



Perspectives thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque



Rev Med Suisse 2012; 8: 1591-7

E. Nellessen
L. Piérard

Dr Eric Nellessen
Pr Luc Piérard
Service de cardiologie
CHU Sart-Tilman
4000 Liège, Belgique
enellessen@chu.ulg.ac.be
lpierard@chu.ulg.ac.be

Perspectives in the management of congestive heart failure

Heart failure constitutes a major public health problem. Its incidence continues to grow and its prognosis remains poor. Therapeutic approach of chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction is well codified. Recommended medical treatment is presented with the description of the different therapeutic classes. Recent advances are discussed. New therapeutic targets are described. Optimization of recognized treatment and application to heart failure of drugs used for other indications are developed. Therapeutic approach of heart failure with preserved ejection fraction is tackled but stays far less well defined. Many studies concerning treatment of acute heart failure are ongoing.

L'insuffisance cardiaque représente un problème majeur de santé publique. Son incidence s'accroît sans cesse et son pronostic reste sombre. La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique du ventricule gauche est bien codifiée. Les différentes classes médicamenteuses reconnues sont passées en revue. Plusieurs avancées récentes sont décrites. Elles portent sur l'étude de nouvelles cibles thérapeutiques, l'optimisation de l'usage des médicaments reconnus dans l'insuffisance cardiaque et l'application à cette pathologie de substances utilisées dans d'autres indications. La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque dite «à fonction systolique préservée» est beaucoup moins claire. Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë fait l'objet de nombreuses études.

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque se définit par un état physiopathologique au cours duquel le cœur est devenu incapable d'assurer un débit suffisant pour répondre aux besoins métaboliques des différents organes.¹

En 2012, ce syndrome représente toujours un problème majeur de santé publique. Si, pour diverses raisons (vieillesse de la population, meilleure prise en charge de l'infarctus du myocarde et des pathologies cardiovasculaires en général, dépistage plus précoce), l'incidence de ce syndrome ne fait que croître – on attend en effet un doublement du nombre d'insuffisants cardiaques pour 2040 – son pronostic reste sombre, associé à une mortalité à quatre ans de l'ordre de 50%. Dans les formes graves (stade IV de la New York Heart Association – NYHA), la mortalité peut atteindre 50 à 70% à un an.²

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique évolutive émaillée d'épisodes aigus de décompensation. Il s'agit, pour cette raison, de la première cause d'hospitalisation après l'âge de 65 ans, entraînant un coût énorme pour la santé publique.³ Si l'approche thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique associée à une dysfonction systolique du ventricule gauche est bien codifiée (elle fait d'ailleurs l'objet de recommandations internationales publiées régulièrement, la dernière version étant en attente de publication cette année dans le *Journal européen de cardiologie* et déjà disponible sur le site web de la Société européenne de cardiologie, www.escardio.org), la forme à fonction systolique préservée est moins bien comprise et aucun traitement n'a actuellement pu démontrer de bénéfice sur la mortalité. L'approche de l'insuffisance cardiaque aiguë fait l'objet de nombreuses études.

TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

A côté du traitement médicamenteux, qui sera prioritairement envisagé dans cet article, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque comporte également d'autres volets.



Approche multidisciplinaire

L'approche multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque fait partie des recommandations depuis 2005.⁴ Elle repose sur toute une équipe médicale (médecin traitant, cardiologue) et paramédicale (kinésithérapeutes, diététiciennes, psychologues, assistantes sociales...), coordonnée par une infirmière spécialisée dans l'information et l'éducation thérapeutique de ces patients (figure 1). Progressivement, ces derniers sont responsabilisés par rapport à leur propre prise en charge, dont ils deviennent des acteurs à part entière. L'objectif principal de ce type d'approche est de diminuer les hospitalisations à répétition pour des épisodes de décompensation cardiaque qui peuvent souvent être évités par des moyens simples comme la restriction hydrosodée, par exemple, ou l'adaptation précoce de la posologie des diurétiques en fonction de l'évolution des symptômes.

