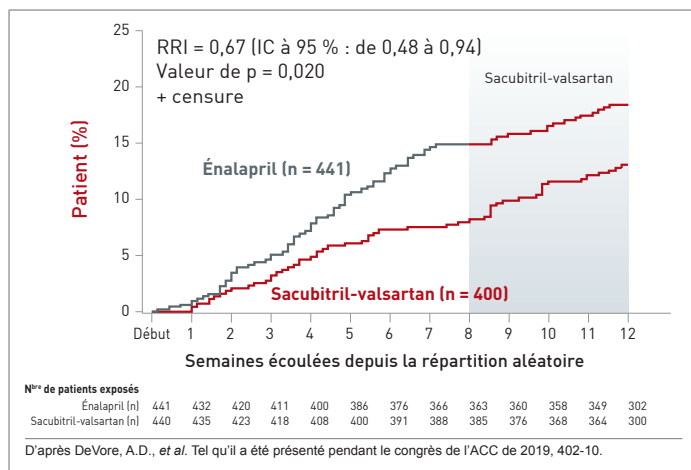
« Le risque de réhospitalisation dans les 30 jours suivant une première hospitalisation étant élevé, l'instauration d'un traitement par le sacubitril-valsartan pendant l'hospitalisation est un bon moyen d'améliorer l'issue de l'IC après le retour à la maison », a rapporté le Dr Adam DeVore, professeur adjoint, au Centre médical de l'université Duke, de Durham, en Caroline du Nord, pendant sa présentation d'une des nouvelles analyses de l'étude PIONEER-HF lors d'une séance extraordinaire du congrès de l'ACC intitulée *Featured Clinical Research*.

Cette toute nouvelle analyse portait sur les résultats obtenus chez les 832 participants (94 % des 881 sujets répartis aléatoirement au départ) à la phase de prolongation ouverte de quatre semaines ayant suivi l'essai de huit semaines mené avec répartition aléatoire.

Au début de cette phase, les patients du groupe énalapril sont passés au sacubitril-valsartan. La comparaison a porté sur les incidents survenus dans les deux groupes pendant les 12 semaines.

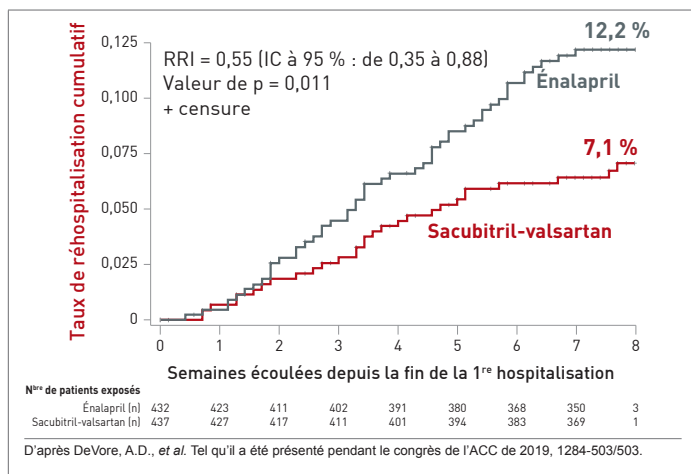
Au terme de la 12<sup>e</sup> semaine, le risque lié au paramètre d'évaluation principal composé (décès, réhospitalisation motivée par l'IC et installation d'un DAVG) avait baissé de 33 % (RRI : 0,67;  $p = 0,02$ ) chez les patients affectés d'emblée au sacubitril-valsartan par rapport à ceux affectés à l'énalapril (Figure 1). Le graphique montre que l'avantage du sacubitril-valsartan ressort quelques semaines après la répartition aléatoire et qu'il s'accroît pendant toute cette phase. Bien que les courbes ne s'éloignent pas davantage après le remplacement de l'énalapril par le sacubitril-valsartan, on constate que l'avantage obtenu en administrant le sacubitril-valsartan dès le départ a persisté jusqu'à la fin de la phase de prolongation ouverte.

**FIGURE 1 | Décès, réhospitalisation pour cause d'IC ou installation d'un DAVG**



La protection relative conférée par le sacubitril-valsartan contre les réhospitalisations motivées par l'ICFEr a mis en lumière l'intérêt que comporte l'optimisation rapide du traitement de cette maladie. Les courbes illustrant le temps écoulé avant une réhospitalisation pour cause d'IC dans chacun des groupes de sujets ont divergé en trois semaines à peine. À la huitième semaine, 12,2 % des sujets affectés à l'énalapril avaient été réhospitalisés comparativement à 7,1 % de ceux qui avaient été affectés d'emblée au sacubitril-valsartan, soit une réduction de 45 % du risque relatif (RRI : 0,55;  $p=0,011$ ). L'écart entre les taux d'incidents enregistrés dans les deux groupes ressortait aussi au bout de quelques semaines (Figure 2).

