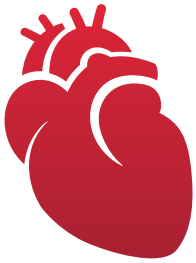
Le ChroniCoeur

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ QUÉBÉCOISE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE Vol.12 – No 2

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP)



Il me fait plaisir de vous proposer ce numéro du ChroniCoeur concernant l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP).

Comme vous le savez sans doute, on assiste actuellement à une augmentation importante de la prévalence de ce type d'insuffisance cardiaque dans nos cliniques. Ceci est entre autre relié à l'augmentation de l'obésité, de l'hypertension artérielle et du syndrome métabolique au sein de la population nord-américaine. Dans les articles qui suivent, vous retrouverez un résumé des plus récentes données concernant l'épidémiologie, la pathophysiologie, les facteurs de risque, l'imagerie, les biomarqueurs et les différents traitements étudiés en ICFEP. L'hypertension pulmonaire, souvent associée à cette pathologie, ainsi que l'amyloïdose cardiaque, une cause rare d'ICFEP mais qui est très importante à reconnaître, y seront aussi abordés.

En espérant que vous trouverez ce numéro intéressant et pertinent pour votre pratique !

Cordialement,

Marie-Claude Parent
M. D., M. Sc. FRCPC
Institut de Cardiologie de Montréal

MESSAGE DU PRÉSIDENT

Cher membre de la SQIC, bienvenue dans le nouveau ChroniCoeur !

Vous vous demandiez peut-être pourquoi notre premier numéro de 2017 était si long à paraître. En découvrant cette nouvelle version du ChroniCoeur, vous comprendrez rapidement les raisons de ce retard. Notre journal a fait l'objet d'une refonte complète. Au-delà d'une signature graphique renouvelée, vous y trouverez encore plus d'articles scientifiques de langue française sur l'insuffisance cardiaque. Notre rédactrice en chef et son équipe ont mis beaucoup d'énergie pour produire cette première parution. Je les remercie chaleureusement. N'hésitez pas à leur faire parvenir vos commentaires… et même à vous proposer comme futur auteur !

Le printemps arrive (enfin) et la SQIC réitère son action de **sensibilisation grand public à l'insuffisance cardiaque**. Comme l'année dernière, nous lancerons dans les prochaines semaines notre campagne d'information provinciale. Le comité de la relève de la SQIC qui regroupe tous les jeunes professionnels qui se passionnent pour l'insuffisance cardiaque participera activement à ces évènements. Avec votre équipe, pensez au meilleur moment en mai et aux activités d'information visant vos patients, leurs proches ou le grand public. Quel que soit la forme que l'activité prendra selon votre réalité locale, l'important est de se mobiliser pour faire connaître l'insuffisance cardiaque.

La SQIC travaille aussi sur un autre axe de développement d'importance pour 2017 : **la participation active de nos patients**. À l'initiative de la SQIC, en marge du dernier congrès de la Société canadienne de cardiologie à Montréal, ce sont réunis autour d'une même table des patients, des membres de la SQIC, de la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada et de la Société canadienne d'insuffisance cardiaque.

À l'issue de cette rencontre, il a été jugé primordial de continuer à travailler ensemble afin que l'insuffisance cardiaque soit mieux connue du public, à fournir à nos patients un soutien ayant pour but de mieux défendre leurs droits auprès des autorités politiques et administratives.

D'ailleurs, une organisation nationale dédiée à l'insuffisance cardiaque vient d'être créée par deux patients en Colombie-Britannique : Heartlife.ca. Le site est en anglais mais je me suis engagé à ce que la SQIC participe activement à sa traduction prochaine en français pour les patients du Québec. Si vous souhaitez vous impliquer dans ce dossier, faites-le nous savoir !

Notre réseau Vision C+ continue de grandir avec de nouvelles cliniques au Québec mais aussi bientôt au Nouveau-Brunswick. Cette expansion hors de la province démontre la qualité exceptionnelle de notre réseau qui fait la force de notre organisation.

Enfin, notre comité scientifique est déjà à pied d'œuvre pour organiser la 14e édition du symposium de la SQIC. Marquez la date à votre agenda ! **Notre prochain symposium se tiendra à Orford le 6 octobre 2017 !**

Sur ces bonnes nouvelles, je vous souhaite bonne lecture de ce nouveau ChroniCoeur.

François Tournoux
M.D., Président de la Société québécoise d'insuffisance cardiaque – Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Définition et épidémiologie

DE L'ICFEP

Nicolas Thibodeau-Jarry
M.D. FRCPC
Fellow, Harvard University

Afin de bien comprendre l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (ICFEP), il est primordial de bien définir cette entité. Ceci semble à priori plutôt simple, mais il est facile de se confondre entre les termes ICFEP, défaillance cardiaque diastolique et dysfonction diastolique. Pour commencer, comment définir l'insuffisance cardiaque ? Ce terme peut être défini comme une incapacité du cœur de fournir assez de sang pour fournir l'oxygène nécessaire aux tissus tout en gardant des pressions de remplissage normales. Les deux principaux mécanismes causant cette incapacité sont une dysfonction systolique et une dysfonction diastolique.

La défaillance cardiaque systolique, aussi appelée insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFER), est caractérisée par une anomalie de la fonction systolique avec dilatation des chambres cardiaques et remodelage excentrique. Par définition, cette entité nécessite une fraction d'éjection réduite. S'il est clair que les patients avec une fraction d'éjection (FE) en dessous de 35 % peuvent être inclus dans ce groupe, les patients avec une fraction d'éjection entre 35 % et 50 % ont parfois été considérés comme ayant une FE « normale » dans certaines études. Toutefois, il semble

Suite à la page suivante →

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde.

C'est pourquoi nous faisons de la recherche sur les traitements pour prendre en charge l'insuffisance cardiaque et pour prévenir l'infarctus du myocarde et les AVC. Quel patient cardiaque n'aimerait pas en profiter?

Pour apprendre comment nos innovations aident à changer des vies pour le meilleur, visitez le www.bayer.ca.

BAYER

de plus en plus clair que ces patients ont une évolution différente des patients avec un FE de plus de 50 %. Il est donc raisonnable de définir l'ICFER comme une insuffisance cardiaque avec une FE de moins de 50 %.

La défaillance cardiaque diastolique peut être définie comme de l'insuffisance cardiaque avec FE de plus de 50 %, un volume télédiastolique normal et une fonction diastolique anormale, souvent avec remodelage concentrique ou une hypertrophie. Bien que le terme défaillance cardiaque diastolique et le terme ICFEP soient parfois utilisés de façon interchangeable, il est important de réaliser que la dysfonction diastolique n'est pas la seule cause d'ICFEP. En effet, les patients avec problèmes valvulaires peuvent souffrir d'ICFEP sans avoir de dysfonction diastolique. Toutefois, l'ICFEP est quand même habituellement définie comme un syndrome comprenant des symptômes d'insuffisance cardiaque, une FE de plus de 50 % et une anomalie de la fonction diastolique. En pratique, tout patient souffrant de défaillance cardiaque avec FE de 50 % ou plus est placé dans le groupe ICFEP. Il est très important de comprendre que l'ICFER et l'ICFEP sont deux maladies différentes avec des causes et des traitements différents.

→ La dysfonction diastolique n'est pas la seule cause d'ICFEP. En effet, les patients avec problèmes valvulaires peuvent souffrir d'ICFEP sans avoir de dysfonction diastolique.

→ Il est très important de comprendre que l'ICFER et l'ICFEP sont deux maladies différentes avec des causes et des traitements différents.

Finalement, le terme dysfonction diastolique et défaillance cardiaque diastolique ne sont pas synonymes. En effet, la dysfonction diastolique indique une anomalie de la relaxation diastolique, du remplissage diastolique ou de la compliance du ventricule gauche, peu importe la FE ou les symptômes du patient. La dysfonction diastolique peut donc être vue dans les patients avec ICFER, dans les patients avec ICFEP et dans la population « normale » ne souffrant pas d'insuffisance cardiaque (ce qui peut être défini comme de la dysfonction diastolique isolée).

Comme il est possible de trouver de la dysfonction diastolique dans la population générale, il est également possible de trouver de la dysfonction systolique isolée (une FE moins de 50 % sans signe d'insuffisance cardiaque) dans la population générale.

Quelle est la prévalence de la dysfonction systolique isolée, de la dysfonction diastolique, de l'ICFEP et de l'ICFER ? Une revue systématique publiée en 2016 a répertorié toute les études adressant ces sujets pour les patients de 60 ans et plus. Selon cette étude, la prévalence médiane de dysfonction systolique isolée était de 5.5 %, la prévalence de dysfonction diastolique isolée était de 36.0 %, la prévalence de défaillance cardiaque de tout type était de 11.8 %, la prévalence d'ICFEP était de 4.9 % tandis que la prévalence d'ICFER était de 3.3 %.

Il semble donc que l'ICFEP soit plus commune que l'ICFER, ce qui rend les choses complexes. En effet, si plusieurs traitements pharmacologiques ou non ont été prouvés efficaces dans l'ICFER, peu d'options de traitements efficaces sont disponibles en ICFEP, comme il est présenté dans le reste de ce document.

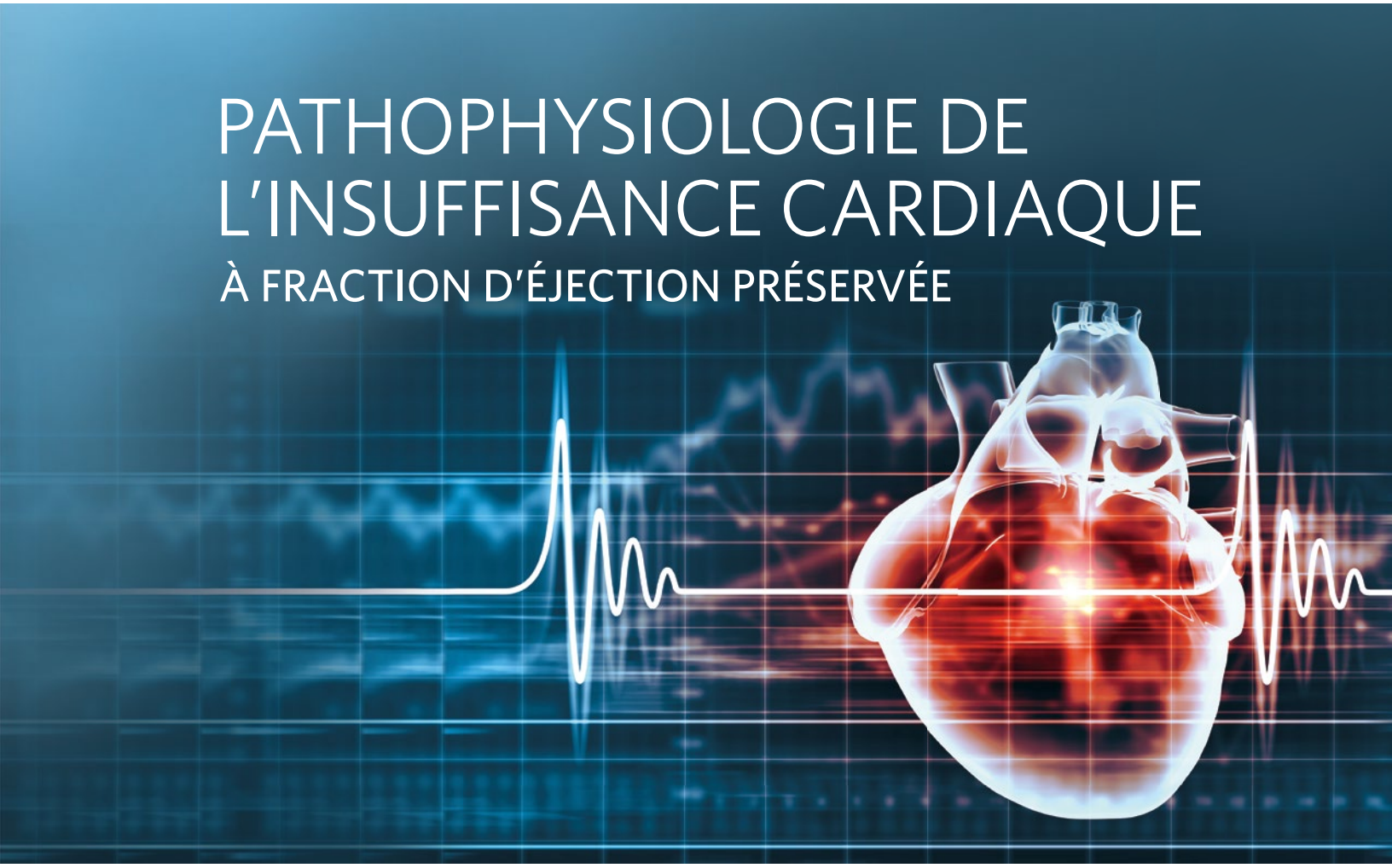
Références

1 van Riet, E.E., et al., Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail, 2016. 18(3) : p. 242-52.

2 Zile, M.R., et al., Pathophysiology of diastolic heart failure. UpToDate, 2014, accessed June 3, 2016.

PATHOPHYSIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE



Marie-Claude Parent
M.D., M.Sc. FRCPC

Environ la moitié des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP). De plus, près de 90 % des patients avec ICFEP sont âgés de plus de 60 ans au moment du diagnostic. Par conséquent, avec le vieillissement de la population, on prévoit une augmentation significative de la prévalence de cette condition. Beaucoup de travaux de recherche récents ont permis une meilleure compréhension de la pathophysiologie de l'ICFEP.

