

## Nouveaux médicaments dans l'insuffisance cardiaque aiguë

### New Treatments for Acute Cardiac Failure

H. Tolppanen · D. Logeart

Reçu le 17 octobre 2015 ; accepté le 22 décembre 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est un des motifs les plus fréquents de consultation aux urgences et d'admission dans les services de soins intensifs et de réanimation. La mortalité intrahospitalière et le risque de réadmission dans les six mois sont élevés, proches de 8 et 25 % respectivement. La prise en charge médicamenteuse a peu évolué au fil des recommandations internationales des deux dernières décennies. Elle inclut les diurétiques de l'anse et soit les vasodilatateurs en cas de pression artérielle (PA) préservée, soit les inotropes en cas de choc cardiogénique. Dans les registres, il apparaît un défaut important d'utilisation des vasodilatateurs et à l'inverse un usage des inotropes très supérieur au taux rapporté de chocs. De nouvelles molécules sont en cours de développement. Leur validation clinique s'avère difficile et pose la question des critères de jugement les plus pertinents. Dans la classe des vasodilatateurs, ce sont la serelaxine, l'ularitide, la clevidipine et plusieurs agonistes de la guanylate-cyclase qui sont en cours d'évaluation dans de nombreuses études. La classe des inotropes s'enrichit de molécules aux mécanismes d'action différents ; le levosimendan a fait l'objet d'un important développement avec des résultats contrastés, et l'omecamtiv est en cours d'évaluation. Enfin, dans la famille des diurétiques, le tolvaptan a montré un potentiel intéressant.

**Mots clés** Insuffisance cardiaque aiguë · Traitement · Diurétiques · Vasodilatateurs · Inotropes

**Abstract** Acute heart failure is one of the most common reasons for consulting in the emergency room and admission

---

H. Tolppanen · D. Logeart (✉)  
APHP, groupe hospitalier Lariboisière Saint Louis,  
service de cardiologie, 2, rue Ambroise-Paré,  
F-75010 Paris, France  
e-mail : damien.logeart@aphp.fr

Inserm U942, 2, rue Ambroise-Paré, F-75010 Paris, France

D. Logeart  
Université Paris-Diderot, F-75010 Paris, France

to intensive care. The in-hospital mortality and the risk for early readmission are high, around 8 and 25%, respectively. A little change in international recommendations on drug therapy has occurred over the past 2 decades. It includes diuretics and vasodilators in preserved blood pressure and inotropes in cardiogenic shock. According to registry data, there appears to be a significant failure to use vasodilators in normotensive patients and conversely, a high use of inotropic as compared to the rate of cardiogenic shock. New molecules are under development, whose clinical validation is difficult and raises the issue of the most relevant endpoints. In the class of vasodilators, serelaxin, ularitide, clevidipine, and guanylate-cyclase agonists are being evaluated through several studies. Inotropic class has been enlarged by drugs with different mechanisms of action; levosimendan has been largely developed with mixed results and omecamtiv is being evaluated. Finally, tolvaptan has shown an interesting potential in diuretic class.

**Keywords** Acute heart failure · Treatment · Diuretics · Vasodilators · Inotropes

### Introduction

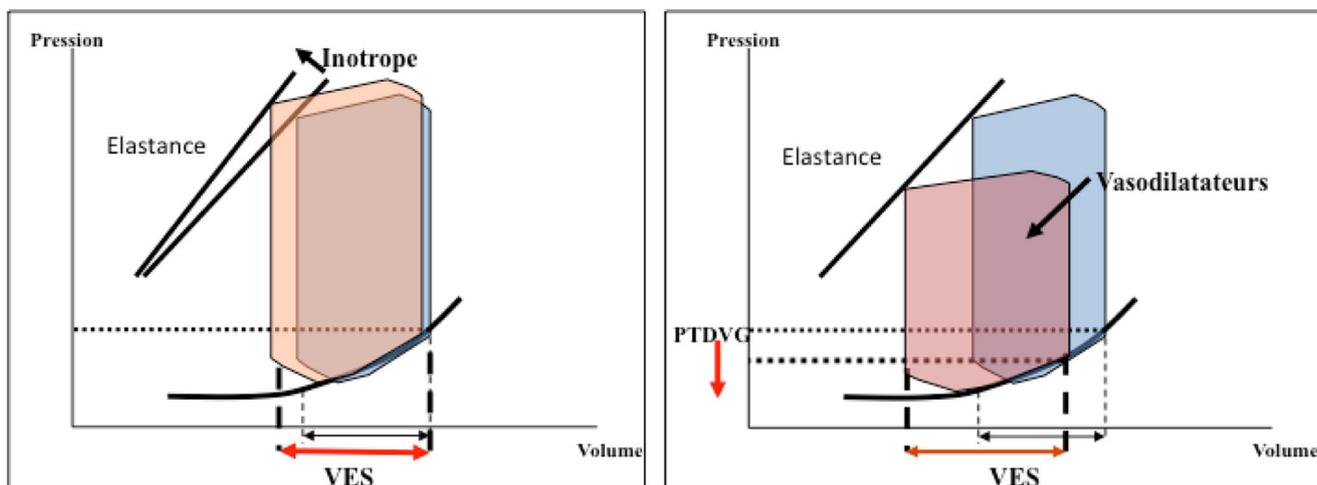
L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est un problème de santé publique. Selon les données de la Caisse nationale de l'assurance maladie, le nombre d'hospitalisations pour ICA augmente régulièrement en France, d'environ 5 % par an, avec 150 000 séjours hospitaliers liés directement à l'ICA en 2008 et 287 000 séjours associés à un diagnostic principal ou secondaire d'insuffisance cardiaque (IC). Il est fort probable que le vieillissement de la population d'une part et l'épidémie en cours de diabète et d'obésité d'autre part pérennisent cette augmentation. Le nombre moyen annuel d'hospitalisations par patient ayant une IC est de 1,3, soulignant le problème des réhospitalisations récurrentes. La mortalité intrahospitalière est élevée, d'environ 8 % dans les registres français les plus récents [1,2], voire plus de