**FIGURE 2 | Temps écoulé avant la première réhospitalisation motivée par l'IC**



« Nous savons pertinemment que c'est tout de suite après leur départ de l'hôpital que les patients sont vraiment vulnérables, a affirmé le Dr DeVore. Nous devons donc nous assurer qu'ils reçoivent le meilleur traitement à ce moment-là. »

*Nous savons pertinemment que c'est tout de suite après leur départ de l'hôpital que les patients sont vraiment vulnérables. Nous devons donc nous assurer qu'ils reçoivent le meilleur traitement à ce moment-là.*

Les patients recrutés dans l'étude PIONEER-HF, dont les résultats avaient déjà été publiés, étaient hospitalisés pour cause d'IC en décompensation aiguë, affichaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) de 40 % ou moins et avaient une concentration minimale de NT-proBNP de 1600 pg/mL. Ils ont été

répartis aléatoirement entre le groupe expérimental et le groupe témoin dès qu'ils satisfaisaient aux quatre critères définissant la stabilité hémodynamique (Tableau 1). Pendant les huit semaines qui ont suivi, aucune différence significative n'est ressortie de la

comparaison des effets indésirables graves, dont l'hypotension symptomatique, l'hyperkaliémie ou la détérioration de la fonction rénale, survenus dans ces deux groupes.

**TABLEAU 1 | Protocole de l'étude PIONEER-HF : critères régissant l'amorce du traitement à l'hôpital**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pression artérielle systolique stable à <math>\geq 100</math> mmHg depuis 6 heures</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune hausse de la dose de diurétiques pour voie intraveineuse ni utilisation de vasodilatateurs par voie intraveineuse depuis 6 heures</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune administration d'inotropes par voie intraveineuse depuis 24 heures</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune administration de vasodilatateurs par voie intraveineuse, dont des nitrates, depuis 6 heures</li> </ul>

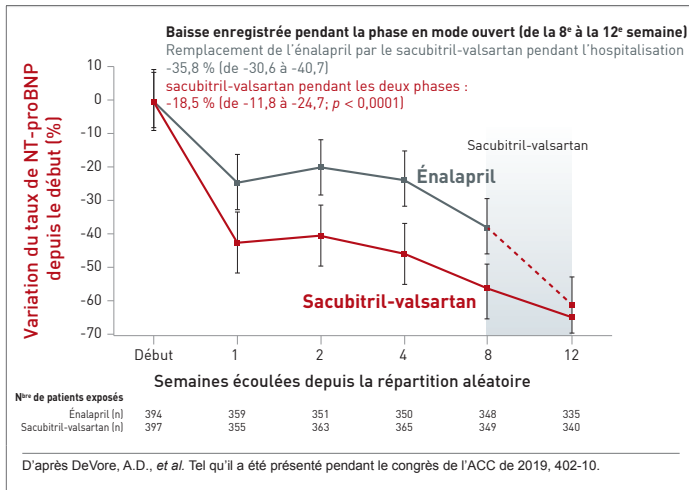
D'après Velazquez, E.J. et al. N Engl J Med 2019;380:539-548.

Selon le Dr DeVore, ces mêmes critères sont applicables en pratique clinique, puisqu'ils sont facilement évaluables. L'étude PIONEER-HF a en outre révélé qu'ils déterminent le type de patients capables de tolérer le sacubitril-valsartan dès leur séjour à l'hôpital et d'en tirer avantage.

« Les critères définissant la stabilité hémodynamique étaient assez simples », a déclaré le Dr DeVore, qui est d'ailleurs convaincu que la confirmation de la stabilité hémodynamique préalable à l'instauration d'un traitement par le sacubitril-valsartan ne devrait pas complexifier la prise en charge des patients hospitalisés ni prolonger leur séjour. L'effet de cette démarche sur la durée de l'hospitalisation n'a pas expressément été évalué lors de l'étude PIONEER-HF, mais selon lui, la durée médiane des séjours y aurait été de cinq jours, soit un chiffre « voisin de la moyenne nationale » d'après les données états-uniennees sur les hospitalisations motivées par une IC en décompensation aiguë.