Electrostimulation

L'approche «électrique» de l'insuffisance cardiaque fait appel à la thérapie de resynchronisation et aux défibrillateurs implantables.

La notion d'asynchronisme de contraction des différentes cavités cardiaques les unes par rapport aux autres ainsi que des différentes parois du ventricule gauche, objectivée d'abord chez les insuffisants cardiaques sévères présentant d'importants troubles de la conduction électrique et en particulier un bloc de branche gauche complet, a entraîné le développement de techniques de «resynchronisation» moyennant une stimulation électrique précise des différentes cavités. Cette approche a été validée dans de nombreuses études randomisées, montrant un bénéfice à la fois sur la capacité d'effort, le remodelage cardiaque, mais aussi sur les hospitalisations et la mortalité.⁵ Elle est aujourd'hui recommandée pour la prise en charge des insuf-

fisants cardiaques qui restent symptomatiques malgré un traitement médicamenteux optimal.

Néanmoins, environ un patient sur trois ne verra aucun bénéfice après l'implantation d'un tel appareillage, sans qu'on ne puisse en déterminer précisément les raisons. De nombreuses études, notamment échocardiographiques, ont déjà été réalisées pour essayer de déterminer des critères de prédiction d'efficacité avant l'implantation, mais actuellement ces questions restent malheureusement sans réponse précise.

Le défibrillateur automatique implantable a montré un bénéfice évident sur la survie chez les patients ayant été victimes de mort subite (prévention secondaire). En prévention primaire, il est également recommandé lorsqu'il existe une dysfonction systolique sévère du ventricule gauche.⁶ Le prix de cet appareillage représente une contrainte non négligeable à son implantation et les critères de remboursement sont souvent plus stricts que les indications elles-mêmes.

Techniques chirurgicales

Les techniques chirurgicales qui peuvent aider à ralentir la progression de l'insuffisance cardiaque sont multiples et varient en fonction de l'étiologie: pontages aorto-coronariens, plasties et remplacements valvulaires, techniques de remodelage cardiaque.⁷ La transplantation cardiaque demeure le traitement de choix de l'insuffisance cardiaque réfractaire.⁸ La carence de donneurs reste l'élément limitant principal et le nombre de transplantations cardiaques réalisées dans le monde chaque année s'est stabilisé. Par contre, le développement des techniques d'assistance circulatoire pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale en attente de transplantation ou pour implantation définitive (*destination therapy*) est en plein essor, surtout depuis l'apparition des assistances circulatoires «à débit continu». En effet, cette technique est grevée de moins de complications que celle des assistances circulatoires à débit pulsatile et permet bien souvent un support circulatoire de longue durée chez un patient ambulatoire dans un délai de quelques semaines après l'implantation. A nouveau, toutes ces techniques ont un coût non négligeable et de nombreux progrès restent à accomplir avant d'atteindre la réalisation d'un «cœur artificiel» totalement implantable et d'une grande longévité.⁹

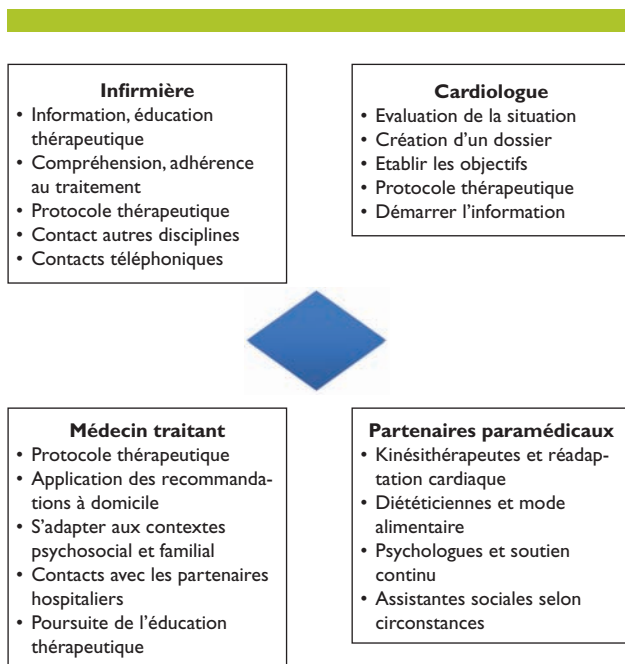


Figure 1. Approche multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque: rôle des partenaires principaux

