

## Congrès de 2019 de la Société européenne de cardiologie (SEC)

### Des précisions à propos de l'insuffisance cardiaque : données tirées des études PARAGON-HF, EVALUATE-HF et PROVE-HF

**Paris** – L'objectif principal de l'étude PARAGON-HF, qui portait sur l'effet d'un inhibiteur de la néprilysine allié à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) a presque été atteint. Pourtant, les données qui en ont été tirées et celles de deux autres essais multicentriques sur l'insuffisance cardiaque (IC) pourraient bien réorienter la prise en charge de cette maladie, puisqu'elles viennent confirmer ce que d'autres essais avaient déjà démontré, à savoir que des taux élevés de NT-proBNP (fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B) constituent un facteur de risque critique et modifiable dont l'importance croît au fur et à mesure que la fonction ventriculaire gauche se détériore.

#### Traitement recommandé dans les lignes directrices

Au vu des résultats de l'étude PARADIGM-HF, l'association sacubitril-valsartan est déjà recommandée dans les lignes directrices pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). L'étude PIONEER-HF a ensuite révélé que son instauration en milieu hospitalier avait permis d'en améliorer l'issue après le retour à la maison. La toute dernière étude, PARAGON-HF, qui a été présentée lors du congrès de cette année de la SEC, visait à déterminer si cette association permettrait de prévenir toutes les hospitalisations (la première et les suivantes) motivées par une IC ainsi que les décès d'origine cardiovasculaire (CV) chez des patients atteints d'ICFEP, une affection contre laquelle il n'y a encore aucun traitement homologué. Les chercheurs y sont presque parvenus, mais le chercheur principal et d'autres experts croient que les bienfaits observés dans les sous-groupes sont des plus instructifs et pourraient justifier une révision de la définition de l'ICFEP.

Lors de l'étude PARAGON-HF, qui a été publiée le jour de sa présentation devant la SEC (SOLOMON, S.D. *et al. N Engl J Med*, 2019, diffusée en ligne le 1er septembre 2019), 4822 patients atteints d'ICFEP définie, entre autres, par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 45 % ou plus, ont été affectés aléatoirement à l'association sacubitril-

*Sept incidents seulement se produisant pendant une étude menée chez près de cinq mille patients auraient pu faire basculer le résultat de l'étude PARAGON-HF.*

valsartan ou au valsartan. Après un suivi médian de 35 mois, le principal paramètre d'évaluation, soit le nombre total d'hospitalisations motivées par une IC et de décès d'origine CV était 13 % plus bas (RRI : 0,87; IC à 95 % : de 0,75 à 1,01) dans le groupe sacubitril-

valsartan que dans le groupe valsartan, une différence frôlant la signification statistique ( $p = 0,059$ ).

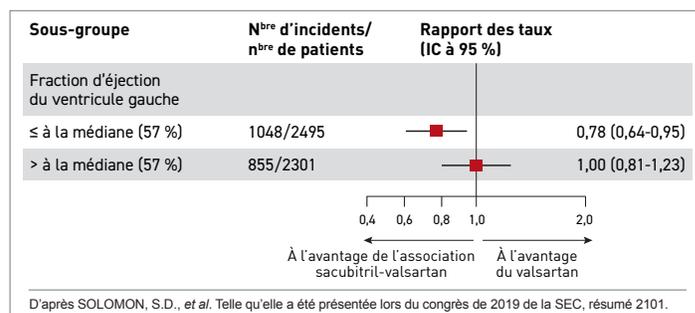
«C'est ce qu'on appelle un résultat tangent, a affirmé le chercheur principal, le Dr Scott Solomon, du Brigham and Women's Hospital, de Boston. Sept incidents seulement se produisant pendant une étude menée chez près de cinq mille patients auraient pu faire basculer le résultat.»