Particulièrement, il a été démontré que l'ICFEP n'est pas seulement reliée à la dysfonction diastolique mais plutôt une interaction complexe impliquant plusieurs facteurs tels que l'anomalie de la réserve diastolique et systolique, la dysfonction auriculaire, la réserve chronotropique inadéquate, la rigidité des ventricules et des vaisseaux, l'hypertension pulmonaire, la dysfonction endothéliale, le système nerveux autonome de même que des anomalies au niveau des muscles squelettiques. Plusieurs de ces phénomènes pathologiques ne sont pas apparents au repos, mais le deviennent lorsque le système cardiovasculaire est sollicité, démasquant ainsi une limitation de la réserve cardiovasculaire. Au cours des prochains paragraphes, les principaux changements physiopathologiques observés chez les patients avec ICFEP seront décrits succinctement.

Structure du ventricule gauche

La majorité des patients avec ICFEP n'ont pas d'hypertrophie ventriculaire gauche mais plutôt un remodelage concentrique (parois épaissies avec masse VG normale) ou parfois même, une géométrie du ventricule gauche (VG) d'apparence complètement normale à l'échocardiographie. Toutefois, au niveau structurel, les cardiomyocytes sont plus épais et le contenu en collagène du myocarde est beaucoup plus important. Cette rigidité augmentée au niveau du myocarde est également reliée à une anomalie au niveau de la titine, une protéine des cardiomyocytes qui contribue normalement à créer un effet ressort bidirectionnel lors de la contraction-relaxation du cœur.

Plus précisément, on retrouve un état pro-inflammatoire persistant chez les patients avec ICFEP, entraînant un stress oxydatif et une dysfonction endothéliale. L'inflammation de l'endothélium des microvaisseaux du myocarde, réduit la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) et la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et cause une diminution de l'activité de la protéine kinase G (PKG). Ce déficit de l'activité de la PKG, entraîne une hypophosphorylation de la titine et ainsi une augmentation de la rigidité passive des cardiomyocytes. Cette découverte amènera potentiellement le développement de nouveau agents thérapeutiques visant l'augmentation de NO.

→ Le volume télédiastolique du VG demeure préservé en ICFEP mais celui-ci est obtenu au prix d'un niveau de pression plus élevé dans les cavités gauches.

Dysfonction diastolique

La dysfonction diastolique est définie par l'incapacité du ventricule à se remplir avec un volume télédiastolique adéquat (pré-charge) et ce, à des pressions demeurant basses. La fonction diastolique implique un processus actif de relaxation du myocarde en diastole et est calculée par la constante de temps tau (soit la vitesse de relaxation et de diminution de pression intra VG pendant la relaxation isovolumétrique). Au repos, un cœur sain, complète sa relaxation en 3.5t, ce qui est plus court que le temps normal de la diastole. De plus, si la fréquence cardiaque augmente, le VG normal arrive à se relaxer encore plus rapidement. Cette capacité de relaxation du VG dépend de plusieurs composantes dont la création d'un effet de succion en diastole favorisé par le mouvement longitudinal de l'anneau mitral et la détorsion (*untwisting*) active du VG en proto-diastole. En ICFEP, la constante t est prolongée et de plus, le VG est incapable de s'adapter lors d'une élévation de la fréquence cardiaque. Ceci entraine donc des pressions de remplissage chroniquement plus élevées dans le VG et l'oreillette gauche. Fait intéressant, le volume télédiastolique du VG demeure préservé en ICFEP mais celui-ci est obtenu au prix d'un niveau de pression plus élevé dans les cavités gauches. L'élévation de pression dans l'oreillette gauche entraîne des symptômes de dyspnée mais aussi un remodelage de l'OG et de l'hypertension pulmonaire prédisposant au développement de fibrillation auriculaire (FA) et dysfonction ventriculaire droite.

La présence de dysfonction diastolique telle qu'évaluée en échocardiographie, est retrouvée seulement chez 2/3 des patients avec ICFEP. En effet, il arrive souvent que la dysfonction diastolique soit peu apparente au repos et qu'elle soit démasquée plutôt lors d'un stress comme l'exercice. C'est à ce moment que l'élévation des pressions de remplissage devient évidente, particulièrement dans les premiers stades de la maladie. De plus, les B-peptides natriurétiques (BNP) sont souvent normaux ou peu élevés ce qui amène souvent les cliniciens à conclure que les symptômes du patient ne sont pas reliés à l'ICFEP. Ceci s'explique par le fait que l'obésité, une comorbidité très fréquente en ICFEP, entraîne des niveaux plus bas de BNP et aussi parce que l'élévation des pressions de remplissage est parfois intermittente dans cette condition.

Dysfonction systolique et anomalie de la réserve contractile

La fraction d'éjection est une mesure souvent utilisée en clinique pour estimer la fonction systolique du VG mais il faut réaliser qu'il s'agit plutôt d'une mesure reflétant le couplage ventriculo-artériel. En effet, la fraction d'éjection peut être basse en présence d'une contractilité normale mais d'une post-charge élevée ou elle peut être normale, même quand la fonction contractile est altérée, si la post-charge est basse.

Malgré le fait que la FEVG soit relativement préservée en ICFEP, on retrouve quand même des anomalies subtiles au niveau de la fonction systolique du VG. Ces altérations minimes de la fonction systolique deviendront beaucoup plus apparentes en période de stress physiologique. En fait, l'augmentation attendue de la FEVG en période de stress est réduite de façon très importante en ICFEP et ceci, en raison de l'incapacité du cœur à réduire son volume télésystolique (réserve contractile inadéquate). Cette élévation relative du volume télésystolique amène une réduction de l'effet de succion protodiastolique et favorise l'élévation de la pression auriculaire gauche. Cela contribue à la réduction du débit cardiaque à l'effort chez les patients avec ICFEP qui ne peuvent pas s'adapter à une demande métabolique augmentée lors d'un effort physique.

Dysfonction de l'oreillette gauche et fibrillation auriculaire

L'oreillette gauche (OG) agit comme un conduit entre le ventricule gauche et la vasculature pulmonaire mais elle sert aussi à protéger les vaisseaux pulmonaires contre les changements de pression du VG. Normalement, environ 80 % du remplissage ventriculaire s'effectue en protodiastole et la contraction auriculaire contribue au reste. Au début de la maladie, les patients avec ICFEP dépendent beaucoup de la contraction auriculaire pour obtenir un remplissage diastolique adéquat. Toutefois, plus la maladie avance, plus l'OG se dilate ; et l'on observe alors une perte de la réserve contractile de l'OG, particulièrement en période de stress. Ceci devient apparent encore plus chez les patients développant de la FA qui est souvent mal tolérée chez cette population. Comparativement aux patients avec ICFEP en rythme sinusal, les patients avec ICFEP et FA ont une tolérance à l'effort beaucoup moindre, développent plus de dysfonction ventriculaire droite et ont un risque de mortalité plus élevé.

Suite à la page suivante →

SQIC
SOCIÉTÉ QUÉBÉCOISE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

14e Symposium SQIC
6 octobre 2017
Estrimont

→ Inscription au **www.sqic.org**

Dysfonction du ventricule droit (VD) et remodelage vasculaire pulmonaire

Le VD sera affecté directement lors d'une augmentation de sa post-charge. L'hypertension pulmonaire est fréquente chez les patients avec ICFEP, particulièrement à l'effort, et est associée à un mauvais pronostic. Au cathétérisme droit, l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires observées en ICFEP peut être tout aussi importante que celles observées avec l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. De plus, la MPOC et l'apnée du sommeil, deux comorbidités fréquentes avec l'ICFEP, contribuent aussi au développement de l'hypertension pulmonaire. On observe aussi une augmentation de la rigidité diastolique du VD chez les patients avec ICFEP ce qui contribue aussi à l'apparition d'une dysfonction droite. De plus, les anomalies subtiles de la contractilité du VG, particulièrement au niveau du septum, influencent directement la fonction ventriculaire droite en raison de l'interdépendance ventriculaire. Pour ces raisons, les patients avec ICFEP développent souvent une dysfonction ventriculaire droite significative avec congestion veineuse, œdème des membres inférieurs, ascite, et syndrome cardio-rénal.

→ **[…] Les patients avec ICFEP développent souvent une dysfonction ventriculaire droite significative avec congestion veineuse, œdème des membres inférieurs, ascite, et syndrome cardio-rénal.**

Rigidité vasculaire et vasodilatation inadéquate

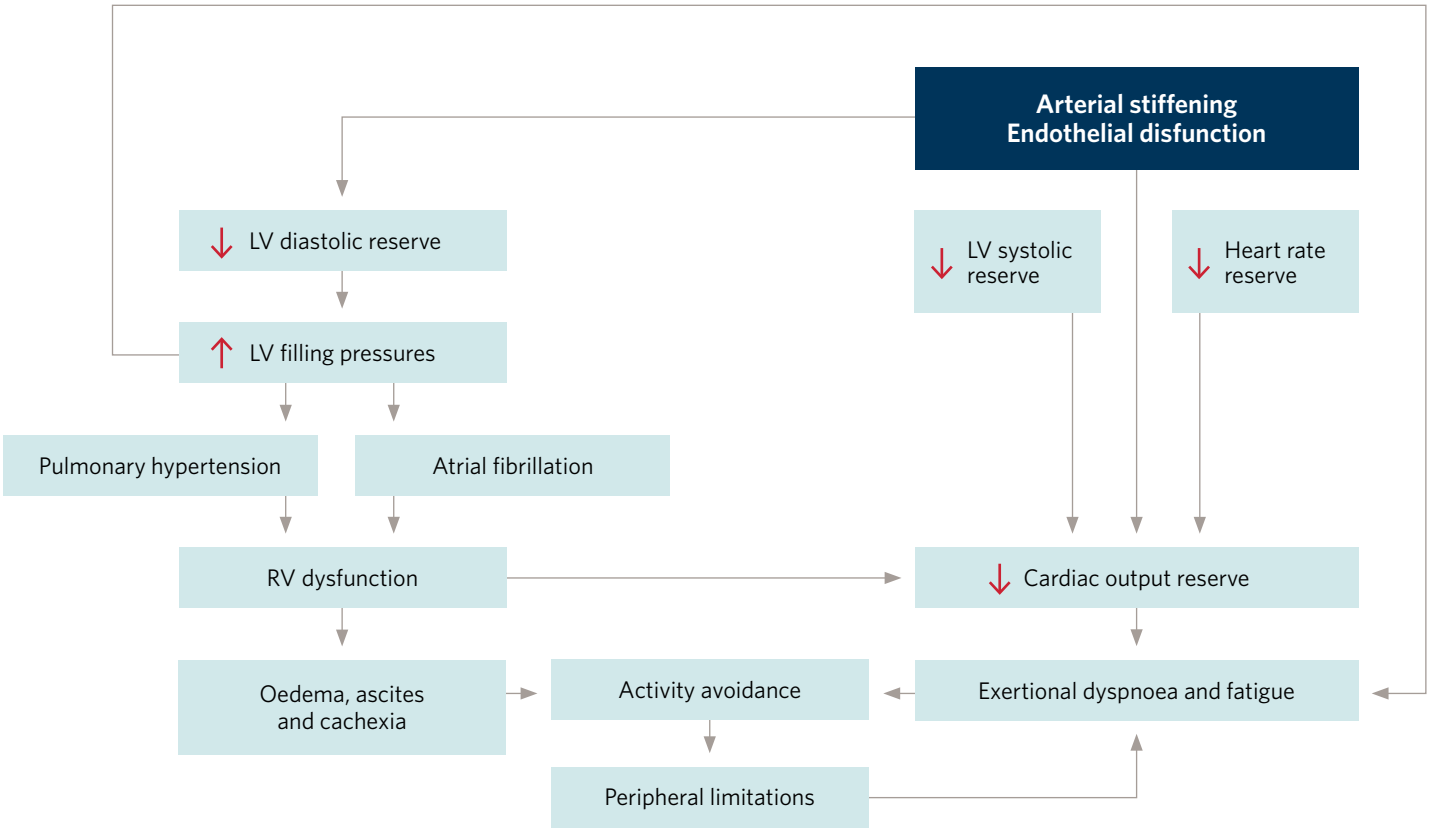
On observe aussi une rigidité artérielle augmentée chez les patients avec ICFEP. À l'effort, les résistances artérielles demeurent relativement plus élevées ce qui contribue encore plus à l'incapacité du VG à réduire son volume télésystolique. Le couplage ventriculo-artériel est donc sous-optimal chez ces patients et entraîne un débit cardiaque inadéquat à l'effort. La présence d'une dysfonction endothéliale avec limitation de la biodisponibilité du NO semble jouer un rôle central dans la pathophysiologie de ce phénomène.

Réserve chronotropique et système nerveux autonome

L'augmentation du débit cardiaque à l'effort est médiée par un retrait de l'activité du système parasympathique et une augmentation de l'activité du système sympathique. Ceci entraîne une augmentation du retour veineux et une vasodilatation périphérique résultant en une augmentation du volume d'éjection et de la fréquence cardiaque. Plusieurs études ont démontré la présence d'une incompétence chronotrope chez les patients avec ICFEP, se traduisant par une limitation dans l'augmentation de la fréquence cardiaque à l'effort engendrant ainsi un débit cardiaque inadéquat. De plus, la réduction normale de la fréquence cardiaque après l'effort est aussi altérée. Finalement, la dysfonction des barorécepteurs artériels chez les patients avec ICFEP pourrait aussi contribuer à l'intolérance aux changements volémiques.