10 % dans certains registres internationaux [3]. La mortalité à un an atteint le chiffre de 30 % [4]. Il y a clairement un besoin de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les scénarios d'ICA les plus souvent observés dans les services de réanimation et de soins intensifs sont l'œdème aigu pulmonaire (OAP), qui représente environ 20–40 % des cas d'ICA, et le choc cardiogénique dans moins de 10 % des cas. L'IC globale, scénario clinique le plus fréquent, est aussi parfois prise en charge dans les unités de soins intensifs cardiologiques. Les caractéristiques cliniques et physiopathologiques de l'OAP et du choc sont bien distinctes, de même que leur prise en charge thérapeutique. L'OAP survient chez des patients d'âge moyen supérieur à 75 ans, dont 50 % de femmes, aux nombreuses comorbidités, majoritairement hypertendus avec une pression artérielle (PA) systolique médiane supérieure à 130 mmHg à l'admission, et 30 à 40 % de ces patients ont une cardiopathie à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) normale. Le traitement médicamenteux de l'OAP repose sur les diurétiques de l'anse et les vasodilatateurs. Les vasodilatateurs y sont largement indiqués, au moins lorsque la PA systolique est supérieure à 110 mmHg [5–7]. Un OAP qui se constitue rapidement ne s'accompagne pas nécessairement d'hypervolémie. Dans ces cas, il s'agit essentiellement d'une redistribution dans le parenchyme pulmonaire, et l'utilisation de diurétiques au-delà de 24 heures peut s'avérer délétère par baisse du débit cardiaque. Les vasodilatateurs sont recommandés dans l'IC globale, y compris en cas de FEVG altérée [8]. Pourtant, les vasodilatateurs ne sont utilisés que dans 21 % des cas d'ICA en Europe et seulement 9 % en France, alors que la médiane de PA systolique est de 130 mmHg dans tous les pays ! Il serait intéressant de mieux comprendre les raisons de ce manque d'utilisation des vasodilatateurs particulièrement marqué en France.

Le choc cardiogénique survient chez des sujets plus jeunes que pour l'OAP, avec un contexte de syndrome coronaire aigu dans 30 à 80 % des cas selon les registres, et presque tous les patients ont une FEVG altérée et sont, par définition, hypotendus [9]. Le choc cardiogénique reste associé à un pronostic particulièrement péjoratif, avec une mortalité hospitalière entre 17 et 40 % [9–11]. À côté de la prise en charge spécifique de l'infarctus et des systèmes d'assistance circulatoire mécanique, le traitement médicamenteux du choc comporte des agents inotropes positifs, parfois des vasoconstricteurs et/ou des diurétiques. Contrairement aux vasodilatateurs, les inotropes sont utilisés largement dans les registres [3,10,12], avec un taux de prescription deux fois supérieur au nombre signalé de chocs cardiogéniques. L'utilisation de la dobutamine, hors état de choc, devrait être davantage mise en balance avec ses effets potentiellement délétères (effets arythmogène, ischémiant...) [13] en rappelant aussi le concept que stimuler un myocarde défaillant, décompensé (utilisant donc déjà ses réserves inotropes) n'est pas très rationnel, contrairement au principe d'une décharge, par vasodilatateurs ou autres (Fig. 1). Les recommandations actuelles soulignent que les inotropes et vasopresseurs ne devraient être utilisés qu'en cas d'hypotension sévère (PA systolique < 85 mmHg) associée à des signes d'hypoperfusion tissulaire et en privilégiant des doses faibles et la durée la plus courte possible [6].

Dans cet article, nous proposons une revue des nouvelles molécules inotropes et vasodilatatrices essentiellement, puis des molécules ayant une action plus ciblée sur le rein et/ou diurétique (Tableau 1). Si aucune de ces nouvelles molécules n'est actuellement disponible en routine en France, certaines le sont dans d'autres pays. Il est intéressant de noter au préalable qu'aucun des traitements médicamenteux de référence de l'ICA — diurétiques de l'anse, dérivés nitrés



**Fig. 1** Boucles pression-volume et effets respectifs des inotropes et vasodilatateurs artériels sur le volume éjecté (VES), les pressions de remplissage (PTDVG) et la contractilité (représentée par la pente d'élastance)

<b>Tableau 1</b> Principales molécules développées dans l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA)				
<b>Classes thérapeutiques et molécule</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Développement dans l'IC</b>	<b>Population étudiée</b>	<b>Études déclarées</b>
<b>Vasodilatateurs</b>				
Serelaxine	Récepteurs RXFP1 couplés à la protéine G	Phase III	ICA avec dyspnée	NCT02064868 NCT01870778
Ularitide	Récepteurs des peptides natriurétiques	Phase III	ICA avec dyspnée	NCT01661634
Riociguat, Veraciguat	Activation de la guanylate-cyclase indépendamment du NO	En cours d'évaluation, phase II	ICA	NCT02117791
Clevidipine	Dihydropyridine	Phase III	ICA	PRONTO2 en préparation
<b>Inotropes</b>				
Omecamtiv mercarbil	Activateur de la myosine	Phase IIb	ICA avec FEVG réduite	NCT01300013
Istaroxime	Inhibition de Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase et activation de SERCA2	Stoppé		NCT00616161
<b>Diurétiques</b>				
Tolvaptan	Antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine	Phase III	ICA œdémateuse	NCT00071331 NCT01644331 NCT01584557
Rolofylline	Antagoniste des récepteurs A1 à l'adénosine	Stoppé	ICA avec insuffisance rénale	NCT00354458

ou nitroprussiate, dobutamine, noradrénaline ou adrénaline — n'a été évalué avec des essais randomisés contrôlés ayant un critère de jugement principal « dur », tel que la mortalité. Sans remettre en cause leur utilité clinique, cette faiblesse explique en partie le mésusage comme signalé précédemment.