#### Remise en question de la définition de l'ICFEP

Le problème ne vient pas du traitement, mais probablement de la définition de l'ICFEP. Il est encore ressorti des analyses des sous-groupes de l'étude PARAGON-HF que la détérioration de la fonction ventriculaire gauche est graduelle et continue. Chez les sujets du groupe sacubitril-valsartan dont la FEVG n'excédait pas la moyenne établie à 57 %, le paramètre d'évaluation principal était 22 % plus faible (RRI : 0,78;  $p = 0,03$ ) chez que ceux du groupe valsartan, un écart significatif (figure 1). Ces observations soulignent la continuité du risque lié à la FEVG.

«Les résultats de l'étude PARAGON-HF portent à croire que certains des patients dont la fraction d'éjection est inférieure à la normale, mais pas au point de correspondre à la définition actuelle de l'ICFEP, pourraient bénéficier de l'association sacubitril-valsartan, a précisé le Dr Solomon. Nous avons déjà constaté que l'ICFEP est hétérogène phénotypiquement parlant, mais je crois que ces données montrent qu'elle l'est aussi sur le plan thérapeutique.»

**FIGURE 1 | Étude PARAGON-HF : résultats obtenus pour le paramètre d'évaluation principal dans les sous-groupes de FEVG**



**TABLEAU 1 | PARAGON-HF : paramètres d'évaluation secondaires**

	Sacubitril-valsartan N = 2316	Valsartan N = 2302	Ampleur de l'effet (IC à 95 %)	Valeur de p nominale
Classification fonctionnelle de la NYHA à 8 mois – variation vs la valeur de référence (%)				
Amélioration	15,0 %	12,6 %	RRA d'une amélioration 1,45 (1,13, 1,86)	0,004
Aucun changement	76,3 %	77,9 %		
Aggravation	8,7 %	9,6 %		
Détérioration de la fonction rénale Décès d'origine rénale, atteinte de l'IRT ou chute de 50 % ou plus du DFGe par rapport à la valeur de référence	1,4 %	2,7 %	RRI = 0,50 (0,33, 0,77)	0,002
Mortalité toutes causes confondues (%)	14,2 %	14,6 %	RRI = 0,97 (0,84, 1,13)	0,68

IRT : insuffisance rénale terminale  
D'après SOLOMON, S.D., et al. Telle qu'elle a été présentée lors du congrès de 2019 de la SEC, résumé 2101.

La FEVG servant de seuil d'admissibilité se chiffrait à plus de 40 % dans certains essais sur l'ICFep et à plus de 45 % dans d'autres. Or selon le Dr Solomon, cette façon de faire crée une catégorie arbitraire « oui-non » qui pourrait se révéler inutile

*Les résultats de l'étude PARAGON-HF portent à croire que certains des patients dont la fraction d'éjection est inférieure à la normale, mais pas au point de correspondre à la définition actuelle de l'ICFep, pourraient bénéficier de [ce traitement].*

ou dénuée de pertinence clinique. Les essais menés antérieurement sur l'ICFep, notamment les essais TOPCAT et CHARM-Preserved, ont effectivement montré que les bienfaits exercés s'étendaient aux patients appartenant au groupe dont la FEVG se situait dans la moyenne. L'opinion du Dr Stuart Connolly, Directeur

de la Division de cardiologie de l'université McMaster, de Hamilton, en Ontario et intervenant invité par la SEC sur l'étude PARAGON-HF allait dans ce sens.

### Les bienfaits observés chez les patients atteints d'ICFep dont la FEVG est faible sont convaincants

En substance, le Dr Connolly a qualifié de « convaincants » et de « plausibles sur le plan biologique » les bienfaits croissants observés chez les sujets du groupe sacubitril-valsartan dont la FEVG était faible. Il a ajouté que la protection relative conférée contre l'hospitalisation motivée par une IC lors de l'étude PARAGON-HF « cadrait avec l'effet observé dans les cas d'ICFep » pendant l'étude PARADIGM-HF.

