

Séances scientifiques de 2019 de l'American Heart Association (AHA)

Des études d'envergure sur l'insuffisance cardiaque remettent en question la définition de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

Philadelphie – Les sous-catégories d'insuffisance cardiaque (IC) sur lesquelles les traitements pharmacologiques sont basés sont réexaminées. Pour l'heure, les seuls traitements pharmacologiques recommandés dans les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (SCC) s'adressent aux patients atteints d'IC chronique dont la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ne dépasse pas 40 %, appelée insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). Les données groupées de deux études d'envergure portant sur l'IC remettent ce seuil en question en laissant entrevoir qu'à tout le moins certains patients dont la FEVG se situe entre 41 et 49 % (IC à fraction d'éjection modérément réduite [ICFEmr] d'après les lignes directrices de la SCC) et que même des patients dont la FEVG est d'au moins 50 % (IC à fraction d'éjection préservée [ICFep]), pourraient en bénéficier.

Une refonte des catégories d'IC est nécessaire

Le débat sur l'établissement des valeurs limites de FEVG qui servent à orienter le traitement de l'IC ne date pas d'hier, mais il s'est intensifié au terme d'une analyse programmée des données tirées de deux grandes études sur un inhibiteur de l'angiotensine allié à un inhibiteur de la néprilysine (ARNI). Des gains ont en effet été observés chez des patients dont la FEVG était inférieure ou supérieure à 40 %. La réponse objectivée à une FEVG plus élevée a fourni à plusieurs experts un argument supplémentaire en faveur d'une refonte des catégories d'IC et de leur utilisation pour orienter le traitement.

Il semblerait que l'ARNI à tout le moins exerce des bienfaits chez les patients dont la fraction d'éjection est plus élevée que celles qui sont actuellement fixées.

«Il semblerait que l'ARNI à tout le moins exerce des bienfaits chez les patients dont la fraction d'éjection est plus élevée que celles qui sont actuellement fixées», a affirmé le Dr Clyde Yancy, Chef du Département de cardiologie, à l'École de médecine Feinberg de l'Université Northwestern,

de Chicago, en Illinois. Selon lui, ce constat s'inscrit dans une interrogation plus large sur les meilleurs moyens d'intervenir tôt afin de prévenir l'IC ou de ralentir plus efficacement la détérioration de la pompe cardiaque une fois amorcée.

L'analyse programmée avant la levée de l'insu a porté sur les données groupées des essais PARADIGM-HF et PARAGON-HF auxquels ont participé 13 264 patients de 56 pays et dont le plan et les paramètres d'évaluation se ressemblaient beaucoup.

L'essai PARADIGM-HF, dont les résultats ont été publiés en 2014, a servi à comparer l'association sacubitril-valsartan (un

ARNI) à l'énalapril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) au vu de son paramètre d'évaluation principal, soit le temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou l'hospitalisation pour cause d'IC chez des patients atteints d'ICFER au moment du recrutement. La baisse du risque de 20 % de ce paramètre obtenue avec l'association sacubitril-valsartan par rapport à l'inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) ($p < 0,001$) a hissé cette dernière au rang de traitement type de l'ICFER de stades II à IV de la NYHA (*New York Heart Association*) dans les lignes directrices majeures, dont celles de la SCC.

Revoir les résultats de l'essai PARAGON-HF

L'essai PARAGON-HF mené plus récemment était réservé aux patients atteints d'ICFep (FEVG de 45 % ou plus par définition). Après répartition aléatoire, ils ont reçu l'association sacubitril-valsartan ou du valsartan en monothérapie. Les chercheurs ont noté une baisse du risque de 13 % du paramètre d'évaluation principal composé du nombre total

FIGURE 1 | Essais PARADIGM-HF et PARAGON-HF réunis : efficacité stratifiée en fonction de la FEVG pour le paramètre d'évaluation principal