Autres facteurs

On note une altération dans la composition des muscles squelettiques des extrémités chez les patients avec ICFEP. Des biopsies musculaires ont démontré un contenu plus important en graisse et une réduction de certaines fibres musculaires et de la densité capillaire chez les patients avec ICFEP comparativement à un groupe contrôle. L'anémie, souvent présente chez ce groupe de patients, altère aussi le transport en oxygène et exacerbe le débalancement entre l'offre et la demande au niveau de la microcirculation des muscles squelettiques lors d'un effort physique. Tous ces facteurs contribuent aussi à la diminution de la capacité à l'effort observée chez les patients avec ICFEP.



The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction
Barry A. Borlaug Nature Reviews Cardiology 11, 507–515 (2014). [Avec permission]

Conclusion

En conclusion, l'ICFEP est une pathologie complexe dont l'apparition des symptômes découle de multiples anomalies au niveau du système cardio-vasculaire mais aussi du système nerveux autonome et des muscles. L'obésité, l'hypertension le diabète, la maladie pulmonaire obstructive chronique et l'insuffisance rénale jouent un rôle très important dans l'apparition de l'ICFEP. Ces comorbidités seraient en fait responsables de l'apparition de l'état pro-inflammatoire systémique persistant et du stress oxydatif engendrant une dysfonction endothéliale et une réduction de la biodisponibilité du NO. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'ICFEP est un pas dans la bonne direction pour espérer trouver un traitement adapté et efficace pour cette condition.

Références

1 Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2014 Sep;11(9):507-15.

2 Reddy YN, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Curr Probl Cardiol. 2016 Apr;41(4):145-88.

3 Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 23;62(4):263-71.

4 van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? Neth Heart J. 2016 Apr;24(4):227-36.

FACTEURS DE RISQUE ET COMORBIDITÉS : PHENOMAPPING

Véronique Cyr
M.D., FRCPC
CHUM

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée demeure une pathologie avec son aura de mystères et d'incompréhensions. Elle a cependant très vite dévoilé que les facteurs de risque qui lui sont associés sont multiples et souvent interreliés.

Ces derniers ont un rôle majeur à jouer autant dans son développement que dans le devenir clinique des individus atteints de cette entité clinique. Cependant, de multiples combinaisons de facteurs de risque peuvent survenir et ces dernières, combinées à des facteurs génétiques et environnementaux, peuvent engendrer différents tableaux cliniques complexes[1]. Le *phenomapping* parviendra-t-il à mieux caractériser ce syndrome clinique hétérogène et à ouvrir la voie à de nouvelles options thérapeutiques ?

Concernant les facteurs de risque associés à l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, une histoire d'hypertension artérielle est celui qui est le plus communément associé à cette condition et est présent chez la majorité des patients. Elle se veut, entre autre, un puissant stimulus pour le remodelage cardiaque[2]. Par ailleurs, les individus porteurs de ce diagnostic sont généralement âgés de plus de 65 ans et sont majoritairement des femmes (50 % à 70 %)[2]. Le diabète, retrouvé chez 30 à 50 % des patients, contribue à l'hypertrophie des myocytes cardiaques, à l'augmentation de la matrice extracellulaire ainsi qu'à la microangiopathie intramyocardique[2]. Pour sa part, la prévalence rapportée de maladie coronarienne dans la littérature varie considérablement chez cette population de patients. Sa détection est d'une importance capitale puisqu'elle a un impact négatif à la fois sur la fonction ventriculaire au long cours ainsi que sur la mortalité[3]. Par ailleurs, l'obésité et l'insuffisance rénale figurent également parmi les facteurs de risque souvent rapportés. Ils s'avèrent, entre autre, une source de nombreux médiateurs liés à l'inflammation chronique[2]. Parmi les comorbidités pouvant être retrouvées chez ces patients, nous pouvons citer la fibrillation auriculaire, le syndrome d'apnée/hypopnée du sommeil, la maladie pulmonaire obstructive chronique, la dépression, ainsi que l'anémie[4].

La multitude des facteurs de risque et des facteurs pathophysiologiques associés à l'insuffisance cardiaque en font un syndrome clinique hétérogène. Contrairement à l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée pour laquelle des études randomisées ont démontré des bénéfices cliniques majeurs autant en terme pharmacologique que d'appareillage, les études cliniques impliquant des patients avec une fraction d'éjection préservée se sont avérées décevantes. L'hétérogénéité phénotypique plus marquée dans ce groupe pourrait être responsable de la non-réponse à plusieurs tentatives thérapeutiques. Dans cette perspective, certaines études ont potentiellement inclus des patients avec des pathophysiologies sous-jacentes différentes, ce qui a pu engendrer des réponses thérapeutiques hétérogènes[1]. Plusieurs façons de classifier l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ont été proposées et l'une de celles-là est basée sur la phénomique[1]. À partir des données caractéristiques des patients, d'une multitude de biomarqueurs et d'informations tirées à partir de différentes modalités d'imagerie, un algorithme d'apprentissage statistique traité par ordinateur permet de combiner une multitude d'informations pour détecter des groupes cliniques qui se comportent différemment[5].

→ La multitude des facteurs de risque et des facteurs pathophysiologiques associés à l'insuffisance cardiaque en font un syndrome clinique hétérogène.

Un groupe de l'Université de Northwestern[5] a publié en 2015 une étude observationnelle utilisant le concept de *phenomapping* en insuffisance cardiaque afin d'élaborer une nouvelle classification de l'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée. Les caractéristiques de trois cent quatre-vingt-dix-sept (397) patients ainsi que leurs données de laboratoire, leurs paramètres électrocardiographiques et échocardiographiques furent incorporés dans des algorithmes d'apprentissage statistique afin de tenter de regrouper les patients avec des caractéristiques pathophysiologiques similaires et de pouvoir éventuellement les étudier de façon rétrospective et prospective dans des études cliniques. Trois groupes furent ainsi formés. Le phénogroupe 1 regroupait des participants plus jeunes avec une dysfonction diastolique modérée et les plus basses valeurs de BNP. Le phénogroupe 2 présentait la plus haute prévalence d'obésité, de diabète, d'apnée du sommeil et les plus mauvais indices de relaxation à l'échographie cardiaque. Pour sa part, le phénogroupe 3 incluait les patients les plus âgés, avec le plus faible taux de filtration glomérulaire, les plus hautes valeurs de BNP, le remodelage myocardique et électrocardiographique le plus significatif ainsi que le plus haut taux d'hypertension pulmonaire et de dysfonction ventriculaire droite. La relation entre les différents phénogroupes et leur devenir clinique respectif fut étudié. Les profils de risque étaient au plus bas pour le groupe 1 et au plus élevé pour le groupe 3. Afin de valider ces résultats, cent sept (107) patients furent inclus de façon prospective. Cette cohorte de validation a confirmé ces résultats.

Cette étude a ainsi ouvert la porte à une nouvelle façon d'aborder l'hétérogénéité des patients avec une insuffisance cardiaque avec fonction ventriculaire préservée. À travers ce groupe hétérogène, l'identification de sous-groupes permet de mettre en lumière des profils de risque différents avec des trajectoires cliniques qui leur sont propres. Afin de valider cette nouvelle classification, des études à plus grande échelle devront être élaborées en incluant plusieurs centres.

Le *phenomapping* se veut un vent de fraîcheur dans l'univers de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée. La possibilité de classifier et de catégoriser de façon optimisée cette population de patients pourrait mener à l'étude et au développement de thérapies ciblées. Le *phenomapping* sera-t-il à la hauteur de l'immense défi à relever qui est de mieux cerner les ramifications de cette pathologie ? Les prochaines études cliniques sauront sûrement nous le dire.

Références

1 Shah SJ, et al. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin. 2014 July ; 10(3) :407-418.

2 Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease : A textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition.

3 Hwang SJ et al. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014 Jul ; 63 :2817-2827.

4 Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure : A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013.

5 Shah SJ, et al. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2015 ; 131 :269-279

Outils diagnostics et rôle de l'imagerie

dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) est un syndrome clinique caractérisé par la présence des trois critères suivants :

1

Signes et/ou symptômes d'insuffisance cardiaque

2

Fonction systolique du VG préservée (i.e. FEVG > 50 % et volume télédiastolique VG indexé < 97 ml/m^2)

3

Mise en évidence d'une dysfonction diastolique du ventricule gauche

Marie-Claude Parent
M.D., M. Sc. FRCPC

Les signes et symptômes de l'ICFEP sont similaires à ceux des patients avec ICFER : la dyspnée à l'effort ou l'intolérance à l'exercice, l'orthopnée, la dyspnée nocturne paroxystique, la surcharge pulmonaire, la congestion veineuse avec élévation des jugulaires et l'œdème périphérique. Le diagnostic d'ICFEP est souvent plus difficile à poser car la dyspnée souvent rapportée par les patients peut être reliée à plusieurs autres facteurs : valvulopathie, maladie coronarienne, péricardite constrictive, obésité, déconditionnement, maladie pulmonaire obstructive chronique, embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire, anémie, désordre neuromusculaire, dysthyroïdies etc.

L'échocardiographie se situe au premier plan pour l'évaluation de la FEVG et de la présence d'une dysfonction diastolique. Les nouvelles recommandations pour l'évaluation de la fonction diastolique en écho sont centrées autour de l'évaluation des variables suivantes : le ratio E/A, la vélocité annulaire e' (e' septal < 7 cm/sec ou e' latéral < 10 cm/sec), le ratio E/e' moyen > 14, la vélocité maximale du jet d'IT > 2.8 m/sec et le volume maximal de l'OG > 34 ml/m^2. La présence de ces éléments milite en faveur d'une dysfonction diastolique, tout comme la présence d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de remodelage concentrique du VG. L'échocardiographie à l'effort (avec ergocycle ou tapis roulant) peut aussi jouer un rôle dans le diagnostic d'ICFEP. Les principaux paramètres étudiés sont le ratio E/e' et le pic de vélocité du jet d'insuffisance tricuspidienne pendant ou juste après l'effort. Le strain est aussi abaissé en présence d'ICFEP et cette mesure pourrait aussi donner un indice supplémentaire sur la présence d'une anomalie myocardique sous-jacente en plus d'être relié au pronostic.

La présence d'une élévation des BNP (ou NT pro-BNP) corrèle bien en général avec l'élévation des pressions de remplissage et peut constituer un outil facile à utiliser pour aider à poser le diagnostic. Toutefois, la présence d'un BNP normal n'exclut pas la présence d'une ICFEP car plusieurs patients démontrent des symptômes à l'effort seulement, et donc une élévation des pressions de remplissage intermittente. De plus, le BNP peut aussi rester normal en présence d'une élévation seulement légère des pressions intracardiaques. Plusieurs facteurs influencent aussi directement le niveau de BNP de base dont la fibrillation auriculaire, la tachycardie et l'insuffisance rénale. Finalement, il est intéressant de noter que l'obésité est associée à des niveaux chroniquement plus bas de BNP. Cet outil est donc imparfait et possède une faible spécificité. Il faut donc favoriser une combinaison des niveaux de BNP avec d'autres mesures de dysfonction diastolique.

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) cardiaque est un autre outil disponible permettant d'effectuer une caractérisation tissulaire du myocarde et d'évaluer la fibrose. Particulièrement, le développement du T1 mapping, permet d'évaluer la présence de fibrose interstitielle diffuse dans le ventricule gauche. Toutefois, la corrélation entre le degré de fibrose et la présence d'une dysfonction diastolique n'est pas bien établie, et actuellement, l'utilité de l'IRM dans le diagnostic de l'ICFEP demeure controversée. L'IRM pourrait toutefois jouer un rôle dans la stratification du risque et l'évaluation du pronostic des patients avec ICFEP en permettant d'évaluer la fonction du ventricule droit de façon beaucoup plus précise qu'avec l'échocardiographie.

→ Le diagnostic d'ICFEP est souvent difficile à poser et repose principalement sur l'intégration de plusieurs variables cliniques, biochimiques et d'imagerie. Le diagnostic est encore plus difficile au début de la maladie, lorsque l'élévation des pressions de remplissage ne survient qu'à l'effort.

Finalement, l'utilisation du cathétérisme droit-gauche demeure le *gold standard* pour effectuer le diagnostic de d'ICFEP. Il s'agit du seul test permettant de mesurer directement les pressions de remplissage intracardiaques. L'élévation des pressions au repos ou à l'exercice (i.e. PCWP ≥ 15 mm Hg au repos ou ≥ 25 mm Hg à l'effort) permet de faire le diagnostic d'ICFEP. L'administration d'un bolus de salin peut aider à démasquer la présence d'une réponse hémodynamique anormale chez les patients avec pressions de remplissage normales au repos, mais cette manœuvre serait moins sensible que l'exercice physique effectué sur la table d'hémodynamie, le plus souvent, à l'aide d'un vélo stationnaire. Cet examen demeure toutefois invasif et n'est pas effectué de façon fréquente.

En conclusion, le diagnostic d'ICFEP est souvent difficile à poser et repose principalement sur l'intégration de plusieurs variables cliniques, biochimiques et d'imagerie. Le diagnostic est encore plus difficile au début de la maladie, lorsque l'élévation des pressions de remplissage ne survient qu'à l'effort. Il faut donc rester vigilant et ne pas écarter cette possibilité trop rapidement en présence d'un patient avec symptômes de dyspnée ou d'intolérance à l'effort.

Références

1 Flachskampf FA, Biering-Sørensen T, Solomon SD, Duvernoy O, Bjerner T, Smiseth OA. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Sep;8(9):1071-93.

2 Huis In 't Veld AE, de Man FS, van Rossum AC, Handoko ML. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing. Neth Heart J. 2016 Apr;24(4):244-51.

3 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016 Apr;29(4):277-314.

4 Reddy YN, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Curr Probl Cardiol. 2016 Apr;41(4):145-88.

5 van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? Neth Heart J. 2016 Apr;24(4):227-36.