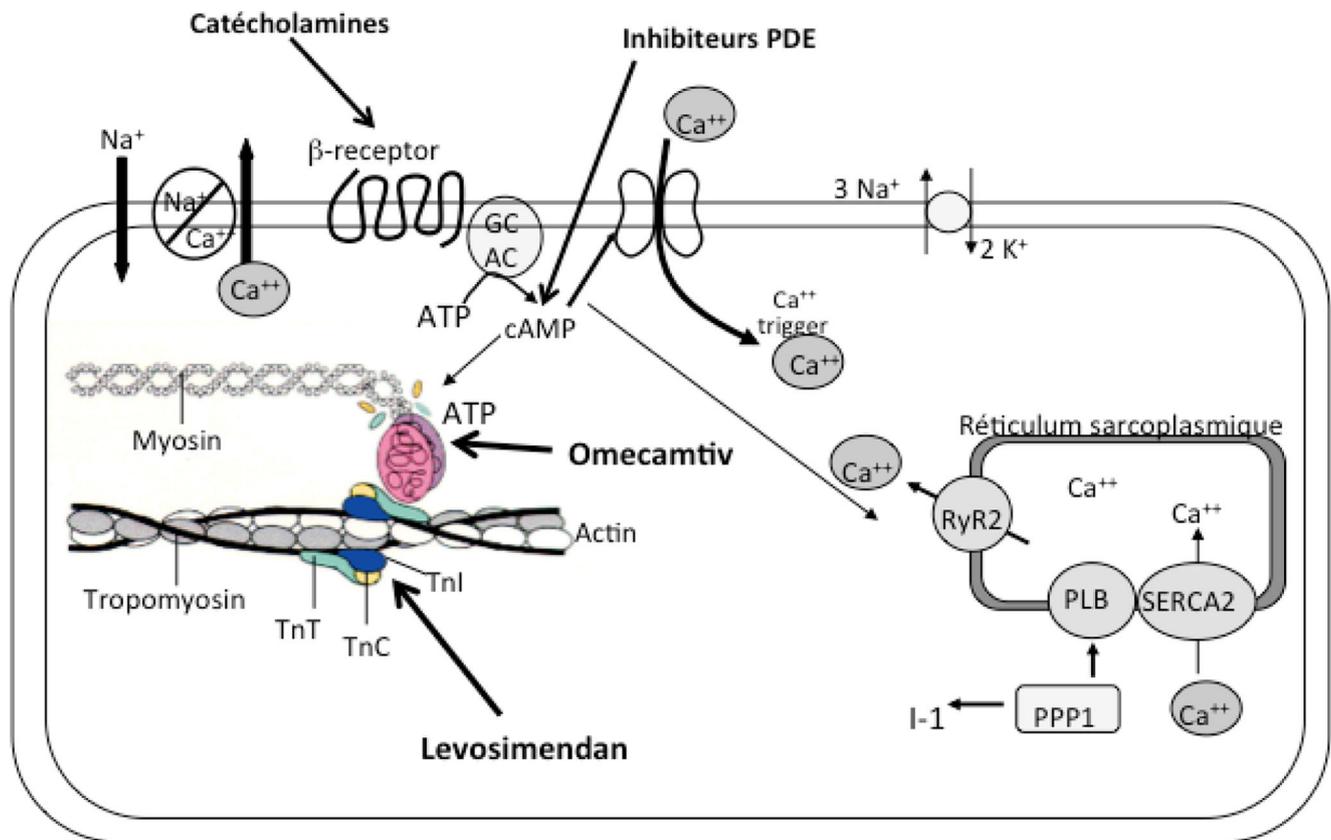
## Nouveaux inotropes

Si le concept d'un traitement inotrope dans l'IC sans signe de choc, trouve actuellement plus de détracteurs que de partisans, l'industrie continue de développer de nouvelles molécules inotropes aux mécanismes d'action originaux, cherchant notamment à court-circuiter la voie bêta-adrénergique et à limiter l'augmentation de calcium intracellulaire et l'augmentation de consommation énergétique (Fig. 2).

### Levosimendan

Le levosimendan est un sensibilisateur au calcium des myofibrilles, qui exerce ses effets indépendamment des récepteurs bêta-adrénergiques, contrairement à la dobutamine. Il est commercialisé dans de nombreux pays, mais pas en France (sauf en autorisation temporaire d'utilisation nominative depuis 2009). Dans les recommandations de l'ESC [5],

le levosimendan n'est recommandé qu'en deuxième ligne, après échec de la dobutamine. Le levosimendan se fixe à la troponine C (TnC) d'une manière indépendante du calcium. Cela stabilise les complexes TnC-Ca<sup>2+</sup>, accélère le taux de formation de ponts actine-myosine et ralentit leur dissociation. Le levosimendan augmente ainsi la contractilité du myocarde, sans augmentation de la charge calcique intracellulaire et avec un moindre coût énergétique. Le levosimendan a également des effets vasodilatateurs. À fortes doses, il inhibe la phosphodiesterase (PDE) de type 3 et active les canaux K<sup>+</sup> ATP-sensibles dans la cellule musculaire lisse vasculaire. Pour cela, le levosimendan est un « inodilatateur » qui diminue la pré- et la postcharge en sus de son effet inotrope [14,15]. Par ses effets vasodilatateurs, le levosimendan augmente les apports en oxygène au myocarde [16] et la filtration glomérulaire [17]. La demi-vie du levosimendan dans la circulation sanguine est d'environ une heure, mais il a un métabolite actif — OR1896 — qui partage la plupart des effets hémodynamiques du levosimendan et qui reste dans la circulation environ 80 heures. Par conséquent, les effets d'une infusion de levosimendan de 24 heures perdurent jusqu'à une semaine. La posologie commence le plus souvent par une dose de charge de 6–12 µg/kg pendant dix minutes, suivie par une infusion continue de 0,05–0,2 µg/kg par minute pendant 24 heures. La dose de charge n'est pas obligatoire, particulièrement chez les patients avec