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX RECONNU DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE AVEC DYSFONCTION SYSTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE (tableau 1)

Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque a considérablement évolué ces dernières décennies. De nombreuses études randomisées à large échelle ont permis de démontrer l'important bénéfice que pouvaient apporter diverses molécules.

La limitation de la réponse neuro-humorale qu'entraîne l'insuffisance cardiaque demeure toujours la cible principale actuelle du traitement. Le système rénine-angiotensine-aldostérone, dont l'activation est notamment responsable de rétention hydrosodée et de vasoconstriction périphé-



Tableau 1. Traitement médicamenteux reconnu de l'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique du ventricule gauche

Limitation de l'activation neuro-humorale
<ul style="list-style-type: none"> • Système rénine-angiotensine-aldostérone : <ul style="list-style-type: none"> – inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine – antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine – antagonistes des récepteurs de l'aldostérone • Système orthosympathique : <ul style="list-style-type: none"> – bêtabloquants
Optimalisation hémodynamique
<ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques • Vasodilatateurs • Digitaliques

rique, est partiellement bloqué à différents niveaux par des molécules comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone. Les bêtabloquants, autrefois contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque en raison de leur effet initial inotrope négatif, sont aujourd'hui largement recommandés pour limiter l'hyperactivité orthosympathique de l'insuffisance cardiaque.

Les différentes classes thérapeutiques précitées sont celles qui ont démontré une réduction de mortalité dans l'insuffisance cardiaque.

À côté de ces molécules principales, on dispose également de médicaments qui permettent une optimalisation hémodynamique. Parmi ceux-ci figurent les diurétiques, les vasodilatateurs et les digitaliques. Si le bénéfice sur la survie procuré par les diurétiques n'a jamais pu être démontré dans une étude clinique pour des raisons évidentes d'impossibilité de comparaison à un placebo, il va de soi que ces médicaments sont incontournables dans la prise en charge de la forme aiguë de l'insuffisance cardiaque.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

L'usage des IEC est recommandé à tous les stades de l'insuffisance cardiaque. En d'autres termes, cela signifie que tout insuffisant cardiaque devrait recevoir un IEC en l'absence de contre-indication ou d'intolérance. Le patient à haut risque cardiovasculaire bénéficie déjà de ce traitement avant même l'apparition de toute dysfonction ventriculaire gauche. S'agissant d'un effet de classe, tous les IEC peuvent être utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il est recommandé de majorer la posologie jus-

qu'à celles utilisées dans les grandes études de morbi-mortalité (tableau 2). Globalement, ce traitement entraîne une réduction relative de mortalité de l'ordre de 23% (réduction absolue de mortalité de 6,1%). Il faut traiter dix-neuf patients pour éviter un décès à un an (nombre de patients à traiter ou NNT = 19).¹⁰

Malgré tous ces bénéfices démontrés, on considère toujours à l'heure actuelle que ces molécules restent sous-utilisées ou sous-dosées dans le traitement des patients insuffisants cardiaques.