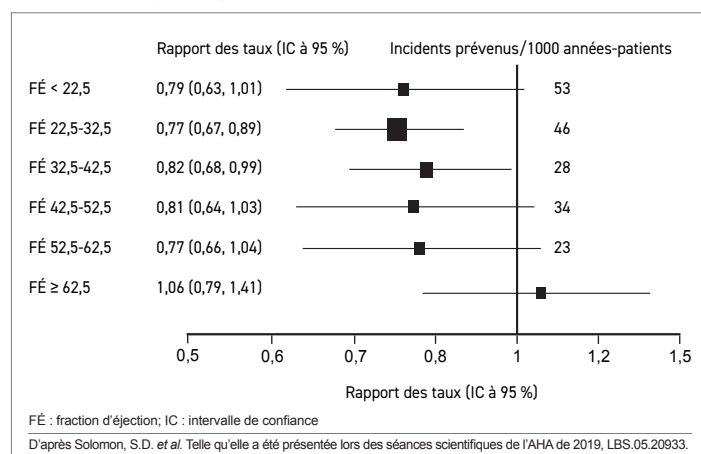
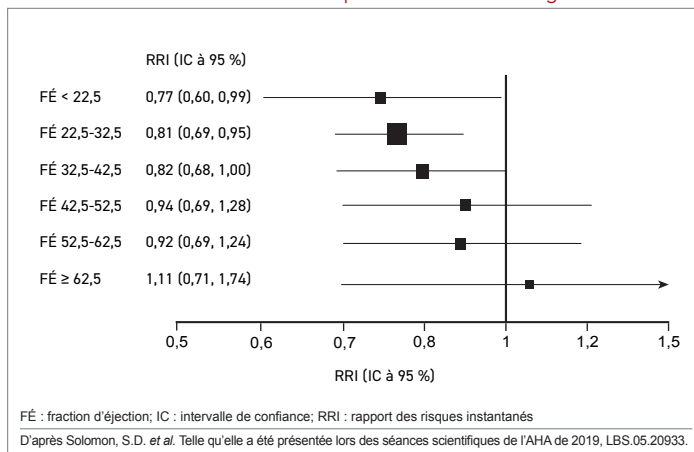


FIGURE 2 | Essais PARADIGM-HF et PARAGON-HF réunis : efficacité stratifiée en fonction de la FEVG pour les décès d'origine CV



d'hospitalisations pour cause d'IC ou de décès d'origine CV chez les sujets traités par l'ARNI comparativement à ceux ayant reçu l'inhibiteur du SRA, mais cette différence n'a que frôlé la signification statistique ($p = 0,059$). Selon une analyse de sous-groupes programmée, cette baisse était toutefois significative ($p = 0,03$) chez les sujets affichant une FEVG égale ou inférieure à la moyenne de 57 % lors de leur admission.

« Nous avons analysé les données de ces deux essais afin de mieux cerner l'efficacité de l'association sacubitril-valsartan dans tout le spectre des fractions d'éjection », a expliqué le Dr Scott D. Solomon, de l'Hôpital Brigham and Women's, de l'École de médecine de Harvard, à Boston, au Massachusetts. Présentées dans un résumé de dernière minute devant l'AHA, ces données confirmant l'efficacité de cette association chez les patients ayant une FEVG de 45 % ou plus ont suscité de longues discussions sur l'intérêt de l'ICFEmr en tant que catégorie pour guider le choix du traitement.

Après regroupement des données de ces deux essais, l'association sacubitril-valsartan a été reliée à une baisse

statistiquement significative de 16 % du paramètre d'évaluation principal, soit le décès d'origine CV ou une première hospitalisation motivée par l'IC, par rapport aux résultats groupés obtenus avec un inhibiteur du SRA.

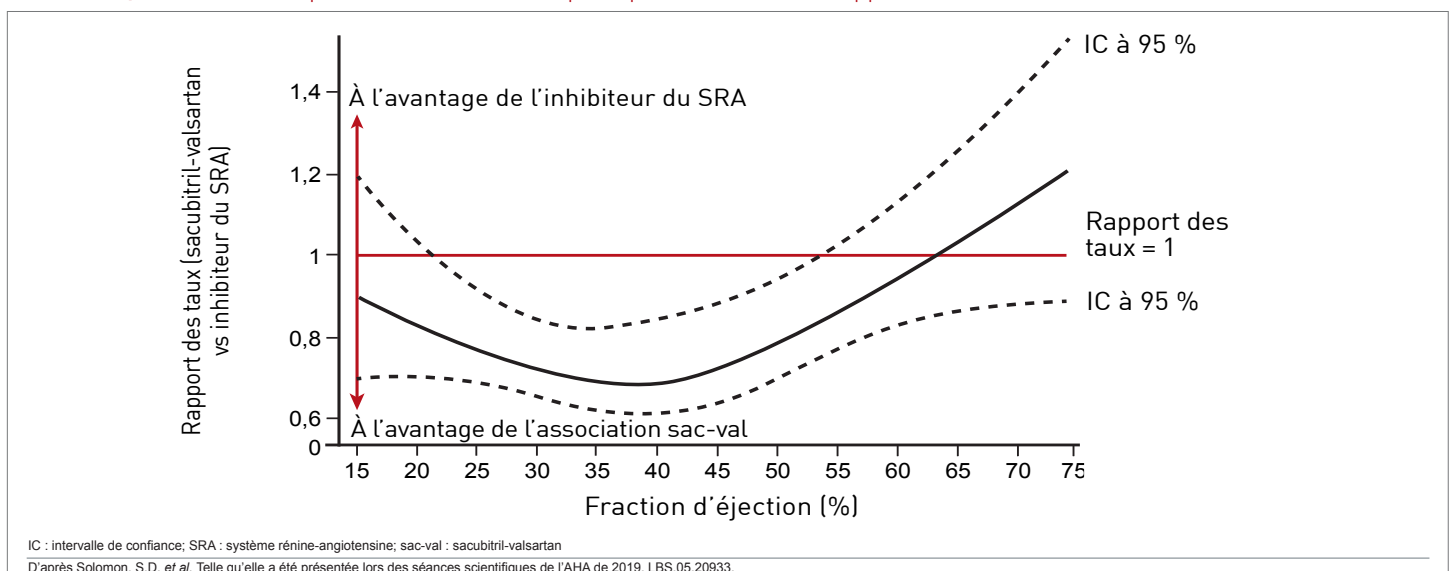
Le gain se produirait dans tout le spectre des valeurs de FEVG