**Fig. 2** Mécanismes d'action des nouveaux inotropes au sein du myocyte cardiaque

hypotension. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère, la demi-vie des métabolites est prolongée de 50 %, ce qui nécessite une réduction de la dose de moitié [18]. Enfin, un des points importants avec le levosimendan est l'absence d'interaction avec les bêtabloqueurs, contrairement à la dobutamine, ce qui confère au levosimendan un avantage théorique en cas de choc préalablement traité par bêtabloqueur.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité hémodynamique du levosimendan, voire sa supériorité à celle de la dobutamine [14,19,20]. L'étude LIDO [19] avait randomisé 203 patients avec ICA, FEVG inférieure à 35 %, index cardiaque réduit et pression capillaire pulmonaire (PCAP) augmentée, afin de comparer levosimendan et dobutamine. Le levosimendan améliorait le profil hémodynamique (30 % d'augmentation du débit cardiaque et plus de 25 % de diminution de la PCAP) chez 28 % des patients contre seulement 15 % sous dobutamine. L'étude RUSSLAN avait randomisé 504 patients avec infarctus récent et FEVG altérée entre trois doses de levosimendan et un placebo [21]. Le levosimendan réduisait le risque d'aggravation de l'IC à 6 et à 24 heures et la mortalité à 14 jours. L'étude REVIVE II a testé le levosimendan en double insu contre placebo chez 600 patients avec ICA avec FEVG inférieure à 35 %, qui restaient dys-

pnéiques au repos après l'administration de vasodilatateurs et de diurétiques. Le levosimendan améliorait le statut clinique à h6, h24 et j5, les taux de BNP et la durée d'hospitalisation. Néanmoins, il n'y avait pas de diminution de mortalité à j90, et le taux d'hypotension, ainsi que de fibrillation auriculaire, était plus élevé sous levosimendan [20]. Suite à ces résultats encourageants, un essai randomisé de phase III — SURVIVE — a été réalisé chez 1 328 patients avec ICA, FEVG inférieure ou égale à 30 %, nécessitant un support inotrope. Les patients étaient randomisés entre levosimendan et dobutamine. Le critère de jugement principal était la mortalité à 180 jours. L'âge moyen des patients était de 67 ans, avec une prédominance d'hommes et de cardiopathies ischémiques. Comparativement à la dobutamine, le levosimendan était associé à une baisse significative de la PA systolique et diastolique, ainsi qu'à une augmentation de la fréquence cardiaque pendant les cinq jours de suivi de ces paramètres. La baisse du taux sanguin de peptides natriurétiques était plus marquée sous levosimendan que sous dobutamine. Concernant le critère de jugement, il n'y a eu aucune différence entre dobutamine et levosimendan sur la mortalité [22]. Cela explique l'absence d'AMM en France. À côté de ce résultat global décevant, l'analyse en sous-groupes montrait un bénéfice sur la mortalité chez les

patients avec antécédents d'IC chronique et/ou chez ceux préalablement traités par bêtabloquants. Pour certains, le levosimendan garderait ainsi une place utile chez ces patients [8,23].

### Omecamtiv

Développé par Amgen, l'omecamtiv est un inotrope cardiaque synthétique qui se distingue par son mécanisme d'action. Il active spécifiquement la myosine, et notamment son ATPase, ce qui a pour conséquences d'augmenter le nombre de ponts actine-myosine et leur durée. Dans les études précliniques, l'effet inotrope ne s'associe pas à une augmentation du calcium intracellulaire ni à une augmentation de la consommation énergétique. De façon originale pour un inotrope, l'omecamtiv diminue (légèrement) la fréquence cardiaque. Il augmente le temps éjectionnel et le volume d'éjection, diminue les pressions de remplissage et améliore les volumes ventriculaires sans affecter la vitesse du développement de la pression ventriculaire gauche ni la consommation d'oxygène [24]. Cela pourrait potentiellement améliorer l'efficacité cardiaque par réduction des contraintes exercées sur la paroi ventriculaire gauche. Dans une étude chez les sujets sains, l'infusion d'omecamtiv a provoqué une augmentation du temps d'éjection et de la fraction d'éjection d'une manière dose-dépendante [25]. Un essai randomisé contrôlé versus placebo de phase IIb (ATOMIC-AHF, NCT01300013) a inclus 613 patients en ICA avec FEVG altérée mais normotendus, avec une perfusion de 48 heures. Le critère de jugement principal était la dyspnée (autoévaluation par l'échelle de Likert) en période hospitalière. Un bénéfice a été observé avec la plus forte des trois doses, mais pas sur l'ensemble des doses, ce qui était le critère principal. Sur le plan hémodynamique, l'omecamtiv réduisait la fréquence cardiaque, mais pas la PA par rapport au placebo, ce qui est intéressant. Une étude de phase III va donc débiter avec le dosage le plus élevé. À noter une légère élévation de la troponine par rapport au placebo, qui peut être un signal inquiétant. Le produit peut être également administré par voie orale, et un essai va débiter dans l'IC chronique (COSMIC-HF, NCT01786512).

### Nouveaux vasodilatateurs

De nombreuses molécules aux effets vasodilatateurs sont actuellement développées. D'emblée se posent deux problèmes difficiles à résoudre, comme pour les inotropes, à savoir le traitement de référence, puisque les dérivés nitrés n'ont jamais été correctement évalués eux-mêmes contre placebo et le critère de jugement principal le plus pertinent [26]. La dyspnée est probablement un critère insuffisant, et l'évaluation hémodynamique précoce ne préjuge pas de

l'efficacité clinique. La mortalité reste le critère de référence dans une pathologie grave comme l'ICA. La durée d'hospitalisation, le risque d'aggravation clinique précoce, le risque de dégradation de la fonction rénale, etc. sont également des critères pertinents.