Hypertension pulmonaire et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Sophie Chalifour
Infirmière praticienne spécialisée en cardiologie
Hôpital Général Juif

L'hypertension pulmonaire (HTP) secondaire à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) est de plus en plus reconnue, avec une prévalence de 50 à 80 %. Associée à une affection du cœur gauche, elle est la conséquence d'une augmentation soutenue de la pression auriculaire gauche, conduisant à des changements pathologiques caractéristiques des artères pulmonaires. Ceci résulte en une augmentation anormale du gradient de pression trans-pulmonaire.

Selon la dernière classification établit par l'Organisation Mondiale de la Santé, l'HTP secondaire à une affection du cœur gauche (hypertension pulmonaire post-capillaire ou du groupe 2) se divise en 4 grandes catégories. Celle-ci peut être causée par : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER), l'ICFEP (la plus commune), une maladie valvulaire gauche, ou une cardiomyopathie congénitale (obstruction de la chambre de chasse ou d'entrée du ventricule gauche et cardiomyopathies autres que celles causant un *shunt* gauche-droit).

Indépendamment de la pathologie sous-jacente, sa présence est associée à un mauvais pronostic.

Définition de l'HTP reliée à l'ICFEP

PAP moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg, pression capillaire pulmonaire bloquée (PCPB ou *wedge*) >15 mmHg, signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, fraction d'éjection >50 %, et absence de maladie valvulaire gauche significative.

Facteurs prédisposants

L'âge et l'augmentation de la rigidité artérielle conduisent à une diminution de la compliance vasculaire, augmentant la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque. La rigidité artérielle serait plus prononcée chez les femmes, et celles-ci pourraient être plus susceptibles de développer de l'HTP. Parmi les autres facteurs prédisposant, notons l'obésité, les arythmies auriculaires (telle que la fibrillation auriculaire), et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Les patients atteints d'ICFEP pourraient également développer une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) superposée, fondée sur des facteurs indépendants tels que l'embolie pulmonaire chronique et les maladies du tissu conjonctif. Finalement, les facteurs génétiques et les stress environnementaux (air, pollution) pourraient aussi jouer un rôle dans la pathogénèse de l'HTP-ICFEP.

Pronostic

La présence d'HTP et de dysfonction ventriculaire droite sont associées à un risque de mortalité accru lors d'HTP-ICFEP. De plus, chaque augmentation de 10 mm Hg de la PAP systolique (PAPs), visualisée lors de l'échocardiographie amène 1.2 fois plus de risque de décès indépendamment de l'âge. Les évaluations clinique, échocardiographique et hémodynamique sont donc importantes pour faire le point sur la gravité de la maladie.

→ **Les évaluations clinique, échocardiographique et hémodynamique sont donc importantes pour faire le point sur la gravité de la maladie.**

→ **[…] Il n'existe malheureusement pas de traitements spécifiques ayant été démontrés efficaces pour diminuer de façon convaincante la mortalité ou réduire les hospitalisations.**

A cet effet, un groupe de 339 patients avec HTP du groupe 2, dont 90 % avaient de l'ICFEP, a été étudié afin de mettre en place un score du risque de mortalité associé à l'HTP-ICFEP (Agarwal et al. 2012). Les éléments prédicteurs significatifs notés étaient : la classe fonctionnelle 4, la pression artérielle diastolique <54 mm Hg, la saturation artérielle pulmonaire <55 %, la présence de maladie pulmonaire interstitielle, l'hypotension artérielle <100/70 mm Hg, l'hypertrophie du ventricule droit, la capacité de diffusion du monoxyde de carbone < 35 % et un niveau de créatinine sérique ≥ 1.4 mg/dl (123 × mol/l). La survie globale à 2 ans étant de 87.5 % ± 2.3 %, 66.4 % ± 4.9 %, et 24.4 % ± 6.7 % en fonction du score obtenu soit de 0 à 2, 3 à 4, et 5+, respectivement.

Traitements

À l'heure actuelle, la gestion de l'HTP-ICFEP consiste principalement à traiter l'ICFEP. Bien que les lignes directrices soutiennent l'utilisation de diurétiques et le contrôle de la pression artérielle, il n'existe malheureusement pas de traitements spécifiques ayant été démontrés efficaces pour diminuer de façon convaincante la mortalité ou réduire les hospitalisations.

Suite à la page suivante →

Essais cliniques

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)

Un essai clinique multicentrique à double aveugle a montré que le Sildenafil était bénéfique lors d'HTP-ICFEP (Guazzi et al, 2011). Cet essai a étudié 44 patients divisés en deux groupes, l'un recevant une dose de Sildenafil de 50 mg trois fois par jour durant 12 mois, l'autre groupe recevant une dose placebo. À 6 mois, une amélioration significative de la fonction ventriculaire droite a été notée, comparativement au groupe placebo. Une diminution significative de la PAP moyenne et des résistances vasculaires pulmonaires, du *wedge*, et de la pression auriculaire droite a aussi été observée. Ces effets bénéfiques ont persisté à 12 mois. Ceci laisse suggérer que le Sildenafil pourrait être utile chez les patients avec HTP-ICFEP. Cette étude avec un très petit nombre de patients n'a toutefois pas évalué la capacité à l'exercice (VO2 Max), ni l'impact sur les hospitalisations et la mortalité.

RELAX, un autre essai clinique à double aveugle, s'est concentré sur le statut clinique et la capacité à l'exercice. Randomisant 216 patients, certains ont reçu une dose placebo, les autres, une dose de Sildenafil de 20 mg trois fois par jour pendant 12 semaines, suivi de 60 mg trois fois par jour, pendant 12 semaines supplémentaires. A 24 semaines, aucun bénéfice ne fut observé. Il faut souligner que la PAP systolique médiane des patients dans RELAX était de 41 mm Hg et mesurée avec l'échocardiographie (vs 53 mm Hg dans l'étude de Guazzi et al.). De plus, la durée du suivi des patients était beaucoup plus courte dans l'étude RELAX. Ceci pourrait expliquer en partie la différence des résultats obtenus.

Un autre essai (NCT01726049) dirigé par le centre médical de l'Université de Groningen aux Pays-Bas, a été mené chez un groupe de 52 patients. Celui-ci avait pour objectif de déterminer si un traitement de 12 semaines avec Sildenafil permettrait une réduction de la PAPm, sans diminuer le débit cardiaque, en plus d'améliorer la capacité à l'exercice. Malheureusement, les résultats se sont avérés négatifs (Hoendermis & al. 2015).

Les stimulateurs solubles de la guanylate cyclase

DILATE-1 est un essai clinique à double aveugle de 39 patients, qui a évalué le Riociguat lors d'HTP-ICFEP. Des doses de 0.5 mg, 1 mg et 2 mg ont été comparées à l'administration d'une dose placebo, pour en déterminer les effets à court terme, par évaluation hémodynamique invasive, six heures après son administration. Cette étude n'a pas démontré de différence de la PAPm entre le groupe recevant le Riociguat 2 mg, comparativement au groupe placebo.

SOCRATES-Preserved, un autre essai à double aveugle, étudie le Vericiguat (BAY1021189) pour une durée de 12 semaines, chez des patients présentant des signes d'aggravation d'ICFEP, afin d'évaluer les effets, la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de ce médicament. La phase II est présentement en cours (Pieske et al, 2014).

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Dans un essai contrôlé (NCT00303498) par groupe placebo de 192 patients, 24 semaines de Sitaxsentan ont démontré une amélioration du temps d'exercice lors du tapis roulant, comparativement à la dose placebo, de 90 secondes contre 30 secondes (Zile et al, 2014).

L'efficacité du Bosentan avec l'essai clinique BADDHY (NCT00820352) a été étudiée durant 12 semaines chez un groupe de 20 participants. L'objectif était d'évaluer les effets sur la capacité à l'exercice (VO2 max), les symptômes et la qualité de vie, par le test des 6 minutes de marche. Les résultats se sont avérés non concluants.

Les effets de 16 semaines d'Ambrisentan (NCT00840463) sur la PAP lors du test des 6 minutes de marche et la charge symptomatique étaient également à l'étude à l'Université du Texas au *South Western Medical Center*, mais cet essai a dû être interrompu par un manque de participants.

MELODY-1 (NCT02070991), actuellement en phase 2, est un essai clinique à double aveugle de 60 participants. Il a pour objectif d'étudier les effets d'une dose de Macitentan 10 mg durant 12 semaines, afin d'évaluer l'impact sur la classe fonctionnelle et sur la rétention liquidienne, chez les patients avec HTP pré et post capillaire combinée (ou mixte). Les résultats restent à venir.

Conclusion

L'incidence d'HTP-ICFEP ne cesse d'augmenter. Des études permettant de mieux comprendre son mécanisme sont nécessaires afin de développer de nouvelles thérapies. Bien que plusieurs traitements soient actuellement à l'essai, aucun d'entre eux n'ont encore été approuvés, ni démontrés sécuritaires, ou efficaces. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) semblent par contre les plus prometteurs. Il ne reste qu'à souhaiter que de nouvelles études soient mises en place afin de voir si d'autres traitements pourront s'avérer efficaces dans le traitement de l'HTP-ICFEP.

References

1 Agarwal, Shah, Foreman & al. (2012). Risk assessment in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved ejection fraction. J. Heart Lung Transplant, 31: 467-477

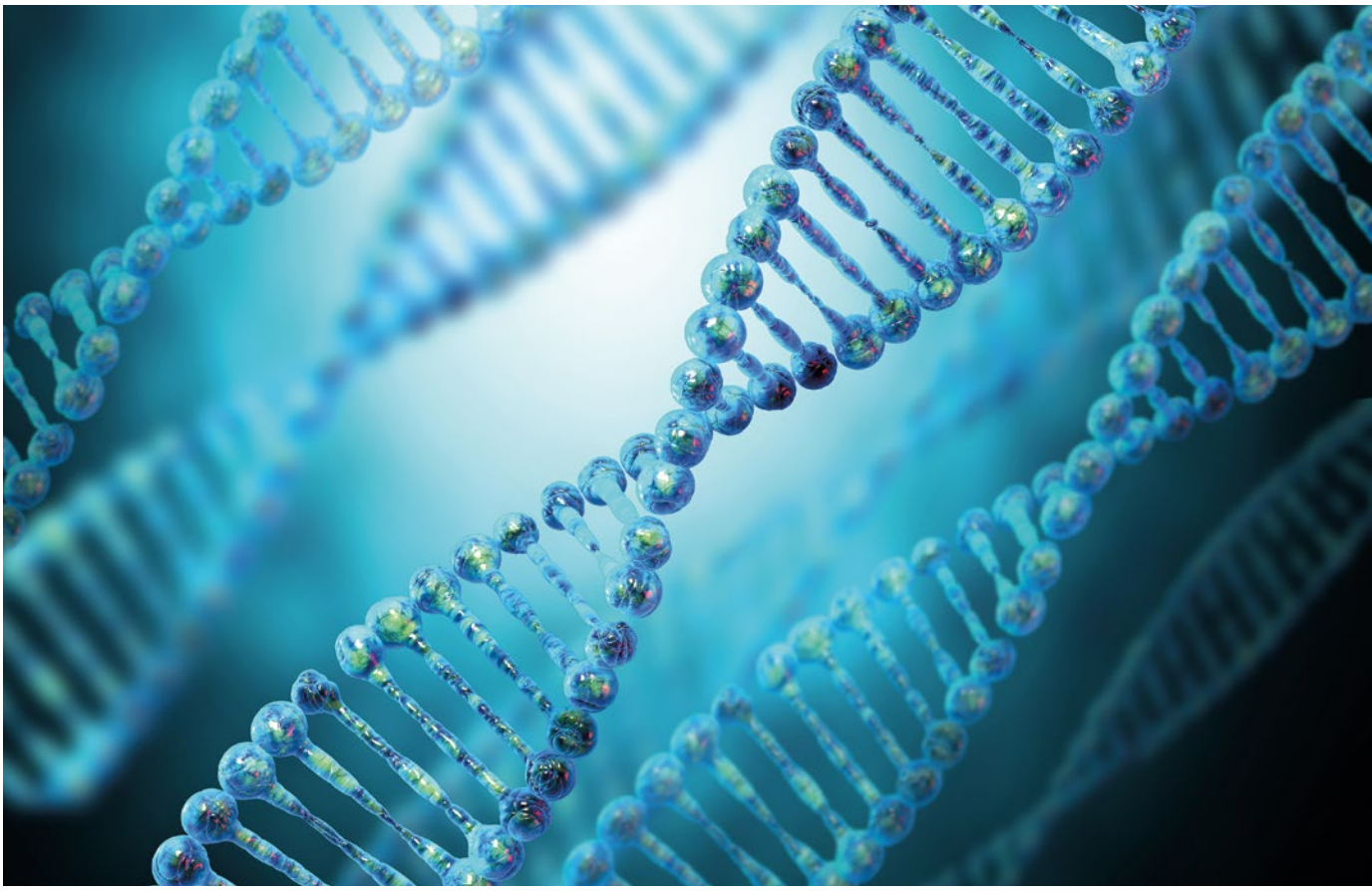
2 Guazzi (2014). Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction. Prevalence, Pathophysiology, and Clinical Perspective. Circ. Heart Fail, 7: 367-377.