À mi-chemin entre la baisse de 20 % rapportée dans l'essai PARADIGM-HF et celle de 13 % de l'essai PARAGON HF, l'avantage significatif de l'ARNI sur l'inhibiteur du SRA s'est répété pour les deux paramètres d'évaluation analysés séparément et pour la moindre hospitalisation pour cause d'IC, y compris les réhospitalisations. De plus, le risque de décès toutes causes confondues affichait une baisse relative de 12 %. Toutes ces réductions du risque étaient significatives sur le plan statistique (IC à 95 % : de 0,73 à 0,96).

Après répartition de la FEVG en cinq strates allant de moins de 22,5 % à 62,5 % et plus, il est ressorti de l'analyse des paramètres d'évaluation principaux, que le gain relatif obtenu avec l'ARNI ne se limitait pas uniquement aux patients atteints d'ICFEmr telle qu'elle est définie actuellement. Pour ce qui est du paramètre principal combiné, la protection conférée par l'ARNI par rapport à l'inhibiteur du SRA était étonnamment constante dans les quatre strates les plus basses (figure 1). Évaluée individuellement, c'est dans les trois strates les plus basses que la protection contre le décès d'origine CV était la plus forte, mais l'évocation d'un avantage potentiel n'est disparue que dans la strate la plus élevée (figure 2).

Évalué en tant que variable continue à partir des données groupées des essais PARADIGM-HF et PARAGON-HF, le gain obtenu avec l'ARNI se manifeste selon une courbe continue, peu importe le point pris en considération le long du spectre, sans la bifurcation entre l'ICFEmr et l'ICFEP à laquelle on s'attendrait. Exprimé en rapport des taux, le point où l'association sacubitril-valsartan n'offre plus une meilleure protection que le valsartan en monothérapie survient à une FEVG de 60 % environ (figure 3).

FIGURE 3 | Essais réunis : paramètre d'évaluation principal en fonction du rapport des taux des valeurs de FEVG en continu



Les femmes affichant une FEVG plus élevée ont bénéficié du traitement

Bien que l'association sacubitril-valsartan ait fait preuve d'une efficacité similaire chez les hommes et chez les femmes dont la FEVG se situait au plus bas du spectre des valeurs, chez les femmes, l'avantage relatif de cette association sur l'inhibiteur du SRA s'est aussi manifesté plus haut dans le spectre. Le Dr Solomon se l'explique mal, mais dit avoir noté des différences entre les deux sexes, notamment que l'IC apparaît relativement plus tard chez les femmes.

Comparativement à ceux de l'inhibiteur du SRA, les avantages de l'association sacubitril-valsartan semblent s'étendre aux patients atteints d'ICFEmr.

À la lumière de ces données, le Dr Solomon a affirmé : « Comparativement à ceux de l'inhibiteur du SRA, les avantages de l'association sacubitril-valsartan semblent s'étendre aux patients atteints d'ICFEmr, les femmes dont la fraction d'éjection est plus élevée en bénéficiant peut-être plus que les hommes ».