Bêtabloquants

L'usage des bêtabloquants est recommandé à tous les stades de l'insuffisance cardiaque symptomatique (classes II à IV de la NYHA) ainsi que chez le patient insuffisant cardiaque asymptomatique (classe I de la NYHA) après infarctus du myocarde. Un effet de classe n'a néanmoins pas été démontré et seuls le carvedilol, le bisoprolol, le métoprolol succinate et le nébivolol sont recommandés dans cette indication. Une réduction de mortalité relative de 32% (réduction de mortalité absolue de 4,4%) est attendue et le nombre de patients à traiter pour éviter un décès à un an est de 26 (NNT = 26). Comme pour les IEC, on considère que cette classe thérapeutique reste sous-utilisée et sous-dosée dans l'insuffisance cardiaque.¹¹

Antagonistes des récepteurs AT1 (sartans)

Les sartans sont considérés comme une alternative valable aux IEC en cas d'intolérance ou de contre-indication. Ils sont généralement mieux tolérés, n'entraînant pas de problème de toux. Ils sont parfois également utilisés en association aux IEC (en cas d'hypertension artérielle persistante notamment), mais cette indication est plus rare, la priorité étant d'associer IEC et antagonistes du récepteur de l'aldostérone. En effet, ces derniers ont démontré un bénéfice sur la survie des insuffisants cardiaques symptomatiques en association aux IEC (contrairement aux sartans qui n'ont démontré de bénéfice qu'en termes de réduction des hospitalisations). La triple association (IEC-sartans-antagonistes des récepteurs de l'aldostérone) n'est pas recommandée en raison d'effets secondaires trop importants (aggravation d'insuffisance rénale et hyperkaliémie).¹²

Antagonistes directs de l'aldostérone

La spironolactone est recommandée depuis 1999¹³ dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aux stades III et IV de la NYHA, en association aux IEC et aux bêtabloquants (réduction de mortalité relative de 30%).

L'éplérénone, molécule plus sélective du récepteur de l'aldostérone présentant moins d'effets secondaires de type

Tableau 2. Titration des bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque

Molécules	Dose initiale (mg/jour)	Paliers (mg/jour)	Nombre de prises/jour	Dose cible (mg/jour)
Carvédilol	3,125	6,25-12,5-25-50	Deux	50
Bisoprolol	1,25	2,5-3,75-5-7,5-10	Une	10
Nébivolol	1,25	2,5-5-10	Une à deux	10
Métoprolol succinate	12,5-25	25-50-100-200	Une	200



progestéronique, est recommandée aux stades II à IV de l'insuffisance cardiaque, mais aussi au stade I après infarctus du myocarde avec dysfonction systolique du ventricule gauche et/ou diabète.¹⁴

AVANCÉES RÉCENTES (tableau 3)

Echec de nouvelles cibles et explications potentielles

De nombreuses études cliniques ont tenté d'évaluer de nouvelles cibles thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque chronique. Malheureusement, la plupart n'ont pas permis de démontrer de bénéfice supplémentaire par rapport au traitement médicamenteux actuel.

- L'insuffisance cardiaque chronique s'accompagne d'un état inflammatoire contribuant à la dysfonction myocardique. Les cytokines font partie des molécules incriminées et l'éta-nercept, un antagoniste des récepteurs du TNF- α , a été évalué dans plusieurs essais cliniques à posologies différentes, sans néanmoins pouvoir montrer de bénéfice sur la mortalité ou les hospitalisations pour décompensation cardiaque.¹⁵
- L'endothéline, puissant agent vasoconstricteur libéré notamment par les cellules musculaires lisses du lit vasculaire, se retrouve en concentration élevée dans l'insuffisance cardiaque chronique. Le bosentan, antagoniste non sélectif du récepteur de l'endothéline, a été étudié, notamment chez les patients insuffisants cardiaques sévères (stades III et IV de la NYHA), mais n'a pas permis d'objectiver de bénéfice significatif par rapport à un placebo.¹⁶
- L'endopeptidase neutre dégrade certaines molécules comme les peptides natriurétiques, la bradykinine ou l'adré-nomédulline. L'inhibition de cette enzyme par l'omapatrilat (qui agit, en outre, comme un IEC) représentait également une approche prometteuse jusqu'à ce que l'étude Overture, comparant cette molécule à l'énalapril, ne montre pas de supériorité.¹⁷
- Les taux de vasopressine sont très élevés dans l'insuffisance cardiaque chronique et contribuent à la rétention hydrique. Les vaptans sont des antagonistes des récepteurs à cette hormone et ont également été très étudiés dans l'insuffisance cardiaque chronique. L'étude Everest a comparé l'effet du tolvaptan (antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine) à un placebo chez plus de 4000 patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique. Si un

effet bénéfique à court terme était objectivé sur la rétention hydrique et l'hyponatrémie, à nouveau, aucun bénéfice sur la mortalité n'a pu être démontré.¹⁸