L'amélioration des résultats observée dans le groupe sacubitril-valsartan, qui était inversement proportionnelle au taux de NT-proBNP, est venue étayer l'hypothèse de départ de l'étude PIONEER-HF. Ces taux ont chuté plus rapidement et sont restés plus bas chez ces patients que chez ceux du groupe énalapril pendant toute la phase menée avec répartition aléatoire. À la 8<sup>e</sup> semaine, après que les sujets du groupe énalapril soient passés au sacubitril-valsartan, les taux de NT-proBNP ont continué de baisser dans les deux groupes, mais à la fin de la phase de prolongation, les baisses enregistrées chez les patients d'abord affectés à l'énalapril n'avaient pas rejoint celles enregistrées chez les patients traités d'emblée par le sacubitril-valsartan (Figure 3).

**FIGURE 3 | Variation du taux de NT-proBNP depuis le début de l'étude**



### Protection supplémentaire contre les incidents cardiaques

La protection supplémentaire conférée par le sacubitril-valsartan contre les incidents cardiaques est attribuée, du moins en partie, à l'inhibition de la néprilysine, un médiateur important et reconnu de l'activation neurohormonale, qui intervient dans le remodelage cardiaque et ultimement, dans les incidents cliniques subis par les patients aux prises avec une IC. Allié au valsartan, un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine, le sacubitril exerce un effet plus marqué sur les marqueurs de stress cardiaque.

Cet effet a été examiné dans une autre analyse prévue au protocole de l'étude PIONEER-HF, qui a servi à comparer la variation de certains marqueurs chez les sujets traités par le sacubitril-valsartan et ceux recevant de l'énalapril, soit la troponine dosée par des analyses ultrasensibles qui permet d'évaluer l'atteinte musculaire, la ST2 soluble, qui permet de mesurer le stress imposé à la paroi ventriculaire,

et le GMP cyclique urinaire, qui témoigne de l'activation des récepteurs des peptides natriurétiques.

Selon l'auteur principal de cette analyse, le Dr David A. Morrow, directeur de l'Unité des soins cardiaques intensifs, de l'Hôpital Brigham and Women's

*Il y avait un lien entre la concentration des biomarqueurs mesurée à la 1<sup>re</sup> semaine et les taux subséquents de décès d'origine cardiovasculaire ou de réhospitalisation pour cause d'IC recensés jusqu'à la 8<sup>e</sup> semaine.*

de Boston, au Massachusetts, la baisse des taux des trois marqueurs de stress cardiaque a été plus rapide et plus prononcée chez les patients traités par le sacubitril-valsartan que chez ceux recevant de l'énalapril. En outre, les données de l'étude PIONEER-HF portent à croire que la baisse rapide de

ces marqueurs pourrait avoir une valeur pronostique importante.

« Il y avait un lien entre la concentration des biomarqueurs mesurée à la 1<sup>re</sup> semaine et les taux subséquents de décès d'origine cardiovasculaire ou de réhospitalisation pour cause d'IC recensés jusqu'à la 8<sup>e</sup> semaine », a rapporté le Dr Morrow (Tableau 2).

**TABLEAU 2 | Taux de biomarqueurs obtenus à 1 semaine versus décès d'origine CV et réhospitalisation pour cause d'IC**

Biomarqueur (transformé par la fonction log <sub>10</sub> )	RRI ajusté (IC à 95 %)*	Valeur de p
hsTnT	1,34 (de 1,001 à 1,81)	0,049
sST2	2,13 (de 1,31 à 3,45)	0,002
NT-proBNP	1,87 (de 1,46 à 2,40)	<0,001

\*Ajustement en fonction de l'âge, du sexe, de l'IMC, des antécédents d'IC avant le recrutement, de la fraction d'éjection et du DFGe

D'après Morrow, D.A., et al. Tel qu'il a été présenté pendant le congrès de l'ACC de 2019, 1030-11.

### Intervenir plus tôt chez les patients atteints d'ICFEr

Toutes les données probantes recueillies récemment ont beaucoup fait progresser nos connaissances sur l'IC en commençant par l'étude PARADIGM-HF qui a établi, après un suivi médian de 27 mois, un parallèle entre le sacubitril-valsartan et une réduction de 20 % (p < 0,001) des décès d'origine CV et les réhospitalisations motivées par une IC par rapport à l'énalapril (McMurray, J.J.V., et al. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004). L'innocuité a eu une grande importance pendant cette étude menée à un moment où l'expérience acquise avec le sacubitril-valsartan était assez limitée. Le protocole prévoyait une longue période de sélection et une augmentation de la dose très graduelle. Cette association a également été bien tolérée pendant l'étude PIONEER-HF, même si des patients atteints d'IC de classe III ou plus selon la New York Heart Association (NYHA) (73,2 % vs 24,9 %) y avaient été recrutés en plus forte proportion.