3 Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study Circulation, 124 (2011), pp. 164–174

4 Hoendermis, Liu, Hummel, Van Der Meer, De Boer, Berger, Van Veldhuisen & Voors (2015). Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. European Heart Journal, 36:2565-73

5 Pieske, Butler, Filippatos, Lam, Maggioni, Ponikowski, Shah, Solomon, Kraigher-Krainer, Samano, Scalise, Muller, Roessig & Gheorghiade (2014). Rationale and design of the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure studies (SOCRATES). European J. Heart Fail. 16(9): 1026-1038

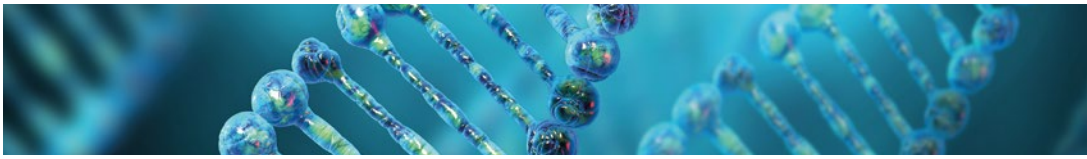
6 Zile, Bourge, Redfield & al. (2014). Randomizec, double blind, placebo-controlled study of sitaxsentan to improve impaired exercice tolerance in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. JACC Heart Fail., 2: 123-130



Une cause rare d'ICFEP : L'AMYLOÏDOSE CARDIAQUE

Geneviève Giraldeau
M.D., FRCPC
Institut de Cardiologie de Montréal

L'amyloïdose cardiaque est une maladie infiltrative causée par le dépôt extracellulaire de protéines autologues transformées dans une forme insoluble. Plus de 30 protéines peuvent former des fibrilles d'amyloïdose in vivo, mais deux affectent davantage le cœur : 1) les chaines légères (AL) et 2) la transthyrétine (TTR).[1,2]



1 Amyloïdose due aux Chaînes Légères (AL)

L'amyloïdose AL est une conséquence d'une dyscrasie sanguine (dyscrasie plasmocytaire, myélome multiple, lymphomes, macroglobulinémie, etc.) menant à une production anormalement élevée de chaines légères monoclonales kappa ou lambda (composante spécifique de l'anticorps).

Elle se présente souvent avec une atteinte multi-systémique. L'atteinte cardiaque confère le plus mauvais pronostic. En plus de la composante infiltrative, les chaines légères libres circulantes jouent un rôle toxique direct surajouté au niveau du cœur expliquant pourquoi l'importance de l'atteinte clinique n'est pas toujours proportionnelle à l'épaississement des parois ventriculaires. La présentation clinique typique est celle d'une cardiomyopathie restrictive (réduction de la classe fonctionnelle, œdèmes, épanchements pleuraux). L'angine (flot coronarien réduit des petits vaisseaux) et les syncopes ou palpitations secondaires aux arythmies supra-ventriculaires (fibrillation auriculaire, tachycardie auriculaire paroxystique, flutter) et/ou ventriculaires (tachycardie ventriculaire) et/ou trouble de conduction (bloc AV complet) font aussi partie des manifestations cliniques fréquentes. L'atteinte du système nerveux autonome peut causer une hypotension orthostatique très sévère et fait partie du diagnostic différentiel de syncope. Au niveau systémique, il faut rechercher l'atteinte rénale (insuffisance rénale, syndrome néphrotique), l'atteinte hépatique (cholestase, hépatomégalie), l'atteinte gastro-intestinale (diarrhée, malabsorption, dysphagie, ulcères, constipation), l'atteinte ORL (macroglossie, dysphonie) et l'atteinte cutanée (pétéchies, ecchymose péri-orbitale, fragilité des ongles).

2 Amyloïdose due à la transthyrétine (ATTR)

La transthyrétine est synthétisée par le foie et transporte la thyroxine et le rétinol. Elle circule habituellement en forme tétramère, mais sa forme monomère peut devenir amyloïdogénique dans 2 situations. La première est causée par une atteinte génétique. La présence d'une mutation cause alors la production d'une transthyrétine mutée anormale amyloïdogénique (ATTRm). La seconde est causée par une forme non mutée qui se transforme et se replie de façon anormale. Il s'agit de la forme que l'on appelle sénile ou *wild type* (ATTRwt). Les manifestations cardiaques de l'atteinte ATTR sont les mêmes que celles précédemment décrites pour l'amyloïdose AL.

ATTRm – forme familiale héréditaire

Plusieurs mutations peuvent causer l'amyloïdose. Certaines mutations entraînent des neuropathies périphériques isolées tandis que d'autres entraîneront des atteintes cardiaques isolées ou des formes avec atteintes mixtes. Bien que la mutation soit présente dès la naissance, les symptômes cliniques apparaissent dans la trentaine-quarantaine.

Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont 1) V122I présente chez 3-4 % de la population Afro-Américaine avec atteinte cardiaque prédominante 2) Thr-60-Ala se présentant avec une cardiomyopathie prédominante (insuffisance cardiaque et trouble de conduction) et 3) la mutation V30M qui a une haute prévalence en Europe et au Japon et pour qui la forme précoce se présente avec des neuropathies isolées et la forme tardive avec une atteinte mixte (neuropathie et cardiomyopathie).

ATTRwt – amyloïdose sénile

Il s'agit de la forme non héréditaire qui se présente avec le vieillissement. Elle atteint le plus souvent les hommes de ≥ 60-65 ans. Le syndrome du tunnel carpien est une atteinte périphérique typique et précède souvent d'une dizaine d'années les manifestations cardiaques.

Suite à la page suivante →

Diagnostic

Biopsie

La biopsie du tissu adipeux n'est sensible qu'à 50-80 % et ne permet donc pas d'exclure un diagnostic d'amyloïdose. La biopsie du tissu atteint (guidée par les symptômes) est beaucoup plus sensible et spécifique. Dans le cas de l'amyloïdose à chaines légères, l'atteinte systémique mène à plusieurs sites de biopsies possibles selon les atteintes et on peut parfois éviter la biopsie cardiaque s'il y a une atteinte classique cardiaque en combinaison avec un diagnostic hématologique et histopathologique fait via la biopsie d'un autre tissu. Par ailleurs, dans le cas d'amyloïdose à chaines légères, la biopsie de moelle est obligatoire pour établir le diagnostic de la dyscrasie sanguine en cause. Dans le cas de l'amyloïdose TTR (ATTRm et ATTRwt), la biopsie cardiaque est souvent nécessaire pour faire le diagnostic puisqu'il s'agit souvent d'une atteinte cardiaque isolée. La coloration au rouge Congo confirme les dépôts d'amyloïde sur le tissu prélevé mais ne permet pas d'identifier le sous-type (AL ou TTR). Des colorations spéciales (immunogold) ou l'analyse par spectrométrie de masse permettent d'identifier le sous-type d'amyloïdose mais sont difficilement accessibles. L'histoire clinique et les tests sanguins permettront habituellement de différencier le sous-type AL ou TTR.

→ […] La biopsie cardiaque est souvent nécessaire pour faire le diagnostic puisqu'il s'agit souvent d'une atteinte cardiaque isolée

Tests génétiques

Dans le cas de la forme mutée (ATTRm), des tests génétiques pourront établir la mutation en cause tandis que dans la forme sénile/wild type (ATTRwt) ou la forme à chaines légères (AL) aucune mutation ne sera trouvée.

Tests sanguins

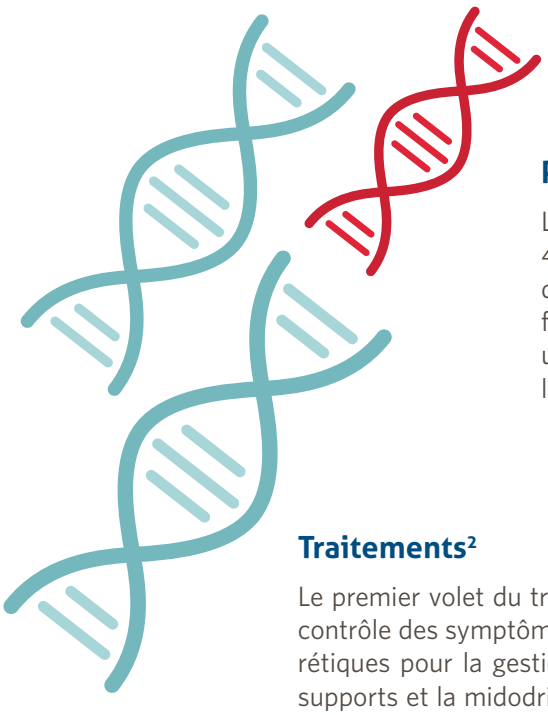
L'électrophorèse des protéines sériques et urinaires ainsi que le dosage des chaines légères libres sériques sont nécessaires pour mener au diagnostic de l'amyloïdose AL. Finalement, l'évaluation biochimique devrait inclure : NT-proBNP, troponines, bilan hépatique, phosphatase alcaline, électrolytes, calcium, créatinine et une formule sanguine complète.

ECG

L'électrocardiogramme typique démontrera des microvoltages.

Imagerie[3]

L'échocardiographie peut aider au diagnostic d'amyloïdose cardiaque. L'épaississement des parois est souvent plus important dans les atteintes TTR que dans la forme AL où les symptômes apparaissent plus précocement et ne sont pas toujours proportionnels à l'atteinte infiltrative cardiaque. Les trouvailles typiques échocardiographiques incluent : dilatation biauriculaire, épaississement du septum interauriculaire, « hypertrophie » concentrique symétrique, profil mitral restrictif, perte de l'onde a au doppler pulsé mitral malgré un rythme sinusal, épanchement péricardique et l'épaississement valvulaire. Finalement, les analyses de déformation myocardique par strain ont démontré un pattern typique démontrant une réduction sévère du strain global longitudinal sauf à l'apex qui demeure épargné. La résonnance magnétique cardiaque peut elle aussi aider à poser le diagnostic. On retrouve typiquement l'épaississement diffus des parois avec une difficulté à faire les séquences d'annulation myocardique. La médecine nucléaire peut aussi être utile. Parmi les traceurs disponibles, le I-123 fixant le SAP et le Tc-99m pyrophosphtate utilisant le mécanisme du calcium sont les deux plus utilisés. Le SAP-I-123 a été utilisé dans les études pour quantifier l'amyloïdose systémique mais n'est pas utile pour l'atteinte cardiaque. Le Tc-99m pyrophosphate peut être utile pour identifier les atteintes cardiaques et est reconnu pour fixer surtout le sous-type TTR et rarement ou faiblement le sous-type AL.



Pronostic

La survie moyenne est de 6-15 mois pour AL, 25.6 mois pour ATTRm et 43-90 mois pour ATTRwt une fois les symptômes d'insuffisance cardiaque apparus. L'augmentation des NT-proBNP et des troponines, une classe fonctionnelle ≥ NYHAII et la réduction de la fraction d'éjection confèrent un moins bon pronostic. Le suivi des NT-pro BNP et troponines peut refléter la réponse au traitement.

Traitements[2]

Le premier volet du traitement est dirigé au contrôle des symptômes. Il implique les diurétiques pour la gestion volémique, les bas supports et la midodrine pour l'hypotension orthostatique. La digoxine et les bloqueurs des canaux calciques peuvent être très mal tolérés en cas d'amyloïdose secondairement à une liaison augmentée de la molécule. Il n'y a pas d'études démontrant de bénéfices de survie des IECA, ARA, Antagoniste de l'Aldostérone ou des Bêta-Bloqueurs et ils doivent être utilisés de façon prudente étant donné la susceptibilité aux effets secondaires. Les pacemakers sont à considérer selon les recommandations usuelles d'implantation. Le défibrillateur cardiaque est à considérer cas par cas selon la présentation clinique et le pronostic attendu au moment du diagnostic. Certaines études n'ont pas démontré de bénéfices de survie malgré les chocs appropriés reflétant la prévention des morts par arythmie mais pas les morts secondaires à la défaillance cardiaque ou l'activité électrique sans pouls[4]. Ceci soulève un possible problème de sélection chez cette population pour laquelle les critères d'implantation habituels ne semblent pas prédire le bénéfice. Il s'agit donc d'une décision clinique qui doit être individualisée.

Anticoagulation

Certaines études ont rapporté un risque augmenté d'évènements thromboemboliques chez les patients avec amyloïdose cardiaque même en présence de rythme sinusal. Les facteurs de risques rapportés sont : fibrillation auriculaire, dysfonction diastolique grade[3,4], faibles vélocités de l'appendice auriculaire (< 40 cm/s) et faible onde a trans-mitrale malgré rythme sinusal (≤ 20 cm/s). L'anticoagulation est recommandée chez les patients en FA à moins de contrindications. La décision d'anticoagulation demeure individualisée dans les autres situations et doit être balancée avec le risque de saignement possiblement augmenté.

Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque demeure possible pour un sous-groupe bien sélectionné de patients[5,6]. Le plus fréquemment, elle sera une option pour l'amyloïdose de type TTR avec atteinte cardiaque limitée s'il n'y a pas de contre-indication telle que l'âge ou autre comorbidités. Dans les cas d'amyloïdose cardiaque de type AL, les atteintes multi-systémiques empêchent souvent de considérer l'option de transplantation cardiaque. Un bilan peut toutefois être fait chez les cas plus légers et s'il n'y a pas de contre-indications, la transplantation cardiaque peut être considérée en combinaison avec la chimiothérapie et la transplantation de cellules souches. Des critères de sélections ont été proposés par le groupe de Stanford.[5]

Suite à la page suivante →

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est considérable dans les cas d'amyloïdose ATTRm. Elle n'est souvent pas requise en combinaison avec la transplantation cardiaque pour les cas d'ATTRm car la récidive d'une atteinte cardiaque significative prend 30 à 40 ans.