Plusieurs explications potentielles sont avancées pour expliquer ces échecs :

- peut-être les cibles thérapeutiques ont-elles été mal choisies. Néanmoins, toutes ces études cliniques ont été précédées d'études de phases I et II dont les résultats étaient encourageants.
- La population de ces études n'était peut-être pas suffisamment ciblée : il est possible que certaines étiologies ou comorbidités aient pu influencer défavorablement les résultats et que l'analyse spécifique de certains sous-groupes aurait été positive.
- La posologie étudiée était peut-être inadéquate. A nouveau, des études préalables pour évaluer le meilleur rapport dose-efficacité contredisent cette hypothèse.
- La stratégie thérapeutique envisagée n'était peut-être pas la bonne : en ce qui concerne l'éta-nercept, par exemple, on sait que l'inflammation comporte toute une série de molécules qui agissent en cascade et bloquer uniquement le récepteur du TNF- α pourrait être insuffisant.
- Enfin, on pourrait se trouver au maximum des possibilités du traitement pharmacologique, ce qui pourrait expliquer qu'il faut chercher ailleurs (par exemple : dans les approches thérapeutiques électriques comme la resynchronisation cardiaque) pour parvenir à améliorer encore le pronostic des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique.

Optimisation de l'usage des médicaments reconnus dans l'insuffisance cardiaque

Si plusieurs classes thérapeutiques ont montré des bénéfices en termes de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique, leur bon usage reste, bien entendu, incontournable pour voir apparaître ces bénéfices.

C'est ainsi qu'en ce qui concerne la spironolactone, par exemple, une étude a pu montrer qu'un tiers seulement des patients présentant l'indication la reçoit réellement.¹⁹ Il peut s'agir d'un défaut de prescription ou d'un défaut d'adhérence au traitement. C'est une des raisons d'être de l'éducation thérapeutique qui est en plein essor dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

Évaluer l'intérêt de posologies différentes des doses usuelles peut s'avérer également payant. C'est ainsi que le losartan, qui n'avait pas pu démontrer, jusqu'à présent, de bénéfice significatif dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique lorsqu'il était comparé aux IEC, s'est avéré efficace pour réduire les hospitalisations pour décompensation cardiaque à la posologie de 150 mg par jour comparée à la dose de 50 mg.²⁰

Enfin, l'usage des différentes molécules à des stades de gravité de plus en plus légers, voire en prévention de l'insuffisance cardiaque avant qu'elle ne s'installe, s'est également montré utile pour beaucoup d'entre elles. C'est ainsi que le ramipril, par exemple, a démontré son efficacité pour réduire la mortalité, les infarctus ou les accidents vasculaires cérébraux, y compris chez les patients à haut risque cardiovasculaire avant l'apparition de toute dysfonction myocardique.²¹ Ceci est également le cas pour le périndopril chez les coronariens stables.²² Le telmisartan s'est mon-

Tableau 3. Avancées récentes concernant le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique du ventricule gauche

1. Etudes de nouvelles cibles
2. Optimisation de l'usage des substances reconnues dans cette indication
3. Application à l'insuffisance cardiaque chronique de substances reconnues dans d'autres indications :
 - érythropoïétine et fer (insuffisance rénale)
 - ivabradine (angor stable)
 - aliskirène (hypertension artérielle)



tré tout aussi efficace que le ramipril sur les mêmes critères d'évaluation pour une population comparable.²³