L'étude PARAGON-HF a aussi établi un parallèle entre l'association sacubitril-valsartan et une certaine protection contre l'évolution de l'IC, à preuve une réduction de 50 % (RRI : 0,50) du paramètre d'évaluation composé de l'insuffisance rénale terminale, de l'insuffisance rénale ou d'une baisse d'au moins 50 % du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par rapport aux valeurs de référence (tableau 1). En outre, la probabilité d'améliorer leur classement fonctionnel d'après la classification de la NYHA (*New York Heart Association*) était 45 % plus élevée chez les sujets affectés au groupe sacubitril-valsartan (RRA : 1,45).

Chez les femmes affectées au groupe sacubitril-valsartan, le

risque associé au paramètre d'évaluation principal (nombre total d'hospitalisations motivées par une insuffisance cardiaque ou de décès d'origine CV) marquait une baisse relative de 27 % (RR : 0,73) par rapport à celles qui avaient reçu du valsartan seulement. Pour une étude dont l'objectif principal ne s'est pas concrétisé, ce résultat, à l'instar de ceux obtenus dans d'autres analyses de sous-groupes et de paramètres d'évaluation secondaires, est vu comme « exploratoire », mais le Dr Solomon a affirmé qu'il pourrait prendre une importance toute particulière pour la compréhension de l'ICFep. Les femmes sont surreprésentées dans ce groupe et, comparativement aux hommes, elles sont plus souvent victimes d'incidents, d'où la composition fort à propos de l'effectif de l'étude PARAGON-HF qui comptait 52 % de femmes.

### Un vide thérapeutique qu'il reste à combler : un traitement éprouvé de l'ICFep

Malgré les nombreuses études, l'ICFep est « une maladie pour laquelle il n'existe encore aucun traitement appuyé par des données probantes », ce qui laisse « un immense vide thérapeutique », d'ajouter le Dr Solomon. En optant pour un agent actif comme élément de comparaison plutôt que pour un placebo, les chercheurs de l'étude PARAGON-HF pourraient avoir compromis leurs chances d'être les premiers à établir un rapprochement entre un médicament et un gain statistiquement significatif dans cette population. Bien qu'aucun inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine ne soit indiqué dans le traitement de l'ICFep, l'activité des agents de cette classe à cet égard est connue, ce qui selon le Dr Solomon pourrait expliquer les différences plus faibles que prévu entre les groupes de sujets de l'étude PARAGON-HF.

### Ralentir l'évolution de la maladie dans les cas d'ICFep

Les gains observés chez les sujets de l'étude PARAGON-HF ayant une FEVG basse montrent bien que l'ICFep d'une partie au moins des patients est passée à un processus morbide évolutif pouvant répondre aux traitements efficaces contre l'ICFep. De nouveaux essais multicentriques sur l'emploi de l'association sacubitril-valsartan contre l'ICFep, aussi présentés lors du congrès de 2019 de la SEC, appuient l'hypothèse voulant que cette association puisse ralentir l'évolution de cette forme d'IC. Des études réalisées antérieurement avaient révélé que l'inhibition exercée par le sacubitril sur la néprilysine abaisse les taux de

NT-proBNP, mais ces données confirment que cette dernière est impliquée dans le remodelage nocif du cœur.

Bien que menés selon une méthodologie différente, les essais cliniques multicentriques EVALUATE-HF et PROVE-HF ont généré des données compatibles. Au cours de l'essai EVALUATE-HF réalisé à double insu, 464 patients atteints d'ICFER (FEVG :  $\leq 40\%$ ) ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir l'association sacubitril-valsartan ou de l'énalapril, puis ont été suivis pendant 12 semaines. Si la compliance de l'aorte, facteur déterminant du travail ventriculaire et du rendement cardiaque, a fait office de paramètre d'évaluation principal, d'autres changements liés à l'hémodynamie et évalués sur fond de variations cliniques ont aussi fourni une excellente occasion de suivre les effets exercés.

### Des effets positifs sur les mesures du remodelage du cœur

Au final, la différence enregistrée pour la rigidité aortique, qui a diminué chez les sujets affectés à l'association sacubitril-valsartan, mais a augmenté chez ceux traités par l'énalapril, n'a pas franchi le seuil de la signification statistique. Cela dit, cette association a été reliée à des baisses significatives de nombreuses mesures évoquant un remodelage du cœur, dont l'indice de volume auriculaire gauche (IVAG), ainsi que l'indice de volume télésystolique (IVTSVG) et l'indice de volume télédiastolique (IVTDVG) (figure 2). Tous ces changements étaient en corrélation avec une baisse du taux de NT-proBNP.