Chimiothérapie

Les patients atteints d'amyloïdose de type AL doivent être référés en hémato-oncologie pour une évaluation et décision thérapeutique. Pour le traitement des dyscrasies sanguines en cause dans l'amyloïdose de type AL, la chimiothérapie combinant de hautes doses de dexamethasone et le melphalan ou lenalidomide ou bortézomide est indiquée. Une transplantation de cellules souches peut être indiquée dans certains cas et considérables chez les patients qui ont moins de 80 ans, une fraction d'éjection ≥ 40 %, une insuffisance cardiaque compensée, une absence d'épanchements pleuraux, une tension systolique ≥ 90 mm Hg, une saturation ≥ 95 % et un ECOG ≤ 2.

Molécules sous étude

Le deuxième volet du traitement est dirigé à l'amyloïdose mais demeure encore très limité. Les cibles des différents traitements en développement sont : **1)** diminution de la synthèse de la protéine mère, **2)** Stabilisation de la protéine mère et **3)** dégradation des fibrilles d'amyloïdose.

Diminution de la synthèse

Le Revusiran est présentement en étude de phase III pour l'ATTR et vise la diminution de la synthèse de transthyrétine via *small interfering ribonucleic acid* (siARN) et est délivré au niveau de foie via une infusion de lipides encapsulés. Les oligonucléotides antisense (ASO) sont en études cliniques de phase III et inhibent l'expression hépatique de protéines TTR amyloïdogéniques.

Stabilisation de la protéine mère

Le thé vert a démontré une propriété à réduire la formation de fibrilles d'amyloïdose in vitro et une étude de cohorte a démontré l'arrêt de la progression de la maladie chez des patients atteints d'amyloïdose ATTR. Le Diflunisal est un AINS qui est en étude de phase II et III pour l'amyloïdose de type ATTRm. Le Tafamidis (lie le tétramère TTR et prévient sa dissociation en monomère) est une molécule très prometteuse déjà approuvée en Europe et au Japon pour le traitement de l'amyloïdose familiale avec neuropathie et est présentement en étude de phase 3 pour l'amyloïdose ATTRm et ATTRwt avec atteinte cardiaque.

Dégradation des fibrilles d'amyloïdose

L'amyloïde P sérique (SAP) est une molécule qui est en équilibre libre avec le SAP lié aux fibrilles d'amyloïde tissulaires et stabilise les fibrilles et empêche leur dégradation. Des anticorps Anti-SAP combinés avec le CHPC, une molécule se liant au SAP libre et permettant leur élimination de la circulation, sont à l'étude (phase I) mais il n'y a pas encore eu d'étude dirigée aux atteintes cardiaques. Finalement, la doxycycline combinée avec l'acide tauroursodeoxycholique sont en étude de phase II en ATTRm et ATTRwt.

Références

1 Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation. 2005;112:2047-60.

2 Castano A, Drachman BM, Judge D and Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart failure reviews. 2015;20:163-78.

3 Falk RH, Quarta CC and Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. Circulation Cardiovascular imaging. 2014;7:552-62.

4 Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M and Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. Journal of cardiovascular electrophysiology. 2013;24:793-8.

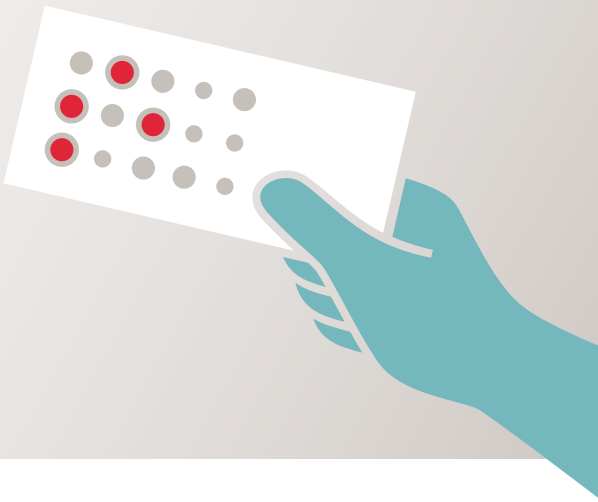
5 Varr BC, Liedtke M, Arai S, Lafayette RA, Schrier SL and Witteles RM. Heart transplantation and cardiac amyloidosis: approach to screening and novel management strategies. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2012;31:325-31.

6 Davis MK, Lee PH and Witteles RM. Changing outcomes after heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2015;34:658-66.

LES BIOMARQUEURS

DANS L'ICFEP

Eileen O'Meara
M.D., FRCPC
Institut de Cardiologie
de Montréal



La pathophysiologie de l'ICFEP est complexe, impliquant des interactions entre les facteurs de risque cardiovasculaires, des anomalies cardiaques (ex. fibrose interstitielle, hypertrophie myocardique, maladie coronarienne) et vasculaires (ex. artériosclérose) et de multiples comorbidités (ex. diabète, insuffisance rénale chronique, anémie, fibrillation auriculaire).

Cet ensemble de facteurs contribue à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), l'inflammation, la dysfonction endothéliale, la modification du couplage ventriculo-vasculaire, l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et la dysfonction diastolique. L'ICFEP devient donc plutôt un syndrome qu'une maladie bien définie et il est parfois difficile de l'identifier parmi les autres causes potentielles de dyspnée, incluant le vieillissement normal, la maladie valvulaire et la maladie pulmonaire chronique. Toutefois, sa mortalité et sa morbidité s'approchent clairement de celle des patients atteints d'IC avec FE réduite et son incidence est en augmentation. Sachant que l'insuffisance cardiaque occupe le premier rang pour les raisons de consultations aux urgences en Amérique du nord; il devient très pertinent de tenter d'établir rapidement un diagnostic adéquat et de proposer idéalement un traitement ciblé.

Les marqueurs électrocardiographiques, l'imagerie et les biomarqueurs circulants peuvent faciliter le diagnostic d'IC, permettre de stratifier le risque et d'individualiser les traitements. Les mêmes signes et symptômes d'IC sont fréquemment présents peu importe la fraction d'éjection, et même les techniques d'imagerie permettent difficilement d'établir le diagnostic d'ICFEP, bien qu'elles soient essentielles pour évaluer la maladie valvulaire et la fonction systolique. Les biomarqueurs circulants, ont contribué à une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'ICFEP et peuvent mener à un traitement plus efficace et personnalisé de ce syndrome.

Nous utilisons déjà plusieurs marqueurs circulants de routine pour la prise en charge de l'IC (ex: sodium, taux de filtration glomérulaire, hémoglobine). Les biomarqueurs circulants spécifiques à l'IC (ci-après « biomarqueurs ») peuvent être utiles pour:

- reconnaître les mécanismes physiopathologiques de l'ICFEP;
- comprendre comment des interventions thérapeutiques peuvent modifier cette physiopathologie;
- améliorer la stratification du risque dans l'ICFEP;
- utiliser cette information idéalement pour identifier le meilleur traitement pour un patient donné.

Augmentation des pressions de remplissage et peptides natriurétiques

Le peptide natriurétique de type B (BNP) et son fragment amino-terminal le NT-proBNP, sont dérivés d'un seul polypeptide synthétisé dans le myocarde ventriculaire en réponse à une augmentation des pressions de remplissage et de la tension murale (*wall stress*). Le rôle de ces peptides en ICFE réduite est clairement établi, tant au niveau de l'utilité diagnostique que pronostique et leur suivi s'avère utile pour un bon nombre de patients. La thérapie guidée par le BNP (en visant une cible de peptide natriurétique) est présentement à l'étude chez ce groupe de patients. La modulation des taux de peptides natriurétiques (PNs) par la thérapie pharmacologique a été corrélée au remodelage ventriculaire et à la progression de l'IC chez les patients atteints d'ICFE réduite.

Bien que plusieurs études utilisent les taux de PNs pour aider à établir le diagnostic de l'ICFEP, l'âge et les multiples comorbidités de cette population influencent les taux obtenus. Les taux de PNs sont plus élevés chez les patients avec ICFEP que dans les groupes contrôles mais moins élevés qu'en ICFE réduite pour une même classe NYHA. Toutefois, parmi les patients avec ICFEP, la présence de PNs élevés est un marqueur de risque établi et identifie un pronostic comparable à celui de l'ICFE réduite. Parmi le sous-groupe de 375 patients ayant une mesure de NT-proBNP au départ dans l'essai clinique *Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure Trial (PEP-CHF)*, les patients dont les taux étaient > 1035 pg/ml (dernier quintile) avaient un risque de mortalité ou d'hospitalisation liée à l'IC 4 fois plus élevé que ceux dont le taux était < 176 pg/ml (premier quintile). L'essai clinique *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trial* (I-PRESERVE) incluait 3480 patients ayant une mesure de NT-proBNP et des valeurs au-dessus de la médiane de 339 pg/ml au départ étaient indépendamment associées à une augmentation de 2 fois le risque de mortalité de toute cause.

Considérant l'ensemble des données de la littérature, l'élévation des PNs a été proposée comme critère diagnostic additionnel pour l'ICFEP, et pour sélectionner les patients à plus haut risque. L'âge avancé, l'obésité, l'hypertension, l'anémie, l'IRC, l'hypertension pulmonaire et la FA sont parmi les facteurs pouvant influencer les variations des taux de NPs dans l'IC.

Hypertrophie et fibrose myocardique

A Marqueurs de synthèse et de dégradation du collagène et matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) joue un rôle critique dans l'architecture et la fonction cardiaque. Les types I et III constituent la majorité du collagène myocardique. Ils sont synthétisés et sécrétés par les fibroblastes et myofibroblastes sous forme de précurseurs « propeptides », clivés en blocs par des protéinases spécifiques, permettant ainsi l'intégration des molécules de collagène résultant dans les fibrilles en formation. Les propeptides libérés (ex. procollagen type I carboxy terminal peptide, PICP ; procollagen type III amino-terminal propeptide, PIIINP) peuvent être détectés dans le sang. La dégradation des fibres de collagène est médiée par les métalloprotéinases de la matrice (MMPs), lesquelles peuvent être inhibées directement par leurs inhibiteurs tissulaires spécifiques (TIMP-1 à TIMP-4). L'équilibre entre la synthèse et la dégradation du collagène est altéré par plusieurs facteurs, incluant la pression intraventriculaire gauche, l'ischémie myocardique et l'activation neurohormonale. L'accumulation de collagène suite à une dérégulation de cet équilibre peut être un mécanisme important de progression des anomalies de la fonction diastolique caractérisant l'ICFEP. Dans l'ICFEP, l'augmentation de la déposition de collagène est reliée à l'augmentation de sa synthèse mais aussi à une diminution de sa dégradation. La mesure des taux circulants de marqueurs de synthèse (ex. PICP, PIIINP) et de dégradation (ex. CITP) du collagène, de MMPs et TIMPs, peut permettre de refléter le *turnover* du collagène myocardique. Les concentrations de PICP, PIIINP et CITP sont plus élevées chez les patients ICFEP que chez les contrôles et sont corrélées au degré de dysfonction diastolique ; supportant le rôle de l'augmentation de synthèse et de *turnover* du collagène dans la pathophysiologie de lCFEP.

En termes d'implications thérapeutiques, les antagonistes de récepteurs minéralocorticoïdes (spironolactone, éplérénone) ont permis de réduire la fibrose myocardique et les concentrations de PIIINP dans plusieurs populations de patients avec FE réduite et même avec FE préservée. De plus, dans l'essai Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), les patients avec des taux plus élevés de PIIINP semblaient bénéficier davantage de la spironolactone. De telles informations ne sont pas confirmées dans l'ICFEP mais font présentement l'objet de sous-études de l'essai TOPCAT.

B ST2

ST2 est un récepteur de la famille IL-1, régulant l'inflammation et l'immunité. ST2 a été associé à l'inflammation et à la perte de compliance artérielle ; deux phénomènes impliqués dans la pathophysiologie de l'ICFEP. Il existe sous sa forme libre (ST2L) et sa forme soluble (sST2). IL-33 est libérée en réponse à l'étirement des fibres myocardiques et sa liaison à ST2L entraîne une signalisation protégeant contre la fibrose et l'hypertrophie. sST2 (soluble) bloque la liaison de IL-33 au récepteur ST2L, entraînant la formation d'un « récepteur-leurre », favorisant l'hypertrophie et la fibrose myocardique. Il existe un essai commercialisé permettant de mesurer les taux de sST2. Ces derniers peuvent être influencés par l'inflammation, en plus de l'étirement des fibres myocardiques. sST2 est un marqueur indépendant de risque d'événements en post-infarctus, en IC aiguë et chronique, ajoutant une valeur pronostique même en tenant compte du NT-proBNP et des taux de troponines. Certains l'ont identifié comme « l'hémoglobine glyquée de l'IC » et il fait déjà partie des recommandations américaines sur la prise en charge de l'IC. Sa valeur est toutefois moins connue dans l'ICFEP, plus particulièrement l'impact des traitements sur les taux de sST2 et les interactions entre les taux de sST2 et les traitements proposés. D'autres données sont nécessaires avant de recommander sont dosage dans l'ICFEP.

→ Le ST2 fait déjà partie des recommandations américaines sur la prise en charge de l'IC.

C Galectine-3

La Galectine-3 (Gal-3) est une beta-galactosidase liant la lectine qui est impliquée dans de nombreux processus pathologiques, incluant l'inflammation, la croissance tumorale et la fibrose. L'augmentation d'expression de Gal-3 induit les fibroblastes cardiaques à proliférer et déposer le collagène de type I, contribuant au remodelage adverse. L'élévation des niveaux de Gal-3 précède l'IC clinique et ces niveaux sont proportionnels à la sévérité de la maladie une fois l'IC établie. Des données suggèrent que la fibrose vasculaire induite par l'aldostérone puisse être médiée partiellement par Gal-3, suggérant un rôle comme cible thérapeutique. Une comparaison sST2 et Gal-3 dans ICFE réduite à révélée la supériorité de sST2 pour la stratification du risque, dans un modèle incluant le NT-proBNP. Toutefois, dans une cohorte de 592 patients récemment hospitalisés pour IC, les taux de Gal-3 ont eu une valeur pronostique ajoutée dans l'ICFEP.

