

Les bêta-bloquants et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone améliorent-ils la survie et diminuent-ils la morbidité chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection préservée ?

Référence

Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub2

Analyse de

Maureen Lanssen, assistante en médecine générale, UCLouvain, Michel De Jonghe, CAMG, UCLouvain

Question clinique

Quelle est l'efficacité des bêta-bloquants, des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et des inhibiteurs de la néprilysine/antagonistes de l'angiotensine versus placebo ou abstention thérapeutique en termes de survie, de morbidité cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de qualité de vie et de taux de potassium chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection préservée ?

Contexte

L'insuffisance cardiaque est une condition courante qui se manifeste quand la fonction du myocarde est détériorée. Elle se manifeste par de la dyspnée, de la fatigue et entraîne une réduction de la durée de vie (1-5). La contractilité myocardique est basée sur l'étude de la fraction d'éjection ventriculaire. Cette dernière peut être réduite (<40%), préservée (≥50%) ou intermédiaire (40 à 49%). Dans à peu près la moitié des cas d'insuffisance cardiaque, il y a une réduction de la contractilité du myocarde (insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite) et plusieurs traitements ont prouvé leur efficacité en termes de survie et de réduction d'hospitalisation. Au contraire, en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP), il existe une incertitude quant à un réel effet bénéfique de ces mêmes traitements médicamenteux. Nous avons déjà proposé en 2019 (6) une analyse critique d'une synthèse méthodique avec méta-analyse (7) relative à l'efficacité des médicaments en cas d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée. Nous avons conclu que les résultats observés n'apportaient pas d'éléments suffisamment probants pour remettre les recommandations (4,5) en cause (utilisation de diurétiques à titre symptomatique en cas de rétention hydrique), tout en soulignant un intérêt potentiel des bêta-bloquants chez certains patients dont le phénotype était encore à préciser. Une nouvelle méta-analyse de la Cochrane refait le point sur la question avec, selon les auteurs, une méthodologie plus stricte.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- bases de données : Embase, Embase classic, ClinicalTrials.gov, Cochrane central register of controlled trials (central) in the Cochrane Library, Medline (Ovid 1946 to July week

2/2017), Medline in-process and other non-indexed citations, Ovid, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ; recherche effectuée jusqu'en juillet 2017

- listes des références des articles trouvés, contact avec les auteurs et les promoteurs des études
- toutes les informations disponibles pour chaque étude incluse ont été recherchées en détails ; les auteurs des articles originaux ont été contactés si nécessaire
- aucune restriction de langue ou de type de publication.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : les auteurs ont inclus les RCTs avec une conception en groupe parallèle, avec des participants adultes (≥ 18 ans) avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) supérieure à 40% ; étude complète ou juste résumés et études non publiées
- critères d'exclusions : les études avec cross-over jugées inadaptées d'un point de vue méthodologique à la question clinique
- parmi les 7831 études trouvées, 37 études ont été retenues.

Population étudiée

- 18311 participants adultes de 18 ans ou plus répartis selon l'âge, le sexe, une fraction d'éjection comprise entre 40% et 49% ou $\geq 50\%$, une durée du suivi soit < 12 mois ou ≥ 12 mois ; des sous-groupes ont également été réalisés en fonction de la mortalité cardiovasculaire et de la nécessité ou pas d'être hospitalisé pour décompensation cardiaque.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaire : mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour décompensation cardiaque, hyperkaliémie
- critères de jugement secondaire : mortalité de toutes causes, qualité de vie (mesurée avec l'échelle de mesure **Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire** (8) or **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire** (9)), sorties d'étude pour hypotension, hyperkaliémie, insuffisance rénale.

Résultats

- critères de jugement primaires :
 - 10 études (3087 participants) portant sur les bêta-bloquants (BB) ont été incluses : une analyse sommée indiquait une réduction de la mortalité cardiovasculaire (15% des participants dans le bras d'intervention versus 19% dans le bras contrôle ; RR de 0,78 avec IC à 95% de 0,62 à 0,99 ; nombre de sujets à traiter (NNT) de 25 ; N = 3 études ; n = 1046 participants) ; toutefois, la qualité des preuves selon GRADE était faible et aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire n'a été observé lorsque l'analyse était limitée aux études présentant un faible risque de biais (RR de 0,81 avec IC à 95% de 0,50 à 1,29 ; N = 1 étude ; n = 643 participants) ; il n'y avait aucun effet sur la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou les mesures de la qualité de vie ; toutefois, étant donné le peu de données disponibles, ces effets ne sont pas certains
 - 12 études (4408 participants) portant sur les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) ont été incluses : le traitement par ARM réduisait les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (11% des participants dans le bras d'intervention versus 14% dans le bras contrôle ; RR de 0,82 avec IC à 95% de 0,69 à 0,98 ; NNT de 41 ; N = 3 études ; n = 3714 participants ; preuve de qualité modérée selon GRADE) ; toutefois, l'effet sur les mesures de la mortalité cardiovasculaire, de la mortalité toutes causes confondues et de la qualité de vie était faible ou nul ; le traitement par ARM était associé à un risque plus élevé d'hyperkaliémie (16% des participants dans le groupe d'intervention versus 8% dans le groupe contrôle ; RR

de 2,11 avec IC à 95% de 1,77 à 2,51 ; N = 6 études ; n = 4291 participants ; preuves de qualité élevée selon GRADE)