L'avantage du sacubitril-valsartan sur l'énalapril s'est répété dans toutes les strates évaluées, qu'il s'agisse de celles formées en fonction du sexe, de la race, des antécédents d'IC, de l'âge, de la fonction rénale, de la classe selon la NYHA ou du taux de NT-proBNP de référence. Il vient de ce fait confirmer que l'annonce de ce traitement à l'hôpital doit devenir la nouvelle norme chez les patients atteints d'ICFEr lorsque leur état s'est stabilisé sur le plan hémodynamique. D'après les données présentées par le Dr Morrow, les taux de neurohormones intervenant dans l'évolution de l'IC restent très élevés pendant cette période et pourraient expliquer la grande vulnérabilité des patients aux incidents cardiaques.

Les données de l'étude PIONEER-HF ont été présentées en primeur lors du congrès de l'American Heart Association (AHA) de 2018. À titre de participant invité, le Dr Larry A. Allen, de la Division de cardiologie de l'École de médecine de l'Université du Colorado, à Aurora, avait alors insisté sur les avantages d'entreprendre le traitement par le sacubitril-valsartan pendant que les patients atteints d'ICFÈr sont encore hospitalisés plutôt qu'après, traitement qu'ils poursuivront de toute manière une fois rentrés à

À l'ère post-PIONEER, il y a moyen d'aller au plus simple.

la maison. « À l'ère post-PIONEER, il y a moyen d'aller au plus simple », a affirmé le Dr Allen.

Pendant qu'il transmettait les résultats de la phase de prolongation de l'étude PIONEER-HF, le Dr DeVore a fait une remarque semblable en affirmant que le rapport de l'étude PIONEER-HF a révélé qu'il est possible d'instaurer un traitement par le sacubitril-valsartan de façon sûre en milieu hospitalier en appliquant des critères simples. La phase de prolongation a confirmé

que l'effet protecteur supérieur de cette association par rapport à l'énalapril commence à s'exercer presque immédiatement.

### Conclusion

Lesacubitril-valsartanestrecommandédansleslignes directrices pour les patients atteints d'ICFÈr traités en clinique externe. Or l'étude PIONEER-HF a révélé que l'instauration d'un tel traitement en milieu hospitalier abaisse immédiatement le taux de NT-proBNP comparativement à l'énalapril utilisé seul, baisse qui a été reliée à une raréfaction des réhospitalisations (8,0 % vs 13,8 %). Les nouvelles données issues de la phase de prolongation nous ont appris que la chute des résultats obtenus pour le paramètre d'évaluation composé (décès, réhospitalisation pour cause d'IC et installation d'un DAVG) dans le groupe sacubitril-valsartan a été observée rapidement et atteignait 33 % à la 12<sup>e</sup> semaine comparativement au groupe énalapril (RRI : 0,67;  $p = 0,02$ ). À la lumière de ces observations, il pourrait s'agir là d'une nouvelle norme en matière de soins. ●

### Points à retenir :

- L'étude PIONEER-HF a permis d'établir qu'un traitement par le sacubitril-valsartan peut être entrepris sans danger chez les patients atteints d'ICFÈr hospitalisés pour cause de décompensation aiguë.
- La phase de prolongation de l'étude PIONEER-HF a révélé que l'instauration du traitement par le sacubitril-valsartan pendant l'hospitalisation a permis d'enregistrer une baisse de 33 % ( $p = 0,02$ ) du paramètre d'évaluation composé (décès, réhospitalisation pour cause d'IC et installation d'un DAVG).
- Le protocole utilisé lors de l'étude PIONEER-HF pour entreprendre le traitement par le sacubitril-valsartan en milieu hospitalier est applicable en pratique clinique courante. Il suffit de respecter des critères simples, soit ceux définissant la stabilité hémodynamique.
- Compte tenu du risque d'incidents cardiaques peu de temps après le retour à la maison des patients hospitalisés pour cause d'ICFÈr en décompensation aiguë, l'amorce d'un traitement par le sacubitril-valsartan à l'hôpital pourrait devenir la nouvelle norme.

## 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. © 2019. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MD</sup>