L'essai clinique PARAMOUNT évaluait l'impact de l'Entresto sur le NT-proNBP et le volume auriculaire gauche chez 301 patients avec ICFEP. Les patients ayant des valeurs sous la médiane de sST2 (< 33ng/ml) et de Gal-3 (< 17.8 ng/ml) ont eu une réduction du volume auriculaire gauche alors que ceux dont les taux étaient au-dessus des médianes n'ont pas eu de remodelage auriculaire gauche. De telles données permettant d'évaluer l'impact des traitements sur la structure et les biomarqueurs de fibrose myocardique pourront être vérifiées dans de plus larges essais en ICFEP (ex. PARAGON-HF).

Mort cellulaire myocardique et les troponines cardiaques

Les troponines de haute-sensibilité (hs-Tn) ont maintenant une limite de détection de 0.001 ng/ml. Bien que la pathophysiologie de la libération des troponines ne soit pas entièrement élucidée, les causes incluent l'ischémie sous-endocardique et la nécrose myocytaire, le dommage myocardique par les cytokines et/ou le stress oxydatif, l'apoptose et la fuite des troponines depuis le cytosol par augmentation de la perméabilité des membranes. La valeur pronostique et l'utilité clinique des hs-Tn est clairement établie dans l'IC aiguë et les syndromes coronariens mais leur utilité reste à être démontrée dans l'IC chronique, notamment avec FEVG préservée. La Serelaxine a été associée à un nombre plus faible de patients dont les hs-Tn ont augmenté de 20 % et plus en IC aiguë. Dans l'ICFE réduite chronique, l'Entresto a été associé à une diminution des troponines.

Suite à la page suivante →

Autres biomarqueurs potentiellement utiles

GDF-15

Le *Growth differentiation factor 15* (GDF-15), membre de la famille des cytokines du TGF-β, est augmenté en réponse à l'inflammation, la surcharge de pression et l'insulte tissulaire ; de manière semblable aux NPs. Des taux élevés de GDF-15 ont été associés à un risque accru de développer de l'IC dans une population générale. Les taux de GDF-15 augmentent dans le temps en ICFE réduite et n'ont pas été réduits par le Valsartan. Des taux élevés de GDF-15 sont observés avec l'âge avancé, le diabète et l'IRC.

Procalcitonine

La procalcitonine (PCT) est normalement produite dans les cellules C de la thyroïde, clivée en calcitonine et rarement détectable dans le sérum. Toutefois, en condition pathologique, la PCT est produite en dehors des tissus thyroïdiens et les taux sériques augmentent. La PCT augmente avec les infections bactériennes et non avec les infections virales, ce qui en fait un outil utile en dyspnée aiguë, afin de déterminer l'utilité d'un traitement par antibiothérapie chez un patient avec insuffisance cardiaque aiguë par exemple. Un essai clinique sur ce sujet a démontré que lorsque la PCT était < 0.05 ng/ml et une antibiothérapie était donnée, la mortalité était accrue. Si la PCT était > 0.21 ng/ml et des antibiotiques n'étaient pas prescrits, la mortalité était accrue. La translocation bactérienne pourrait aussi expliquer une augmentation de PCT en IC sévère et elle demeure associée à une mortalité accrue. L'essai IMPACT-EU permettra sans doute de mieux cerner le rôle de l'antibiothérapie guidée par la PCT dans l'IC aiguë.

MR-pro-Adrénomédulline (MR-proADM)

L'adrénomédulline (ADM) est un peptide vasodilatateur, réduisant aussi le stress oxydatif et l'apoptose des cellules endothéliales. La MR-proADM pourrait *également être utile pour détecter l'ICFEP*.

Conclusion

Les biomarqueurs sont appelés à jouer un rôle de plus en plus prépondérant en clinique. Ils sont utiles dans le diagnostic mais aussi dans la stratification du risque et pour guider le traitement. Il faut toutefois se rappeler que les biomarqueurs doivent être interprétés en fonction du contexte clinique incluant l'histoire, l'examen physique, les autres valeurs de laboratoire et les trouvailles d'imagerie.

Références

1 Felker GM, Ahmad T, Anstrom KJ, Adams KF, Cooper LS, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Leifer ES, Mark DB, Desvigne-Nickens P, Paynter G, Piña IL, Whellan DJ, O'Connor CM. Rationale and design of the GUIDE-IT study : Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2014 ;2(5) :457-65. doi : 10.1016/j.jchf.2014.05.007. Epub 2014 Sep 3.

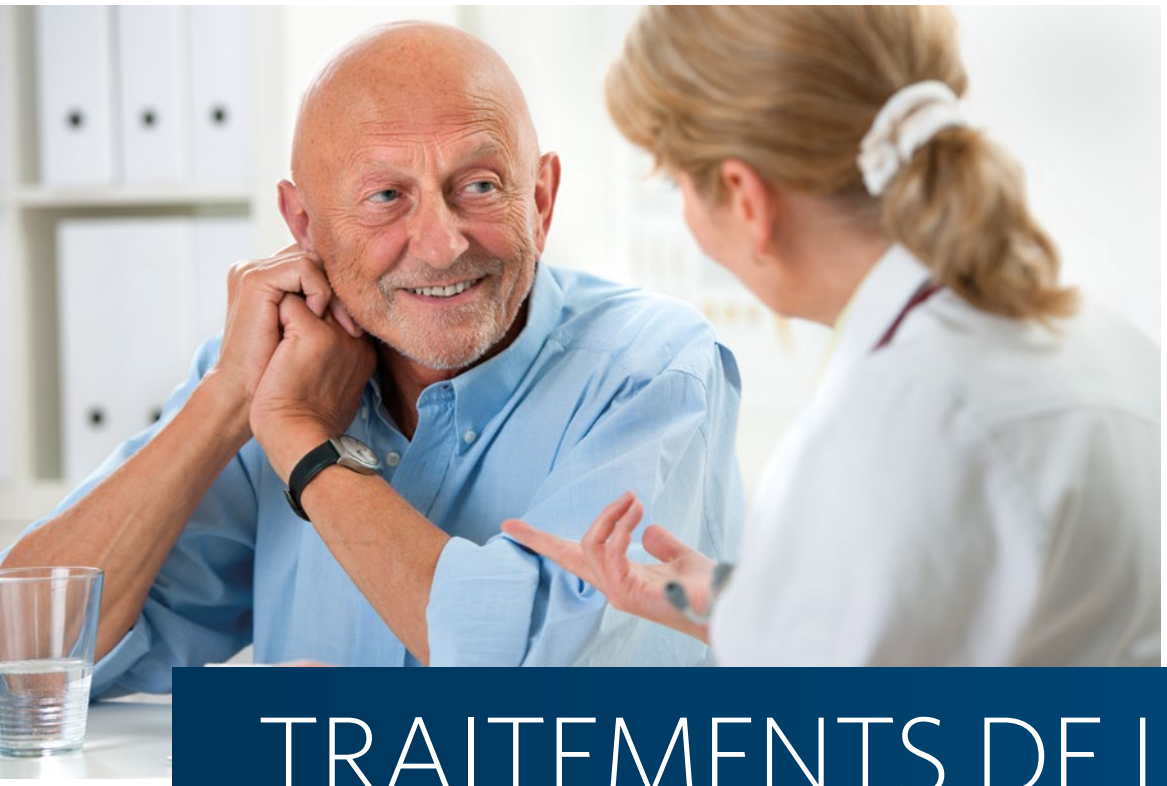
2 Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J ; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006 ;27(19) :2338-45.

3 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A ; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008 ;359(23) :2456-67.

4 Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, McMurray JJ, Zile MR, Komajda M, Massie BM, Carson PE. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction : findings from the I-PRESERVE trial. Circ Heart Fail. 2011 ;4(5) :569-77.

5 Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for Heart Failure : An Update for Practitioners of Internal Medicine. Am J Med. 2016 ;129(6) :560-7.

6 Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA, Prescott MF, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJ, Solomon SD ; Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (PARAMOUNT) Investigators. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction : Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. Circ Heart Fail. 2016 Jan ;9(1)



Emmanuel Bebawi
M. Sc. Pharm. D.
Hôpital du Sacré-Coeur
de Montréal

François Nguyen
B. Pharm., M. Sc.
Institut de Cardiologie
de Montréal

TRAITEMENTS DE L'ICFEP

L'insuffisance cardiaque congestive est une maladie à incidence et prévalence élevées. Elle est associée à une part significative des dépenses en santé, à une grande morbidité et à une grande mortalité.

Les cas d'insuffisance cardiaque (IC) se divisent en deux catégories, semblables en proportion, soit l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFER) et l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (ICFEP). La majorité des patients inclus dans les études cliniques randomisées et contrôlées étaient atteints d'ICFER. Les études en ICFER ont permis de dépister des traitements efficaces permettant une diminution de la mortalité. Il en est tout le contraire pour les patients atteints d'ICFEP où aucun traitement jusqu'à présent n'a permis d'améliorer la survie. Il sera donc question d'explorer dans cet article les différents traitements possibles et les perspectives futures du traitement de l'ICFEP.

Traitements

Recommandations actuelles

Pour le traitement de l'ICFEP, les lignes directrices actuelles de l'*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2013* recommandent un contrôle adéquat de l'hypertension avec bêta-bloquants (BB), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et de la volémie via l'usage de diurétiques. De plus, il faut traiter les facteurs de risque et comorbidités contribuant à l'ICFEP tels que l'apnée du sommeil, les maladies coronariennes athérosclérotiques, les maladies valvulaires, l'obésité, la fibrillation auriculaire, les maladies pulmonaires, l'anémie, le diabète et les maladies rénales.

Revue de la pharmacothérapie

IECA et ARA

Les bénéfices des IECAs dans le traitement de l'ICFEP sont très limités. PEP-CHF, la plus grande étude évaluant un IECA en ICFEP, a montré que le périndopril réduisait le nombre d'hospitalisations secondaires à l'IC (HR 0.63 ; 95 % IC 0.41-0.97 ; p = 0.033) à 1 an versus placebo, mais que cette réduction n'était plus significative au terme de 3 ans. Les auteurs expliquent ces résultats négatifs par un manque de puissance statistique dû à un nombre inférieur d'évènements qu'attendus.

Il y a deux larges études prospectives, randomisées et contrôlées qui ont évalué la place des ARAs dans le traitement de l'ICFEP : CHARM-Preserve et I-PRESERVE. Dans CHARM-Preserve il n'y a pas eu de différence statistiquement significative au niveau de l'issue primaire composée de la mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation secondaire à l'IC. Cependant, une réduction significative du nombre d'hospitalisations secondaire à l'IC est observée dans le groupe candesartan (HR 0.85 ajusté ; 95 % IC 0.70-1.00 ; p = 0.047) à 3 ans versus placebo.

Par contre, l'étude I-Preserve, n'a pas montré un bénéfice significatif avec l'irbesartan (dose cible 300 mg) sur la mortalité ou sur le nombre d'hospitalisations cardiovasculaires après 4 ans de traitement. Les raisons avancées par les auteurs pour expliquer ces résultats sont le taux élevé de discontinuation du traitement (34 %), l'usage concomitant élevé d'IECA (40 %), de spironolactone (28 %) et de BB (73 %) chez les patients dans les deux groupes. Par ailleurs, notons qu'environ 40 % des décès observés dans cette étude étaient attribuables à des causes non-cardiovasculaires, pour lesquelles le diabète, la maladie pulmonaire obstructive chronique et la dysfonction rénale ont été identifiés comme des prédicteurs importants.

La spironolactone

L'étude TOPCAT a évalué la place des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes pour le traitement de l'ICFEP. La spironolactone n'a pas diminué significativement la mortalité cardiovasculaire (HR 0.90 ; IC 95 % 0.73-1.12 ; p=0.35), mais a significativement diminué le nombre d'hospitalisations secondaires à l'IC (HR 0.83 ; IC 95 % 0.69-0.99 ; p=0.04). Une hétérogénéité régionale significative a été observée au niveau de l'issue primaire entre les patients enrôlés en Amérique versus ceux de la Russie/Georgie. Par ailleurs, le tiers des patients sous spironolactone ont arrêté leur traitement avant la fin de l'étude.

→ Il faut traiter les facteurs de risque et comorbidités contribuant à l'ICFEP tels que l'apnée du sommeil […]

Les bêta-bloqueurs (BB)

Les mécanismes d'action qui pourraient supporter l'usage des BB chez les patients ICFEP sont le ralentissement de la fréquence cardiaque et l'augmentation du temps de remplissage diastolique. Il y a plusieurs études qui ont évalué la place des BB dans le traitement de l'ICFEP, mais elles sont toutes limitées par leur taille petite d'échantillon. La première étude, publiée en 1997, est une étude prospective évaluant propranolol 30 mg TID versus placebo. Parmi les 158 patients inclus dans cette étude, 100 % des patients recevaient un IECA et un diurétique. Après un suivi moyen de 32 mois, le propranolol a significativement réduit la mortalité (56 % versus 76 %, p = 0.007) et l'issue composée de mortalité et d'IM non fatal (59 % vs 82 %, p = 0.002). Cependant, bien qu'il y ait une différence au niveau de la mortalité totale, aucune différence significative au niveau de la mortalité cardiaque n'a été observée. Par ailleurs, le nébivolol, un antagoniste spécifique des récepteurs bêta-1 et agoniste des récepteurs bêta-3 (permettant la libération de monoxyde d'azote vasodilatatrice) a été évalué en IC dans l'étude SENIORS (nébivolol vs placebo), chez des patients âgés ≥ 70 ans avec une histoire d'IC chronique cliniquement documentée par au moins un des critères suivant : une hospitalisation pour IC dans la dernière année ou une FEVG ≤ 35 %. Une analyse a été effectuée pour comparer les bénéfices du nébivolol

chez les patients avec une FEVG ≤ 35 % versus une FEVG > 35 %. Cette analyse a montré que l'effet du nébivolol sur l'issue composée de mortalité de toute cause et d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire n'a pas été significativement différente entre les patients avec ICFER versus ceux avec ICFEP. De plus, des analyses exploratoires ont été effectuées pour évaluer l'effet du nébivolol chez les patients avec ICFEP en fonction de leur fréquence cardiaque de base (>90 bpm versus < 90 bpm), mais aucune différence significative n'a été trouvée.