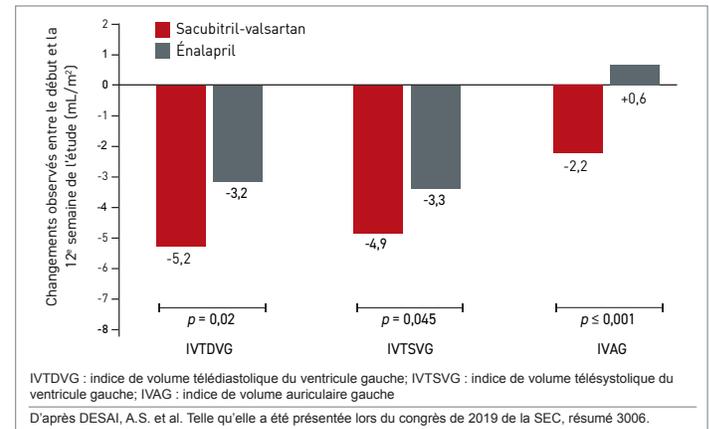
« Les sujets des deux groupes ont été exposés aux médicaments pendant 12 semaines seulement; une exposition plus longue aurait contrevenu aux normes déontologiques », a rapporté le Dr Akshay S. Desai, Directeur du programme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque du Brigham and Women's Hospital, de Boston. Malgré cela et comparativement à celles observées avec l'énalapril, les variations reliées à l'association sacubitril-valsartan cadraient avec un « effet favorable sur le remodelage du cœur ».

Le plus convaincant peut-être, c'est la corrélation entre les améliorations hémodynamiques notées à la 12<sup>e</sup> semaine et une diminution significativement plus marquée du taux de NT-proBNP chez les patients affectés à l'association sacubitril-valsartan que chez les témoins traités par l'énalapril (-37 % versus -5 %;  $p < 0,001$ ) d'une part et une atténuation plus importante des symptômes d'insuffisance cardiaque ( $p = 0,002$ ) mesurés à l'aide du questionnaire KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), d'autre part. Ont également été notées des baisses rapides et soutenues des biomarqueurs cardiaques témoignant de la pression et des lésions subies par la paroi du muscle cardiaque, similaires à celles rapportées pendant l'étude PARADIGM-HF.

### Corrélation entre la baisse des taux de NT-proBNP et la qualité de vie (QdV)

Bien qu'une FEVG maximale de 40 % ait été un critère d'admissibilité à cette étude, « les changements observés l'ont été au sein d'une population dont le remodelage cardiaque n'était pas avancé au départ », a précisé le Dr Desai. La corrélation entre la baisse des taux de NT-proBNP et les changements favorables notés au chapitre du remodelage

**FIGURE 2 | Paramètres d'évaluation secondaires de l'étude EVALUATE-HF : changements de l'architecture du cœur entre le début et la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude**



du cœur chez les patients traités par l'association sacubitril-valsartan confirme qu'il s'agit bien là d'un mode d'action de cette dernière. En outre, il s'est dit impressionné par la corrélation entre ces deux effets et les résultats au questionnaire KCCQ, qui avaient grimpé de 4,5 points de plus en moyenne à la 12<sup>e</sup> semaine chez les sujets traités par l'association sacubitril-valsartan que chez les témoins ayant reçu l'énalapril.

Les chercheurs de l'étude PROVE-HF, une autre étude réalisée selon une méthodologie différente, en sont arrivés à une conclusion semblable. Les études EVALUATE-HF (DESAI, A.S. *et al.*) et PROVE-HF (JANUZZI, J.L. *et al.*) ont été publiées dans *JAMA* (2019; diffusion en ligne le 2 septembre) en même temps qu'elles étaient présentées devant la SEC.