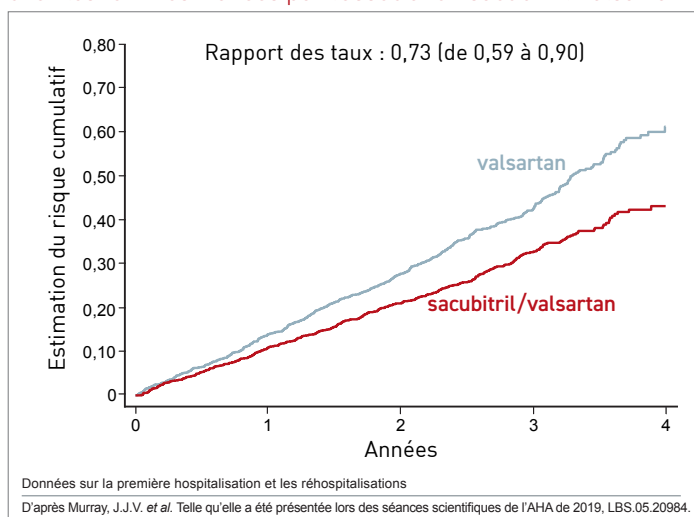
Une analyse distincte a servi à examiner les différences entre les sexes à partir des données de l'essai PARAGON-HF. Comme ce fut le cas avec les données groupées, elle a révélé que les femmes dont la FEVG de départ se situe dans un large éventail de valeurs pourraient particulièrement bénéficier du traitement.

L'IC chez la femme souffre d'un déficit thérapeutique

« Environ 25 % des patients atteints d'ICFEmr, mais plus de la moitié de ceux aux prises avec une ICFEp sont des femmes », a déclaré le Dr John J. V. McMurray, du Centre de recherche cardiovasculaire de la British Heart Foundation, de l'Université de Glasgow, au R.-U. Il croit que cette disparité a créé un déficit thérapeutique particulier chez les patientes atteintes d'IC.

Sur les 12 sous-groupes prévus au protocole de l'essai PARAGON-HF, seuls le sexe et la FEVG ont semble-t-il été

FIGURE 4 | Réduction de 27 % du paramètre d'évaluation principal chez les femmes traitées par l'association sacubitril-valsartan



des facteurs de prévision indépendants pour le paramètre d'évaluation principal. Dans cette analyse programmée, les résultats ont été évalués en fonction du sexe.

Dans l'ensemble, la réduction relative du risque de décès d'origine CV et des hospitalisations totales pour cause d'IC chez les femmes s'est chiffrée à 27 % avec l'association sacubitril-valsartan comparativement au valsartan utilisé seul, les intervalles de confiance à 95 % se situant sous la ligne correspondant à 1 (figure 4).

L'IC, différente selon les sexes

« Ces données laissent entrevoir la possibilité que les agents opposés à l'IC aient des effets différents chez les hommes et chez les femmes atteints d'ICFEmr », a précisé le Dr McMurray. La vérification des valeurs enregistrées pour la FEVG au sein de l'effectif atteint d'ICFEmr recruté dans l'essai PARAGON-HF a effectivement fait ressortir des courbes différentes.

Ces données laissent entrevoir la possibilité que les agents opposés à l'insuffisance cardiaque aient des effets différents chez les hommes et chez les femmes atteints d'ICFEmr.

« Chez les femmes, l'association sacubitril-valsartan semble plus avantageuse que le valsartan aux valeurs plus basses du spectre, puis les choses changent à 65 % environ, alors que chez les hommes cela se produit à une FEVG plus faible », a expliqué le Dr McMurray (figure 5).

L'effet du sexe reste nébuleux

Aux dires du Dr McMurray, certains arguments plaident en faveur et d'autres, en défaveur d'une différence entre les sexes pour ce qui est de la réponse au traitement. Un argument en faveur d'une telle différence veut que le remodelage cardiaque plus marqué observé chez les femmes à des valeurs de FEVG relativement élevées pourrait être plus réceptif à l'inhibition de la néprilysine. Quant aux arguments contre, le Dr McMurray affirme qu'il faudra creuser la question afin de mieux comprendre le mécanisme sous-jacent. Il a ajouté : « Une chose est claire : il faut poursuivre la recherche ».

D'autres experts invités à se prononcer au sujet de ces données ont aussi appelé à la prudence afin de ne pas conclure trop tôt que le sexe est un facteur important dans le choix d'un traitement. D'après la Dre Lynne W. Stevenson, de l'Hôpital Brigham and Women's, de l'École de médecine de Harvard, à Boston, au Massachusetts, les données transmises par le Dr McMurray pourraient avoir un lien avec des manifestations pathologiques plus fréquentes chez les patients atteints d'IC dont la FEVG est relativement bien préservée, y compris chez les femmes, mais pas uniquement chez elles.