Les bloqueurs de canaux calciques (BCC)

Il y a très peu de données concernant les effets des bloqueurs de canaux calciques chez les patients avec ICFEP. Une étude de 20 patients avec FEVG > 45 % et ayant des symptômes d'IC depuis plus de 3 mois a comparé le verapamil versus placebo sur 5 semaines de traitement. Les patients traités au verapamil ont eu une amélioration de leur tolérance à l'effort et du taux de remplissage maximal du ventricule gauche. Ainsi, bien que les BCC non-dihydropyriniques ne semblent pas nuire aux patients avec ICFEP, il manque de données pour supporter leur usage systématique en ICFEP.

La digoxine

L'étude DIG-PEF a évalué la digoxine chez des patients ayant une FEVG > 45 % et a montré qu'elle réduisait le nombre d'hospitalisations pour IC après 2 ans de traitement (HR 0.66 ; IC 95 % 0.47-91 ; p = 0.012) vs placebo. Par contre, cette réduction n'était plus significative au terme de l'étude à 3 ans (18.1 % vs 21.8 % ; HR 0.79 ; IC 95 % 0.59-1.04 ; p = 0.094). La petite taille de l'échantillon (n = 988) pourrait peut-être expliquer les résultats non significatifs au terme de l'étude.

→ Les patients traités au verapamil ont eu une amélioration de leur tolérance à l'effort et du taux de remplissage maximal du ventricule gauche.

Perspectives futures

Thérapie ciblant les peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques (PN) sont des peptides vasoactifs ayant des propriétés anti-prolifératives au niveau du myocarde et natriurétiques. Ils jouent un rôle primordial au niveau de l'homéostasie de la volémie. Ces protéines sont sécrétées en réponse à l'augmentation des pressions de charges au niveau du ventricule gauche, résultant en une augmentation de la vasodilatation, de la natriurèse et de la relaxation myocardique. La Néprilysine est une endopeptidase dégradant les peptides vasoactifs dont les PN. Une nouvelle classe de médicament les Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la Néprilysine (IRAN) a été nouvellement commercialisée (sacubitril/valsartan (LCZ696)) pour amplifier l'effet des PN. Ceci rend cette classe de médicament attrayante puisque la gestion du volume est une composante importante dans le traitement de l'ICFEP. PARAMOUNT une étude de phase 2 contrôlée, randomisé, à double insu et multicentrique a comparé le LCZ696 (n = 134) vs valsartan (n = 132) chez des patients atteints d'ICFEP (FEVG ≥ 45 %). Les sujets traités par LCZ696 ont vu une réduction de 26 % des niveaux de NT-proBNP par rapport à leur niveau de base lorsque comparé au valsartan à 12 semaines. À 36 semaines les patients traités par LCZ696 avaient une amélioration au niveau de la taille de l'oreillette gauche en plus d'une amélioration des symptômes qui s'est traduit par une amélioration de leur classe fonctionnelle. PARAGON-HF est une étude de phase III à grande échelle, dont l'enrôlement des patients est en cours. Cette étude évaluera l'effet du LCZ696 sur la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation secondaire à l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'ICFEP.

Thérapie ciblant l'hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire est une conséquence hémodynamique de l'ICFEP et est associée à une plus grande mortalité chez ces patients. Il est donc pertinent de viser des cibles thérapeutiques ayant pour effet de diminuer la pression systolique de l'artère pulmonaire telles que les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (sildenafil) et les activateurs de la guanylate cyclase (riociguat). Les données avec le sildenafil et le riociguat proviennent de petites études et sont conflictuelles. D'autres études sont nécessaires pour éclaircir le rôle de ces molécules dans le traitement de l'ICFEP.

Thérapie ciblant la fréquence cardiaque

En ICFEP, il existe une corrélation entre la fréquence cardiaque et l'incidence de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation secondaire à l'IC. Outre les BB et BCC, l'ivabradine, un inhibiteur des canaux IF, permet de diminuer la fréquence cardiaque sans exercer un effet inotrope négatif. En diminuant la fréquence cardiaque, il y aurait possibilité d'améliorer le temps de remplissage du ventricule gauche. Une petite étude indique que l'ivabradine en ICFEP améliorerait la capacité d'exercice, la consommation maximale d'oxygène et la fonction diastolique mesurée par échocardiographie. D'autres études sont nécessaires pour éclaircir le rôle de cette molécule dans le traitement de l'ICFEP.

Dispositifs

La hausse de pression au niveau de l'oreillette gauche et la congestion veineuse pulmonaire sont associées au risque de décompensation de l'ICPEP. La gestion du volume avec les diurétiques est actuellement une des stratégies les plus importantes dans le traitement de l'ICFEP. Ainsi, des dispositifs capables de mesurer directement ou indirectement les pressions de charges du ventricule gauche permettrait une gestion plus personnalisée et plus proactive de l'ICFEP. L'étude REDUCE LAP-HF est actuellement en cours pour évaluer le système IASD II dans le traitement des patients IC avec pression élevée au niveau de l'oreillette gauche qui ont un traitement médicale adéquat.

Le CARDIOMEMS[MD], un dispositif sans fil implanté dans l'artère pulmonaire distale, permet de transmettre de manière sans fil les données hémodynamiques du patient. L'étude CHAMPION, un essai clinique à simple insu, a permis d'évaluer le CARDIOMEMS[MD] chez des patients IC peu importe l'étiologie et de classe fonctionnelle NYHA III. Une gestion du traitement était établie selon les données hémodynamiques obtenues via le dispositif qui a permis de diminuer le nombre d'hospitalisations secondaires à l'IC. Par conséquent, le CARDIOMEMS[MD] a été approuvé par la FDA aux États-Unis.

Conclusion

Aucun traitement n'est approuvé jusqu'à présent pour l'ICFEP. Il reste qu'une bonne gestion de la volémie, de l'hypertension et des différents facteurs de risques /comorbidités est primordiale. Les ARA et la spironolactone sont des agents à considérer pour diminuer les hospitalisations secondaires à l'ICFEP. Plusieurs études sont en cours et devraient nous éclairer sur les potentiels traitements futurs.

Références

1 Kanwar M, Walter C, Clarke M, Patarroyo-Aponte M. Targeting heart failure with preserved ejection fraction: current status and future prospects. Vasc Health Risk Manag. 2016 Apr 15;12:129-41.

2 Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Cardiol. 1997 Jul 15;80(2):207-9.

3 van Veldhuisen DJ, CohenSolal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 9;53(23):2150-8.

4 Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. Am J Cardiol. 1990 Oct 15;66(12):9816.

5 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.

6 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.

7 Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure : the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation. 2006 Aug 1;114(5):397-403.

8 Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006 Oct;27(19):2338-45.

9 Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1383-92.

10 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : executive summary : a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013 Oct 15;128(16):1810-52.

11 Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al ; PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction : a randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62(15) :1330–1338.

Pronostic de l'ICFEP

Nicolas Thibodeau-Jarry
M.D. FRCPC
Fellow, Harvard University

De façon surprenante, le pronostic de l'ICFEP reste encore incertain. Bien que, comme dans l'ICFER, la mortalité reste élevée, selon les études, son pronostic est similaire, pire ou mieux que celui des patients avec ICFER. Le pronostic varie selon la sévérité de la dysfonction diastolique.

La dysfonction diastolique isolée, même légère, semble associée à une augmentation de la mortalité toute cause dans la population ne souffrant pas d'insuffisance cardiaque.

Dans l'ICFEP, le pronostic immédiat après hospitalisation semble légèrement mieux que dans l'ICFER, mais le taux de réadmission reste similaire. Le pronostic général est égal ou légèrement mieux que les patients avec ICFER selon les populations étudiées.

Le taux de mortalité annuel chez les patients avec ICFEP varie de 5 à 30 % par année selon les études. Près de 60 % des patients décèdent de cause cardiovasculaire, surtout de mort subite ou de décès secondaire à l'insuffisance cardiaque. Toutefois, en général, le taux de décès de cause non-cardiovasculaire reste plus élevé chez les patients avec ICFEP que chez les patients avec ICFER, ce qui peut être secondaire à la fragilité et au haut taux de comorbidités observé chez ces patients.

→ **De façon générale, le taux de décès de cause non-cardiovasculaire reste plus élevé chez les patients avec ICFEP que chez les patients avec ICFER [...]**

Les prédicteurs indépendants de mortalité chez les patients avec ICFEP inclus un âge avancé, le sexe masculin, la classe du *New York Heart Association*, une fraction d'éjection abaissée, le niveau de maladie coronarienne, la présence de maladie vasculaire périphérique, le diabète, l'insuffisance rénale, le niveau de dysfonction diastolique selon l'évaluation échocardiographique, une augmentation de la distribution du volume érythrocytaire, le poids et l'importance des comorbidités.

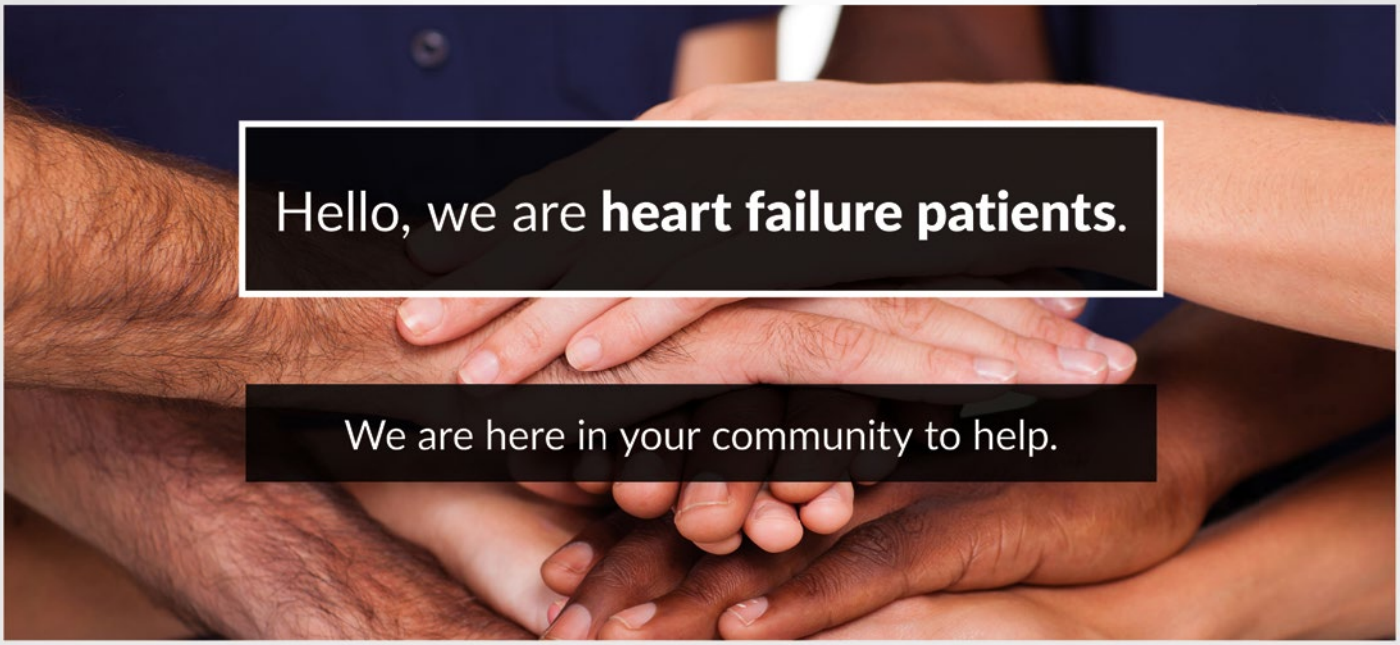
Finalement, la morbidité entre les patients avec ICFEP et ICFER est similaire. En effet, les différents marqueurs de morbidité sont similaires, incluant la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la distance de marche et la qualité de vie.

Références

1 Borlaug, B.A., et al., Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. UpToDate, 2016, accessed June 3, 2016.

2 Ferrari, R., et al., Heart failure with preserved ejection fraction : uncertainties and dilemmas. Eur J Heart Fail, 2015. 17(7) : p. 665-71.

HEARTLIFE
the patient voice for heart failure



SUPPORT FOR PATIENTS
Educate and empower patients to effectively self-manage their illness.

SUPPORT FOR FAMILIES
Mentor, support, and guide patients, families, and caregivers in times of need.

ADVOCACY FOR ALL
Build a membership of local, regional, and national heart failure advocates.

JOIN US!

/HeartLifeCanada

HeartLife.ca

@HeartLifeCanada

Merci à nos partenaires !

NOVARTIS

SERVIER

Société québécoise
de l'insuffisance cardiaque :
www.sqic.org