- 8 études (2061 participants) portant sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ont été incluses, dont les preuves ont été évaluées comme étant globalement de qualité modérée selon GRADE : les preuves suggéraient que le traitement par IECA n'a probablement que peu ou pas d'effet sur la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou la qualité de vie ; les données pour l'effet des IECA sur l'hyperkaliémie étaient seulement disponibles pour une des études incluses (RR de 5,27 avec IC à 95% de 0,26 à 106,16 ; n = 74 participants ; niveau de preuve très faible)
- 8 études (8755 participants) portant sur les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ont été incluses, dont les preuves ont été évaluées comme étant globalement de qualité élevée selon GRADE : les preuves suggéraient que le traitement par ARA n'a que peu ou pas d'effet sur la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou la qualité de vie ; les ARA étaient associés à une augmentation du risque d'hyperkaliémie (0,9% des participants dans le groupe d'intervention versus 0,5% dans le groupe contrôle ; RR de 1,88 avec IC à 95% de 1,07 à 3,33 ; N = 2 études ; n = 7148 participants ; preuves de qualité élevée selon GRADE)
- les auteurs n'ont identifié qu'une seule étude contrôlée par placebo en cours et étudiant l'effet des inhibiteurs de la néprilysine/antagonistes de l'angiotensine (INAA) chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il y a des preuves que le traitement par ARM réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP). Toutefois, les effets sur les critères de jugement liés à la mortalité et la qualité de vie restent incertains. Les données disponibles pour les bêta-bloquants, les IECA, les ARA et les INAA sont limitées et il n'est pas évident que ces traitements aient un rôle dans le traitement de l'ICFEP en l'absence d'une indication alternative pour leur utilisation. Cette revue exhaustive met en évidence des lacunes persistantes dans les faits probants, qui devraient être comblées grâce à plusieurs essais cliniques de grande envergure en cours.

Financement de l'étude

Cette étude a été financée par NIHR (National Institute for Health Research via Cochrane Infrastructure and NIHR Incentive funding to Cochrane Heart).

Conflits d'intérêts des auteurs

Un auteur signale avoir été aidé par une bourse du NIHR (National Institute for Health Research via Cochrane Infrastructure and NIHR Incentive funding to Cochrane Heart) et par la suite par une bourse de recherche sur les données de la santé UKRI (UK Research and Innovation). Deux auteurs ont reçu un remboursement de plusieurs firmes pharmaceutiques. Les autres auteurs ne mentionnent pas de conflits d'intérêt.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette synthèse méthodique avec méta-analyses ont effectué une recherche approfondie de la littérature dans diverses bases de données, dans différentes langues et ont aussi directement

contacté les auteurs et effectué une sélection manuelle des abstracts de congrès pour rechercher des travaux non publiés. Toutes les études trouvées ont passé une sélection effectuée de manière indépendante par deux auteurs avec en cas de désaccord l'intervention d'une personne tierce. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient clairement prédéfinis ; ainsi, les patients ne répondant pas à la définition d'IC, les études dont le protocole n'était pas adéquat ou les méthodes diagnostiques n'étant pas correctement décrites étaient exclues. Deux auteurs indépendants l'un de l'autre, ont évalué le risque de biais en utilisant les critères du " Cochrane handbook for systematic reviews of interventions » (Higgins 2011). Ils ont séparé le risque de biais en trois sous-groupes à savoir haut, moyen et faible risque et ils ont réalisé un tableau reprenant la classification des risques de biais de chaque étude. Vingt-six études ont été jugées non claires concernant le risque de biais. Les auteurs signalent cependant qu'il est possible qu'ils soient passés à côté d'études existantes par faute d'inattention et que certaines études ne sont pas citées car ils attendaient la réponse des chercheurs, certains éléments manquant de clarté. Les auteurs ont utilisé la méthode GRADE pour estimer le niveau de preuve soutenant les résultats observés. Les auteurs n'ont fait part d'aucun conflit d'intérêt concernant cette étude, sauf deux. Dans cette méta-analyse, les auteurs ont constaté d'importantes différences entre les diverses études étudiées (petite étude, effet du traitement non significatif). Ils ont utilisé le modèle d'effets fixes quand une hétérogénéité faible était constatée et un modèle d'effets aléatoires en cas d'hétérogénéité plus importante ($I^2 \geq 50\%$). Seule la durée du suivi a pu servir pour faire des sous-groupes car pour les autres critères, les données n'étaient pas disponibles.