Menée en mode ouvert pendant 12 mois, l'étude PROVE-HF, à l'instar de l'étude EVALUATE-HF, visait à vérifier l'hypothèse voulant qu'il y ait une corrélation entre les réductions du taux de NT-proBNP observées chez des patients atteints d'ICFER traités par l'association sacubitril-valsartan et l'atténuation du remodelage cardiaque et qu'elle puisse expliquer les gains cliniques enregistrés lors de l'étude PARADIGM-HF. Comme cette étude portait sur un traitement éprouvé, la répartition aléatoire des sujets aurait été jugée contraire aux normes déontologiques pour une étude de cette durée.

### Des taux de NT-pro-BNP réduits de moitié

L'étude PROVE-HF comptait 794 sujets atteints d'ICFER. Après 12 mois de traitement par l'association sacubitril-valsartan, leurs concentrations de NT-proBNP avaient baissé de près de 50 %, passant de 816 pg/mL (médiane) au départ à 455 pg/mL ( $p < 0,001$ ). Comme ce fut le cas pendant l'étude EVALUATE-HF, cette baisse a été fortement corrélée à une variation favorable des paramètres témoignant de l'architecture du cœur, dont la FEVG, l'IVTDVG, l'IVTSVG et l'IVAG (Tableau 2).

« Cette corrélation entre la baisse du taux de NT-proBNP et des données témoignant d'un remodelage cardiaque inverse permet d'expliquer l'action de l'association sacubitril-valsartan chez les patients atteints d'ICFER », a affirmé le Dr James L. Januzzi, fils, Directeur du Programme de bourses Barry sur les maladies cardiovasculaires, de l'Hôpital général du Massachusetts, à Boston.

**TABLEAU 2 | Étude PROVE-HF : variation des mesures du remodelage cardiaque entre le début et le 12<sup>e</sup> mois suivant le début du traitement par l'association sacubitril-valsartan**

TOUS LES PATIENTS			
	Valeur de référence médiane (du 25 <sup>e</sup> au 75 <sup>e</sup> percentile)	Valeur médiane à 12 mois (du 25 <sup>e</sup> au 75 <sup>e</sup> percentile)	Variation moyenne (moindres carrés) des valeurs de référence à 12 mois (IC à 95 %)
FEVG, %	n = 757 28,2 (de 24,5 à 32,7)	n = 648 37,8 (de 32,3 à 45,2)	9,4 (de 8,8 à 9,9)
IVTDVG, mL/m <sup>2</sup>	n = 756 86,93 (de 76,17 à 100,43)	n = 648 74,15 (de 63,46 à 86,30)	-12,25 (de -12,92 à -11,58)
IVTSVG, mL/m <sup>2</sup>	n = 756 61,68 (de 51,95 à 75,00)	n = 648 45,46 (de 34,84 à 57,56)	-15,29 (de -16,03 à -14,55)
IVAG, mL/m <sup>2</sup>	n = 747 37,76 (de 31,63 à 46,09)	n = 639 29,31 (de 24,40 à 35,85)	-7,57 (de -7,98 à -7,15)

IVTDVG : indice de volume télédiastolique du ventricule gauche; IVTSVG : indice de volume télésystolique du ventricule gauche; IVAG : indice de volume auriculaire gauche  
D'après JANUZZI, J. et al. Telle qu'elle a été présentée lors du congrès de 2019 de la SEC, résumé 3007.

Entre autres caractéristiques, cette étude admettait des sujets qui auraient été écartés de l'étude PARADIGM-HF, notamment ceux atteints d'une IC *de novo* ou qui ne prenaient pas d'inhibiteur du système rénine-angiotensine avant de suivre le traitement par l'association sacubitril-valsartan. Or le Dr Januzzi est d'avis que les corrélations entre le taux de NT-proBNP et le remodelage cardiaque inverse relevées dans ces groupes de sujets s'approchaient de celles observées dans l'ensemble de l'effectif de l'étude.