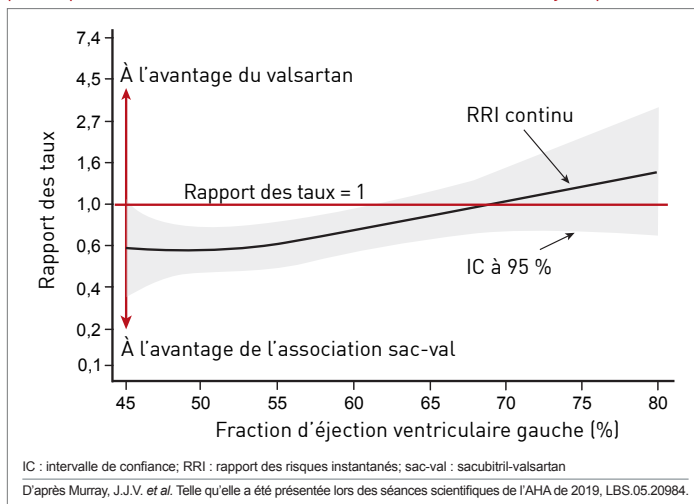
Les différences entre les sexes, source de débat

« Selon moi, le plus probable, c'est que le sexe féminin favorise ou amplifie des processus physiopathologiques

susceptibles de mieux réagir à des peptides influencés par l'inhibition de la néprilysine », a-t-elle ajouté.

La D^{re} Stevenson a joint sa voix à celle d'autres experts, dont les D^{rs} Yancy et Solomon, pour contester la stratégie actuelle voulant que le traitement de l'IC repose uniquement sur la présence d'une fraction d'éjection réduite ou préservée. Elle a convenu que les données groupées des essais PARADIGM-HF et PARAGON-HF montrent que l'association sacubitril-valsartan offre bel et bien une protection contre les manifestations liées à l'IC aux patients dont la FEVG est supérieure aux valeurs pour lesquelles elle est indiquée.

FIGURE 5 | Effet des traitements sur le paramètre d'évaluation principal chez les femmes dont la FEVG se chiffre jusqu'à 65 %



« Cette série de données nous envoie effectivement un signal clair d'un avantage pour les patients atteints d'ICFEp, mais il s'agit d'un signal complexe », a-t-elle précisé. Cela dit, elle a avancé que l'intention n'est pas d'inventer de nouveaux noms pour les divers degrés de gravité de l'IC en fonction de la FEVG, mais bien de collecter plus de données pour mieux distinguer les cibles thérapeutiques propres à chaque stade de la maladie.

Cette série de données nous envoie effectivement un signal clair d'un avantage pour les patients atteints d'ICFEp [traités par l'association sacubitril-valsartan], mais il s'agit d'un signal complexe.

Conclusion

Les données groupées des essais PARADIGM-HF et PARAGON-HF portent à croire que l'avantage relatif qu'a l'association sacubitril-valsartan sur le valsartan en monothérapie dans la prévention des manifestations liées à l'IC se produit sur un continuum de FEVG allant au-delà de celui qui définit l'ICFEr dans les lignes directrices. Un gain a été observé chez les patients des deux sexes atteints d'IC affichant une FEVG supérieure à 40 %, mais tant les données groupées que les résultats d'une sous-analyse programmée lors de l'essai PARAGON-HF indiquent que chez les femmes, ce gain pourrait se manifester à une FEVG encore plus élevée. Ces résultats remettent en question les lignes directrices actuelles sur l'IC assortie d'une fraction d'éjection préservée ou modérément diminuée. ●

Points à retenir :

- Les données groupées des essais PARADIGM-HF et PARAGON-HF ont révélé que l'association sacubitril-valsartan avait permis d'obtenir un gain significatif chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II (NYHA) par rapport au valsartan, et ce tout au long d'un spectre de FEVG, notamment aux valeurs définissant l'ICFEr et l'ICFEp.
- Aux FEVG plus élevées, l'avantage relatif de l'association sacubitril-valsartan sur le valsartan utilisé en monothérapie semble plus marqué chez les femmes que chez les hommes.
- Le mécanisme expliquant les différences de réponse à l'association sacubitril-valsartan entre les sexes chez les patients dont la FEVG se situe à des valeurs plus élevées est inconnu, mais pourrait avoir un lien avec des caractéristiques pathologiques plus répandues chez les femmes que chez les hommes.
- Les données groupées des essais PARADIGM-HF et PARAGON-HF sont venues alimenter le débat à propos de la nécessité de tenir compte de l'insuffisance cardiaque assortie d'une fraction d'éjection modérément réduite (ICFE_{mr}) afin de combler le vide entre les traitements établis contre l'ICFEr et ceux opposés à une maladie moins grave.

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 ^{MD}