Les études en cross-over ont été exclues car elles étaient jugées inappropriées par rapport à la question posée dans cette synthèse. Elles ne conviendraient pas au caractère progressif de l'insuffisance cardiaque. Les auteurs ont voulu rechercher un biais de publication, mais 10 études pour chaque comparaison n'ont pu être réunies : dès lors, aucun funnel plot n'a été réalisé.

Interprétation et mise en perspective des résultats

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses inclus 37 études versus 22 dans l'étude de Zheng et al. (7) analysée auparavant dans Minerva (6).

Elle met en évidence un effet bénéfique des bêta-bloquants dans l'IC avec FE préservée, mais le niveau de preuve est faible car les études incluses étaient constituées d'un petit échantillon de population ou présentaient une méthodologie peu claire (10). De plus, quand les auteurs analysent les résultats uniquement à partir des études à faibles risque de biais méthodologiques, plus aucun bénéfice n'est observé. Malgré une augmentation du nombre d'études réalisées sur le sujet ainsi que l'élargissement des différentes molécules étudiées (carvédilol, nébivolol, propranolol, métoprolol et bisoprolol), nous n'avons pas encore de réponse claire à ce sujet (6).

En termes d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la méta-analyse met en avant l'effet bénéfique des antagonistes aux récepteurs à minéralocorticoïdes, avec un niveau de preuve modéré. Pour rappel, les minéralocorticoïdes sont sans effet démontré pour la mortalité de toutes causes ou cardiovasculaire. Ces résultats n'ont été disponibles que pour 3 RCTs sur les 12 incluses. À remarquer également que le risque d'hyperkaliémie est multiplié par 2.

Les résultats relatifs aux IECa et aux sartans comparés au placebo ou à l'absence de traitement ne présentent pas d'intérêt clinique.

Enfin, aucun effet positif sur la qualité de vie n'a été observé tant les qualités de preuves étaient faibles, quelles que soient les molécules étudiées.

Il n'y avait pas d'études finalisées concernant l'effet des inhibiteurs de la néprilysine/antagonistes de l'angiotensine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée.

Cette synthèse méthodique présente quelques limites. Nous ne savons pas si les sujets étudiés présentaient d'autres comorbidités ; si au final la majorité de la population étudiée se situe dans une tranche d'âge plus spécifique ; ni la répartition géographique des études incluses, ceci afin de pouvoir juger au mieux l'extrapolabilité des résultats de cette étude.

La conclusion des auteurs reste honnête. Ils admettent qu'il existe des lacunes persistantes dans les preuves. Cependant, nous pouvons affirmer qu'actuellement, de nouvelles méta-analyses sur ce sujet n'apporteront plus rien de nouveau : les inconnues sont importantes, et seules des RCTs correctement construites méthodologiquement pourront apporter des réponses valides. Les auteurs parlent d'ailleurs de plusieurs essais cliniques de grande envergure, actuellement en cours, et qui devraient combler ces lacunes.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses de la Cochrane avec une méthodologie très correcte mais incluant de nombreuses études avec des biais méthodologiques difficilement évaluables ou importants met en évidence que l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes permettrait de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée (ICFEP), tout en augmentant le risque d'hyperkaliémie. Le rôle bénéfique des bêta-bloquants n'est toujours pas clairement démontré. Il est actuellement clairement démontré que les IECA et les ARA n'apportent pas de bénéfice clinique en cas d'ICFEP. Les résultats relatifs aux INAA sont encore attendus.

Pour la pratique

Cette étude s'accorde avec les guides de pratique cliniques (GPC) actuels (1-5) concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée. Cette nouvelle synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane relative à l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée montre que les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes semblent avoir une place dans la prise en charge médicamenteuse en diminuant le nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. L'effet des bêta-bloquants n'est toujours pas clairement démontré, la prudence est donc de mise. Par contre, les IECA et les ARA se sont révélés inutiles dans les insuffisances cardiaques avec fraction d'éjection préservée.

Références

1. Ancion A, D'Orio V, Lancellotti P, et al. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Liège* 2017;72:68-73. Consulté sur https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/211781/1/rev%20med%20lg%20201702_04.pdf
2. Westphal JG, Bekfani T, Schulze PC, et al. What's new in heart failure therapy 2018? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;27:921-30. DOI: 10.1093/icvts/ivy282
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. SIGN publication no. 147. March 2016.
6. Chevalier P. Quels médicaments efficaces en cas d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ? *MinervaF* 2019;18(1):7-10.
7. Zheng SL, Chan FT, Nabebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:407-15. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311652
8. Naveiro-Rilo JC, Diez-Juárez DM, Romero Blanco A, et al. Validation of the Minnesota living with heart failure questionnaire in primary care. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1419-27. DOI: 10.1016/S1885-5857(10)70276-0
9. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12). Rev 2012/04/16. Consulté sur <http://www.columbiaheartvalve.org/sites/default/files/PDF-Kansas-City-Questionnaire.pdf>
10. Yamamoto K. β -Blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction: importance of dose and duration. *J Cardiol* 2015;66:189-94. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.02.004