### Serelaxine

La serelaxine (RLX030) est une forme recombinante du peptide relaxine-2, qui est une hormone sécrétée notamment par le placenta au cours de la grossesse. La relaxine est responsable des adaptations du système cardiovasculaire à l'augmentation des demandes hémodynamiques et à la surcharge de volume pendant la grossesse. Comme l'hormone naturelle, la serelaxine est un ligand de récepteurs couplés à la protéine G, connus comme les *relaxin family peptide (RXFP) receptors* qui sont situés dans le cœur, les vaisseaux périphériques et le rein [27]. L'effet vasodilatateur est atteint via l'induction de la NO synthase et l'*up-regulation* des récepteurs de type B à l'endothéline. Divers effets dits pléiotropes ont été identifiés : natriurétique, anti-inflammatoire, antifibrotique, apoptotique et proangiogénique [27]. Les taux sanguins de relaxine augmentent également dans l'IC. La combinaison de ces effets pourrait donc être avantageuse chez les sujets d'ICA. Une étude de doses Pre-Relax-AHF a montré une diminution de la dyspnée avec la dose de 30 µg/kg par jour chez les patients en ICA et avec un profil de sécurité favorable [28]. Ensuite, un essai randomisé contrôlé de phase IIb, Relax-AHF [29], a testé la dose de 30 µg/kg par jour pendant 48 heures chez 1 161 patients avec ICA, PA systolique supérieure à 125 mmHg, DFG entre 30 et 75 ml/min par mètre carré et une inclusion dans les 16 heures suivant l'admission. Le critère de jugement principal était la dyspnée à j1 et j5 évaluée selon la méthode visuelle et la méthode Likert. Un bénéfice modeste, mais néanmoins significatif de la serelaxine sur le score visuel a été observé. Étaient également notées dans le bras serelaxine une réduction de la durée de séjour et des doses de diurétiques, mais pas une réduction des réhospitalisations. Un autre résultat encourageant était une réduction précoce, significative, de plusieurs biomarqueurs dans le bras relaxine par rapport au placebo [29] : NTproBNP pour le stress hémodynamique, troponine pour la souffrance myocardique, créatinine et cystatine pour la souffrance rénale, ALAT et ASAT pour la souffrance hépatique. Parmi les critères secondaires, c'est la réduction significative de la mortalité toutes causes (HR : 0,63 ; IC 95 % : [0,42–0,93] ;  $p = 0,19$ ) au cours des 180 jours de suivi qui a retenu l'attention, confirmant un résultat proche de celui déjà observé dans l'essai Pre-RELAX-AHF. Ce résultat a motivé la poursuite du développement de cette molécule par la mise en place d'un deuxième grand essai randomisé contrôlé de phase III (RELAX-AHF-2, NCT01870778) avec les mêmes critères d'inclusion et la

même méthodologie, mais dont le critère de jugement est la morbidité à six mois. Les résultats de morbidité à 180 jours sont très attendus (prévus en 2016).

### Peptides natriurétiques de synthèse

Ce sont des peptides qui ont des effets vasodilatateurs et natriurétiques dans l'IC aiguë ou chronique via leurs récepteurs spécifiques. Les taux naturels de BNP ou d'ANP augmentent dans l'IC proportionnellement à sa sévérité. Les peptides natriurétiques de synthèse développés pour l'ICA sont administrables par voie veineuse ou sous-cutanée, alors que dans l'IC chronique, c'est actuellement plutôt l'inhibition de la dégradation des peptides natriurétiques qui est visée avec des molécules absorbables per os.

#### *Nesiritide*

Le nesiritide est une molécule de synthèse recombinante du peptide natriurétique de type B. Ses effets précliniques incluent une vasodilatation artérielle et veineuse, une augmentation de l'excrétion de sodium et une atténuation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et nerveux sympathique. Le nesiritide est commercialisé dans plusieurs pays, dont les États-Unis depuis plus de dix ans, suite à la démonstration du bénéfice hémodynamique (baisse de la PCAP et des résistances vasculaires périphériques et augmentation du débit) à court terme et d'un possible bénéfice sur la dyspnée. La raison de ce bénéfice restant incertaine, un essai randomisé contrôlé de phase III — ASCEND-HF — a été mis en place et n'a pas réussi à démontrer de réel bénéfice clinique [30]. Cet essai avait inclus 7 141 patients ICA avec FEVG inférieure à 40 %, PAS supérieure à 110 mmHg, et les avait randomisés dans les 24 heures suivant le début de la prise en charge entre placebo et nesiritide en intraveineux (IV) pour une durée de 24 heures à sept jours maxi. Il y avait deux critères de jugement principaux : la dyspnée (Likert) à 6 et 24 heures et le critère combiné décès ou réhospitalisation pour IC à j30. Il y avait bien un petit effet sur la dyspnée dans le sous-groupe traité très précocement, mais il n'y avait aucun bénéfice sur la mortalité ou sur la prévention de la dégradation de la fonction rénale en cours d'hospitalisation. Ce dernier point avait été demandé suite à une méta-analyse alertant sur un possible risque délétère du nesiritide sur la fonction rénale. Le design de l'étude ASCEND-HF a été largement critiqué : délai trop long avant l'initiation du traitement, patients pas assez sévères, seuil de PA trop bas. Ces erreurs sont maintenant prises en compte dans le développement des autres molécules.