### Hausse de 9 % de la FEVG à 12 mois

Pendant l'étude PROVE-HF, la FEVG a augmenté de 9,4 % en moyenne au cours des 12 mois de traitement par l'association sacubitril-valsartan dans l'ensemble de l'effectif. Bien que le Dr Januzzi ait mentionné que la réduction du taux de NT-proBNP se soit en bonne partie produite tôt, ce qui pourrait expliquer les meilleurs résultats obtenus pendant l'étude PIONEER-HF où le traitement par cette association était entrepris à l'hôpital, l'amélioration de l'architecture et de la

fonction cardiaques a été observée à 6 et à 12 mois. Même si au moment de leur recrutement les patients suivaient majoritairement un traitement conforme aux lignes directrices régissant la prise en charge de l'IC, il n'en demeure pas moins que l'amorce d'un traitement par l'association sacubitril-valsartan a été reliée à un remodelage cardiaque inverse.

Alors que les études EVALUATE-HF et PROVE-HF ont permis de collecter d'autres données probantes confirmant que le taux de NT-proBNP est bien plus qu'un biomarqueur, soit un élément moteur de l'ICFER pouvant être ciblé, l'étude PARAGON-HF a quant à elle généré des données qui semblent remettre en question ce qui définit le mieux l'ICFER et l'ICFep. Ces deux affections ne devraient plus être vues comme des entités cliniques distinctes. Il faudrait plutôt se les représenter comme un continuum physiopathologique. Or ce changement d'optique a d'importantes implications pour les interventions visant à prévenir leur aggravation.

### Conclusion

La réduction plus prononcée du nombre total d'hospitalisations motivées par une IC et de décès d'origine CV observée lors de l'étude PARAGON-HF chez les sujets traités par l'association sacubitril-valsartan plutôt que par le valsartan est restée à frôlé la signification statistique. Les données qui en ont été tirées pourraient toutefois remettre en question la définition de l'ICFep telle que nous la connaissons. Une analyse de sous-groupes a fait ressortir un gain important chez les patients ayant une FEVG ne dépassant pas 57 % et un gain croissant dans les cas de FEVG plus basse. Si comme le portent à croire les études EVALUATE-HF et PROVE-HF, la réduction des taux de NT-proBNP est importante pour inhiber le remodelage du cœur qui caractérise l'IC évolutive, les bienfaits de l'association sacubitril-valsartan obtenus dans les cas d'ICFER pourraient bien s'étendre à certains patients aux prises avec une ICFep dont la maladie a progressé. •

### Points à retenir :

- Lors de l'étude PARAGON-HF, pendant laquelle des patients atteints d'ICFep ont été affectés aléatoirement à l'association sacubitril-valsartan ou au valsartan administré seul, il s'en est fallu de peu que la réduction plus marquée du paramètre d'évaluation principal (nombre total d'hospitalisations et de décès d'origine CV) observée dans le groupe expérimental ne franchisse le seuil de la signification statistique ( $p = 0,059$ ).
- Une analyse de sous-groupes a fait ressortir un avantage important pour l'association sacubitril-valsartan chez les patients dont la FEVG ne dépassait pas 57 %, avantage qui était encore plus grand chez les patients ayant une FEVG plus faible, mais ne se situant pas en deçà de 45 %.
- Les autres bienfaits de l'association sacubitril-valsartan comprenaient une réduction de 50 % du risque d'un ensemble d'effets indésirables de nature rénale et une amélioration du classement selon la classification fonctionnelle de la NYHA.
- Les nouvelles données recueillies sur l'ICFER, qui établissent un lien entre la baisse du taux de NT-proBNP obtenue avec l'association sacubitril-valsartan et l'inhibition du remodelage du cœur, pourraient bien expliquer les gains enregistrés lors des études antérieures, notamment l'étude PARADIGM-HF.
- Ces données sur le mode d'action pourraient avoir de l'intérêt pour les patients aux prises avec une ICFep, dont la maladie a évolué au point où la hausse de leur taux de NT-proBNP laisse entrevoir un plus grand risque d'incidents.

## 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>