Si la spironolactone a d'abord montré un bénéfice chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stades III et IV de la NYHA), l'éplérénone vient de démontrer son efficacité pour réduire les décès cardiovasculaires ou les hospitalisations pour décompensation cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque modérée (stade II de la NYHA).²⁴

Application à l'insuffisance cardiaque de substances reconnues dans d'autres indications

Erythropoïétine, fer et anémie

L'usage de l'érythropoïétine et du fer est très répandu pour traiter l'anémie des insuffisants rénaux. L'anémie touche près de 20% des insuffisants cardiaques dans la plupart des études.²⁵ Sa prévalence varie en fonction de la définition de l'anémie et de la population étudiée. On sait qu'il existe une relation entre la prévalence de l'anémie et la sévérité de l'insuffisance cardiaque avec un taux d'hémoglobine qui lui est inversement proportionnel.²⁶ L'anémie est reconnue comme facteur de risque indépendant de morbidité et de mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Sa présence augmente le risque relatif de décès de 20 à 50%. La courbe témoignant de la relation entre le taux d'hémoglobine et la survie dans l'insuffisance cardiaque prend une forme en «J», dans la mesure où un taux trop élevé augmente le risque d'hypertension artérielle et d'accidents vasculaires cérébraux par augmentation de la viscosité sanguine.²⁷ A l'heure actuelle, on ne sait toujours pas si l'anémie représente un marqueur ou un médiateur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de traiter cette anémie avec différentes érythropoïétines et/ou du fer. Si des bénéfices fonctionnels semblent être présents, il faudra attendre les résultats d'études à large échelle actuellement en cours pour savoir si traiter l'anémie des patients insuffisants cardiaques apporte un bénéfice sur la mortalité (tableau 4).

Chronotropisme

Une fréquence cardiaque élevée au repos est un facteur de mortalité et d'événement cardiovasculaire dans la population générale et chez les patients insuffisants cardiaques.²⁸ On sait que ralentir la fréquence cardiaque de ces derniers améliore le pronostic.²⁹ Enfin, il est démontré que

la fréquence cardiaque des insuffisants cardiaques sous bêtabloquants reste trop élevée.³⁰ L'ivabradine, inhibiteur sélectif du courant I_f au niveau du nœud sinusal, entraîne un ralentissement de la fréquence cardiaque chez les patients en rythme sinusal. Elle a démontré un bénéfice chez les patients coronariens présentant un angor stable.³¹ L'ivabradine a ensuite été étudiée dans une population d'insuffisants cardiaques symptomatiques, en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque restait supérieure à 70 battements par minute sous bêtabloquants. Les patients de l'étude devaient avoir été hospitalisés au moins une fois dans l'année pour un épisode de décompensation cardiaque. Si cette étude a permis de montrer une réduction de 18% du critère combiné «décès cardiovasculaires et hospitalisations pour décompensation cardiaque», aucun bénéfice sur la mortalité totale n'a pu être démontré.³²

Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

Laliskirène, un nouvel inhibiteur direct de la rénine utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle, est en cours d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque. Une première étude a montré que l'aliskirène réduisait les taux sériques de peptides natriurétiques, l'aldostéronurie et l'activité rénine plasmatique chez les patients en insuffisance cardiaque.³³ Une plus vaste étude est en cours pour évaluer l'effet de l'aliskirène sur les décès cardiovasculaires ou les hospitalisations pour décompensation cardiaque dans une population d'insuffisants cardiaques symptomatiques (classes II à IV de la NYHA).³⁴

Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée

Si cette forme d'insuffisance cardiaque, moins bien connue, est reconnue comme entité à part entière, associée à l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète, sa prise en charge thérapeutique demeure relativement empirique. Sa physiopathologie fait appel à une élévation des pressions de remplissage intracardiaque responsable des symptômes et suggère un intérêt pour les traitements classiques de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique du ventricule gauche, mais aucun n'a pu démontrer de bénéfice sur la mortalité jusqu'à présent. On incrimine, entre autres facteurs, une hétérogénéité trop importante des populations étudiées et des comorbidités pouvant avoir un impact sur l'interprétation des résultats. Les IEC, les sartans et les bêtabloquants ont été évalués, mais aucun ne s'est actuellement montré vraiment efficace. Les antagonistes de l'aldostérone continuent à être étudiés en raison de leur effet antifibrotique. Une large étude est actuellement en cours aux Etats-Unis pour évaluer l'intérêt de la spironolactone dans cette indication.³⁵ De nombreuses molécules, notamment aux propriétés antifibrotiques comme le tranilast ou la pirféridone, sont également en cours d'évaluation. A l'heure actuelle, on ne peut que préconiser un contrôle optimal de l'ischémie, de l'arythmie, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Insuffisance cardiaque aiguë

De nombreuses études portent sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë. Aucune molécule n'a, jus-

Tableau 4. Anémie et insuffisance cardiaque: questions non résolues

1. Quels patients faut-il traiter?
2. A partir de quel taux d'hémoglobine?
3. Quel est le taux d'hémoglobine optimal de l'insuffisant cardiaque?
4. Que représente une augmentation appropriée du taux d'hémoglobine?
5. Quel est le traitement optimal (type, dose)?

Anémie, médiateur ou marqueur de l'insuffisance cardiaque?

Faut-il traiter l'anémie associée à l'insuffisance cardiaque?



qu'à présent, pu démontrer de bénéfice sur la mortalité dans cette indication. Différents agents inotropes ont été comparés entre eux et l'on sait, par exemple, que le choix de l'inotrope n'affecte pas le pronostic des patients dépendants dans une étude comparant la dobutamine à la milrinone.³⁶ Le lévosimendan a également été comparé à la dobutamine et il se pourrait qu'il présente un bénéfice dans la population de patients déjà traités par bêtabloquants.³⁷ Cette molécule, qui augmente la sensibilité des myocytes au calcium, améliore les symptômes à court terme, mais est également responsable d'hypotension artérielle et d'arythmie.

L'istaroxime est un agent inotrope évalué par voie intraveineuse dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Il a la propriété d'inhiber une pompe Na^+/K^+ ATPase, tout en stimulant une Ca^{++} ATPase sarcoplasmique, responsable d'une accumulation de calcium cytosolique en systole et d'une séquestration de calcium en diastole avec un effet lusitrope. Une étude, portant sur 120 patients, a montré un effet bénéfique à court terme sur la contractilité et la fonction diastolique dans l'insuffisance cardiaque aiguë par rapport à un placebo.³⁸

La rolofylline est un antagoniste sélectif du récepteur A1 de l'adénosine. Cette propriété est susceptible d'améliorer la perfusion rénale et l'excrétion sodée, et un bénéfice sur la fonction rénale a été recherché chez des patients en insuffisance cardiaque aiguë. Malheureusement, si on notait une amélioration des symptômes respiratoires, aucun bénéfice significatif sur la fonction rénale n'a été objectivé.³⁹

Le nésiritide, BNP (*Brain natriuretic peptide*) recombinant humain utilisé par voie intraveineuse, a été évalué également dans l'insuffisance cardiaque aiguë, mais avec des données contradictoires: des études ont pu montrer une diminution de la dyspnée et des pressions intracardiaques, mais deux méta-analyses montrent également une tendance négative sur la mortalité et sur l'évolution de la fonction rénale.⁴⁰ L'intérêt de cette molécule dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë reste donc à éclaircir.

CONCLUSION

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique s'est considérablement étoffée ces dernières années et comporte plusieurs volets: une approche multidisciplinaire en plein essor, un traitement médicamenteux bien codifié en cas de dysfonction systolique du ventricule gauche et une approche chirurgicale. De nombreuses options pharmacologiques se montrent prometteuses: optimisation de l'usage de substances existantes, application à l'insuffisance cardiaque de substances utilisées pour d'autres indications,

évaluation de nouvelles molécules et de nouvelles cibles, meilleur ciblage des études cliniques font partie des pistes actuellement envisagées.