#### *Ularitide*

L'ularitide est un peptide chimiquement synthétisé à partir de l'urodilatine. Cette dernière est un peptide natriurétique

naturel de structure biochimique similaire à l'ANP. Contrairement à l'ANP, qui est sécrété par le cœur, l'urodilatine est produite par métabolisme du pro-ANP et sécrétée par les cellules des tubules distaux du rein où elle agit via le récepteur NPRA (*natriuretic peptide receptor A*) couplé à la production de GMPc [31]. L'injection IV de l'ularitide produit des effets vasodilatateurs et natriurétiques similaires à ceux de l'urodilatine. Les études de dose — SIRIUS I et II — ont montré des effets bénéfiques sur les symptômes et les mesures hémodynamiques. Dans SIRIUS II (phase IIb), 221 patients avec IC chronique décompensée (NYHA III ou IV) étaient randomisés à recevoir placebo, l'ularitide 7,5 ng/kg par minute, 15 ng/kg par minute ou 30 ng/kg par minute en infusion continue en plus de la thérapie standard [32]. À six heures, les patients dans les groupes de traitement avaient une réduction significative de PCAP et des résistances vasculaires systémiques, ainsi qu'une augmentation de l'index cardiaque. Ces effets ont commencé une heure après l'initiation de l'infusion. Une étude de phase III est en cours (TRUE-AHF, NCT01661634), qui prend notamment en compte certaines des critiques émises contre l'essai ASCEND-HF précédemment évoqué. Cette étude inclura 2 116 patients avec ICA, PA systolique supérieure ou égale à 110 mmHg et les randomisera entre placebo et ularitide (15 ng/kg par minute) pendant 48 heures. Le traitement devra être débuté dans les 12 heures suivant l'admission et chez un patient encore dyspnéique et sous traitement non modifié depuis au moins deux heures. Le critère de jugement principal est une variable composite associant de façon hiérarchisée au cours des 48 heures de traitement : une auto-évaluation du patient, l'amélioration ou l'aggravation de l'IC telle que requérant une intervention supplémentaire. Au final, le critère sera annoté « pire », « amélioré » ou « inchangé ». Un critère de sécurité sera la combinaison décès toutes causes et réhospitalisation cardiovasculaire à 30 jours. Les résultats sont attendus fin 2016.

#### **Clevidipine**

La clevidipine est une dihydropyridine de quatrième génération, utilisable par voie IV seulement. Les effets vasodilatateurs de la clevidipine sont sélectifs sur le système artériel sans affectation de la capacitance veineuse. Ainsi, la clevidipine augmente indirectement le débit cardiaque [33]. Elle ne possède pas d'effets négatifs inotropes ou chronotropes. Elle est métabolisée dans le flux sanguin avec une demi-vie d'une minute permettant une titration très rapide. L'essai PRONTO a testé son efficacité et sa sécurité d'emploi sur 104 patients avec OAP hypertensif (PA systolique  $\geq$  160 mmHg) dans la première heure après l'admission à l'hôpital [34]. Le traitement comparateur était une thérapie antihypertensive standard incluant le plus souvent nitroglycérine ou nicardipine. Les critères de jugement étaient la PA systolique à 30 minutes

et la dyspnée. Les patients recevant la clevidipine ont atteint la PA ciblée plus souvent (70,5 vs 36,6 % ;  $p = 0,002$ ), et la dyspnée a été améliorée plus rapidement. Les critères de sûreté ont été atteints, sauf un excès d'hypotension asymptomatique sous clevidipine. Un essai de phase IIb PRONTO II a été lancé avec un recrutement de 500 patients avec ICA. Deux groupes y seront analysés séparément : PA systolique : 120–140 mmHg et PA systolique 140–160 mmHg.

### Agonistes de l'adénylate-cyclase

Le cinaciguat, le riociguat et le vericiguat sont des activateurs directs de la guanylate-cyclase soluble (sGC) qui agissent indépendamment de l'oxyde nitrique [35]. Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (IPDE5, type sildénafil) agissent en aval de l'adénylate-cyclase, par l'inhibition de la dégradation du GMPc. La baisse de l'activité de l'adénylate-cyclase et la baisse de production de GMPc dans l'IC pourraient expliquer l'absence de bénéfice clair des IPDE5 dans l'IC. Les activateurs directs de l'adénylate-cyclase ont donc théoriquement un avantage sur les IPDE dans l'IC. Les études chez animal avec le cinaciguat ont montré une vasodilatation artérielle et veineuse et des effets antihypertrophiques et antifibrotiques. Le premier essai clinique avec le cinaciguat a confirmé l'efficacité hémodynamique, avec une réduction de la post- et de la précharge et une augmentation secondaire du débit cardiaque, tout en préservant la fonction rénale. Le programme COMPOSE est un ensemble de trois études randomisées de phase IIb, comparant en double insu contre placebo plusieurs doses de cinaciguat dans l'ICA [36]. Les doses élevées (50, 100 et 150 mcg/hr) étaient associées à une diminution trop forte de la PA, conduisant à l'arrêt prématuré de ces études. Parallèlement à COMPOSE, une étude de phase IIb randomisée contrôlée avec placebo a inclus 139 patients avec IC chronique ayant une PCAP supérieure ou égale à 18 mmHg [37]. L'efficacité était évaluée sur le cathétérisme. Une diminution significative de la PCAP et de la pression de l'oreillette droite, des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires, et une augmentation significative de l'index cardiaque furent observées. Un grand taux d'hypotension a aussi conduit à l'arrêt prématuré de cette étude. Postérieurement, l'étude fut critiquée, comme dans d'autres études avec les vasodilatateurs, car la PA à l'inclusion n'était pas assez élevée, biaisant au final l'estimation du potentiel clinique de la molécule [26].

Le riociguat est développé essentiellement dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) primitive, mais également dans l'HTAP secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche. Deux essais ont été publiés. La petite étude de phase IIa DILATE-1a montrée chez 39 patients avec IC chronique, FEVG préservée et HTAP, qu'une simple dose orale de riociguat diminuait la PA systolique, augmentait le

volume systolique, mais ne modifiait pas les pressions de remplissage ni la PA pulmonaire. L'essai LEPHT a ensuite inclus environ 200 patients en IC avec FEVG inférieure à 45 % et après un cathétérisme confirmant une pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne supérieure ou égale à 25 mmHg [38]. Les patients étaient randomisés entre quatre groupes : placebo et trois dosages de riociguat, pendant 16 semaines. L'évaluation était faite sur un nouveau cathétérisme cardiaque droit et la PAP moyenne. Finalement, la baisse de PAP moyenne ne s'est pas avérée significative, alors que des améliorations significatives étaient notées sur des critères secondaires : index cardiaque, résistances vasculaires systémiques et pulmonaires.