Les indications de la thérapie dite «électrique», avec la resynchronisation cardiaque et les défibrillateurs implantables, s'étendent progressivement.

Les traitements chirurgicaux restent une option incontournable dans certaines indications. Les assistances circulatoires et la transplantation cardiaque restent réservées aux cas réfractaires.

L'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée demeure une entité moins bien définie, avec des options thérapeutiques qui restent toujours actuellement empiriques. De nombreuses molécules sont à l'étude dans cette indication, dont les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone qui semblent prometteurs. Enfin, l'approche de l'insuffisance cardiaque aiguë est en plein essor, même si aucune molécule n'a, jusqu'à présent, pu montrer de bénéfice sur la mortalité. ■

Implications pratiques

- > Tout devrait être mis en œuvre pour développer l'approche multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque, en particulier le rôle de l'infirmière spécialisée dans l'information et l'éducation thérapeutique à l'insuffisance cardiaque
- > Tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique du ventricule gauche devraient recevoir un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), sauf contre-indication ou intolérance
- > Les antagonistes des récepteurs ATI de l'angiotensine reconnus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique du ventricule gauche (candésartan, valsartan, losartan) sont une bonne alternative aux IEC en cas d'intolérance, en particulier pour faire face au problème de toux
- > Tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique du ventricule gauche et symptomatiques (classes II-IV de la New York Heart Association – NYHA) devraient recevoir un traitement par bêtabloquant (carvédilol, bisoprolol, métoprolol ou nébivolol), sauf contre-indication ou intolérance. Les patients asymptomatiques (classe I NYHA) sont également redevables d'un traitement par bêtabloquant si la dysfonction cardiaque est d'origine coronarienne
- > Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone voient leurs indications s'étendre progressivement aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère

Bibliographie

1 ** Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 2008;10: 933-89.
2 Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More «malignant» than cancer? Five-year

survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
3 * Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
4 Stromberg A. The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:363-9.

5 ** Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronisation therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2677-87.



- 6 ** Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet* 2011;378:722-30.
- 7 Batista JR, Verde J, Nery P, et al. Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997;6:634-8.
- 8 ** Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eight adult heart transplant report – 2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1078-94.
- 9 Boilson BA, Raichlin E, Park SJ, et al. Device therapy and cardiac transplantation for end-stage heart failure. *Curr Probl Cardio* 2010;35:8-64.
- 10 ** McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: Putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;17:10-21.
- 11 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- 12 Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function and intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
- 13 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. (RALES Study). *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- 14 Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- 15 Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
- 16 Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195-7.
- 17 Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
- 18 Gheorghiadu M, Orlandi C, Burnett JC, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure: Outcome study with zolvaptan (EVEREST). *J Card Fail* 2005;11:260-9.
- 19 Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA* 2009;302:1658-65.
- 20 Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL Study): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
- 21 Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart outcomes prevention evaluation study investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
- 22 Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- 23 Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 24 * Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- 25 Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;23:1121-7.
- 26 Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002;86:115-21.
- 27 Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: A substudy of the Elite II trial. *Eur Heart J* 2004;25:1021-8.
- 28 * Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65-75.
- 29 Flannery G, Gehrig-Mills J, Billah B, et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008;101:865-9.
- 30 * Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The Euro-Heart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: Treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464-74.
- 31 Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-23.
- 32 Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
- 33 McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17-24.
- 34 Krum H, Massie B, Abraham WT, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: Rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:107-14.
- 35 Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: A randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2011;162:966-72.
- 36 Gorodeski EZ, Chu EC, Reese JR, et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:320-4.
- 37 Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: Outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;11:304-11.
- 38 Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS, et al. Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: Results from the hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: A randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure (HORIZON-HF) trial. *Am Heart J* 2009;157:1035-41.
- 39 Massie BM, O'Connor M, Metra M, et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:1419-28.
- 40 O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32-43.

* à lire

** à lire absolument