Enfin, un troisième agoniste de la guanylate-cyclase — vericiguat — est en cours de développement dans l'ICA. Le programme SOCRATES l'évalue via deux études de phase II, randomisées contrôlées, avec plusieurs dosages, dans l'IC, soit à FEVG altérée, soit à FEVG préservée. Les patients sont inclus au décours d'une décompensation (initiation avant la sortie), et le critère de jugement est la variation des taux sanguins de peptides natriurétiques. Les résultats dans l'IC à FEVG réduite (SOCRATES-REDUCED) viennent d'être publiés [39] et ne montrent un effet statistiquement positif sur le NTproBNP qu'avec les doses les plus fortes, en analyse secondaire. D'autres résultats seront donc nécessaires pour confirmer ou non le potentiel de cette molécule.

### Nouveaux diurétiques et/ou néphroprotecteurs

Le traitement diurétique de l'ICA est le plus souvent indispensable et repose sur les diurétiques de l'anse — furosémide et bumétanide — depuis plus de trois décennies. Par voie IV, il n'y a pas de différence entre ces deux molécules, en dehors des doses à utiliser bien sûr. Il existe un troisième diurétique de l'anse — torsemide —, qui n'est pas commercialisé en France. Ce dernier aurait quelques avantages, grâce à un effet inhibiteur sur l'aldostérone, mais son utilité clinique par rapport au furosémide reste à démontrer [40]. Le mode d'utilisation des diurétiques dans l'ICA reste sujet à des discussions : fortes doses d'emblée ou non, injection continue ou bolus par exemple. L'essai institutionnel nord-américain DOSE a essayé de répondre à ces deux questions [41] en randomisant 308 IC décompensées d'une part entre fortes doses (2,5 fois la dose avant la décompensation) et faibles doses (même dose que celle précédant la décompensation) et d'autre part entre deux injections quotidiennes et une perfusion continue de huit heures [41]. Les stratégies étaient testées pendant au moins 48 heures et comparées en double insu. Les deux critères de jugement étaient la dyspnée et la fonction rénale à 72 heures. Globalement, il n'y avait pas de différence entre ces différentes stratégies. La stratégie

forte dose avait un bénéfice à la limite de la significativité. Plus problématiques sont l'évaluation correcte des changements de volémie, notamment en cours d'hospitalisation, la gestion de la résistance aux diurétiques et celle de l'insuffisance rénale aiguë en cours de traitement ou de l'hyponatrémie. La résistance aux diurétiques reste mal définie, de même que la simple mesure de l'efficacité des diurétiques. Très récemment, plusieurs experts ont proposé quelques définitions [42]. En cas de résistance aux diurétiques, la combinaison des diurétiques de l'anse à un thiazidique et/ou un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes est préconisée, sans que son efficacité eût été évaluée dans un essai contrôlé. Un élément en faveur de cette stratégie est venu récemment de l'étude CARESS-HF, qui avait évalué l'ultrafiltration dans l'ICA et n'avait pas montré de bénéfice par rapport à une stratégie de combinaison agressive de diurétiques de l'anse et de thiazidiques [43]. La dégradation aiguë de la fonction rénale est fréquente et associée à un risque accru d'événements cliniques ultérieurs [44]. Ses mécanismes sont notamment hémodynamiques avec un rôle central soit de l'excès de congestion veineuse, soit de la décongestion rapide. D'autres facteurs (inflammation, hormones...) sont également importants. Il existe un vrai besoin d'alternatives efficaces dans le traitement « décongestif », qui soient également bénéfiques sur la fonction rénale et la natrémie. La dopamine à faibles doses ou doses « rénales » (2 à 3 µg/kg par minute) n'a pas de bénéfice clinique [45]. Les antagonistes des récepteurs à la vasopressine ont un potentiel en cours d'évaluation.

#### **Antagonistes des récepteurs à la vasopressine ou vaptans**

Dans l'IC sévère ou décompensée, il y a une stimulation non osmotique de la sécrétion d'argine-vasopressine. L'activation des récepteurs à la vasopressine V1 et V2 conduit respectivement à une rétention inappropriée d'eau, à une hyponatrémie et à une vasoconstriction artérielle. Le tolvaptan est un bloqueur des récepteurs V2 qui a été évalué dans l'ICA au travers de deux essais. ACTIVATE-CHF l'avait comparé en double insu contre un placebo chez 319 ICA ; le tolvaptan réduisait davantage le poids à 24 heures, sans dégradation de la fonction rénale. L'essai de phase III EVEREST a randomisé 4 133 ICA avec FEVG inférieure à 40 % dans les 48 heures suivant leur admission et a comparé placebo et tolvaptan 30 mg/j pendant six mois [46,47]. Les deux critères d'évaluation étaient la perte de poids et la réduction de la dyspnée à la sortie d'une part et la mortalité cardiovasculaire et/ou la réhospitalisation pour IC à six mois d'autre part. Le bénéfice du tolvaptan dans cet essai fut la perte de poids/œdèmes (0,6 à 1,0 kg par rapport au placebo), confirmant au moins son efficacité aquarétique. En parallèle, l'utilisation de tolvaptan induisait une baisse significative des

doses de diurétiques par rapport au placebo. Le bénéfice était plus marqué dans le sous-groupe de patients hyponatrémiques, avec même un bénéfice sur la mortalité en cas de natrémie inférieure à 130 mM. Néanmoins, l'absence de bénéfice significatif sur la dyspnée, puis sur le critère réhospitalisations/mortalité a freiné le développement de cette classe, malgré son potentiel. Actuellement, le tolvaptan est indiqué dans le traitement de l'hyponatrémie. Deux essais supplémentaires dans l'ICA — TACTIS et SECRET of CHF — sont en cours avec des effectifs modestes (250 chacun), mais en se focalisant sur le bénéfice clinique à court terme via une évaluation plus fine que dans EVEREST. Un autre essai randomisé — ACTIVATE — a également été planifié dans l'ICA avec une inclusion guidée par les taux sanguins de copeptine (équivalent de la vasopressine).

#### **Agonistes des récepteurs à l'adénosine**

Les récepteurs A1 de l'adénosine ont un rôle dans l'hémodynamique intrarénale et le rétrocontrôle tubuloglomérulaire qui a été exploré dans l'ICA avec un antagoniste sélectif, la rolofylline, utilisable par voie IV. Après des résultats de phase II très prometteurs (potentialisation de l'effet des diurétiques avec moindre dégradation de la fonction rénale), un essai de phase III randomisé contrôlé — PROTECT — a inclus 2 033 patients avec ICA dans les 24 heures de leur admission [48]. Comparativement au placebo, la rolofylline IV pendant trois jours n'a eu aucun bénéfice sur le critère primaire combinant les symptômes, la mortalité et les modifications de fonction rénale, ni sur aucun des critères secondaires, ce qui a mis un terme au développement de cette classe.

#### **Conclusion**

Le traitement médicamenteux actuel de l'ICA est le même qu'il y a 30 ans. Or, au vu de la morbidité de cette pathologie très fréquente, des progrès sont nécessaires dans notre arsenal thérapeutique. L'augmentation de l'inotropisme suscite encore quelques espoirs grâce à des molécules aux mécanismes d'action originaux. En attendant de nouveaux résultats, et hors situation clinique de grande urgence, l'utilisation des inotropes est dénuée de preuves. La diminution des conditions de charge est une stratégie logique, d'autant que la majorité des ICA ont une PA normale, voire élevée. De nouveaux vasodilatateurs sont développés avec certains résultats prometteurs, au moins chez les patients avec une PA normale ou haute. Enfin, le champ des diurétiques et du traitement médicamenteux « décongestionnant », partie thérapeutique quasi indispensable de toute ICA, reste limité aux seuls diurétiques de l'anse. La validation « clinique » de ces molécules est difficile, ne serait-ce

que du fait d'un relatif défaut de comparateur fiable et du choix des critères de jugement. Concernant ce dernier point, il est en effet urgent que la communauté scientifique et médicale s'accorde sur une grille d'évaluation clinique.

**Liens d'intérêts :** Damien Logeart a reçu des honoraires (orateur, conseil) et/ou des subventions des firmes industrielles suivantes : Novartis, Sanofi, Servier, Pfizer.

## Références

- Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, et al (2013) Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail* 15:465–76
- Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al (2013) First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis* 106:570–85
- Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al (2011) Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 37:619–26
- Tarvasmaki T, Harjola VP, Nieminen MS, et al (2014) Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. *J Card Fail* 20:723–30
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 14:803–69
- Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al (2015) Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 17:544–58
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 62:e147–e239
- Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al (2015) Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* [in press]
- Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al (2015) Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 17:501–509
- Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, et al (2013) Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail* 15:465–76
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al (2012) Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *New Engl J Med* 367:1287–96
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al (2006) EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 27:2725–36
- Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al (2005) In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 46:57–64
- Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al (2000) Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36:1903–12
- Parissis JT, Paraskevidis I, Bistola V, et al (2006) Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 98:1489–92
- De Luca L, Proietti P, Celotto A, et al (2005) Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 150:563–8
- Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al (2007) Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 21:431–5
- Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevidis I, Mebazaa A (2009) Levosimendan: from basic science to clinical practice. *Heart Fail Rev* 14:265–75
- Follath F, Cleland JG, Just H, et al (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 360:196–202
- Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL (2006) Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 8:105–10
- Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al (2002) Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 23:1422–32
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 297:1883–91
- Arrigo M, Mebazaa A (2015) Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med* 41:912–5
- Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al (2011) The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase II trial. *Lancet* 378:676–83
- Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al (2011) Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 378:667–75
- Levy PD, Laribi S, Mebazaa A (2014) Vasodilators in acute heart failure: review of the latest studies. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2:126–32
- Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, et al (2009) Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 14:321–9
- Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al (2009) Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (PRELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 373:1429–39
- Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al (2013) Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 381:29–39
- O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al (2011) Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 365:32–43
- Anker SD, Ponikowski P, Mitrovic V, et al (2015) Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. *Eur Heart J* 36:715–23

32. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, et al (2006) Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J* 27:2823–32
33. Nordlander M, Sjoquist PO, Ericsson H, Ryden L (2004) Pharmacodynamic, pharmacokinetic and clinical effects of clevidipine, an ultrashort-acting calcium antagonist for rapid blood pressure control. *Cardiovasc Drug Rev* 22:227–50
34. Peacock WF, Chandra A, Char D, et al (2014) Clevidipine in acute heart failure: results of the A Study of Blood Pressure Control in Acute Heart Failure-A Pilot Study (PRONTO). *Am Heart J* 167:529–36
35. Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, et al (2013) Soluble guanylate-cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 18:123–34
36. Gheorghiade M, Greene SJ, Filippatos G, et al (2012) Cinaciguat, a soluble guanylate-cyclase activator: results from the randomized, controlled, phase IIb COMPOSE programme in acute heart failure syndromes. *Eur J Heart Fail* 14:1056–66
37. Erdmann E, Semigran MJ, Nieminen MS, et al (2013) Cinaciguat, a soluble guanylate-cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 34:57–67
38. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al (2013) Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 128:502–11
39. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al (2015) Effect of vericiguat, a soluble guanylate-cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 314:2251–62
40. Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, et al (2015) A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J* 169:323–33
41. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al (2011) Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *New Engl J Med* 364:797–805
42. Valente MA, Voors AA, Damman K, et al (2014) Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J* 35:1284–93
43. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al (2012) Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *New Engl J Med* 367:2296–304
44. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, et al (2010) Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 31:2791–8
45. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al (2013) Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 310:2533–43
46. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr, et al (2007) Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 297:1319–31
47. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Jr, et al (2007) Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 297:1332–43
48. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al (2010) Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 363:1419–28