

## TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

Plusieurs études sur le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique ont été publiées ces dernières années; la plupart concernent l'insuffisance cardiaque systolique, c.-à-d. l'insuffisance cardiaque avec dysfonctionnement ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ).

- La plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont besoin d'un *diurétique thiazidique* ou d'un *diurétique de l'anse* pour contrôler la rétention hydrosodée et les symptômes dus à la congestion.
- Il est généralement admis qu'en l'absence de contre-indication, tous les patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique doivent être traités par un *inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)*, étant donné les effets bénéfiques des médicaments de cette classe sur la mortalité et la morbidité. Les *antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II* sont une alternative aux IECA en cas d'intolérance à ces derniers.
- Un  *$\beta$ -bloquant* est recommandé chez tout patient atteint d'insuffisance cardiaque systolique, pour autant que son état soit stable.
- Un effet favorable sur la mortalité et la morbidité a été observé avec la *spironolactone* à faibles doses, en association à un IECA et un diurétique, chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique grave (NYHA III-IV).
- La *digoxine* n'a probablement pas d'effet sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque systolique, mais elle diminue le taux d'hospitalisations.

En principe, il est recommandé de n'utiliser dans les différentes classes de médicaments que les molécules dont l'efficacité a été démontrée dans des études rigoureuses.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique caractérisé par une diminution de la capacité à l'effort (dyspnée, fatigue), souvent associée à une rétention hydrosodée. L'évaluation de l'insuffisance cardiaque consiste non seulement à poser le diagnostic, mais aussi à évaluer la gravité de l'insuffisance cardiaque et à rechercher l'étiologie et les facteurs prédisposants, ainsi qu'une éventuelle affection sous-jacente. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'échocardiographie. La mesure des peptides natriurétiques peut être utile en cas de doute quant à l'origine cardiaque des symptômes.

Des modifications importantes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique sont apparues ces dernières années suite à une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et aux résultats de plusieurs grandes études cliniques sur la morbidité et la mortalité. La plupart de ces études concernent le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique, c.-à-d. avec dysfonctionnement ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ );

on ne dispose que de données très limitées sur le traitement de l'insuffisance cardiaque diastolique, c.-à-d. sans dysfonctionnement ventriculaire gauche (fraction d'éjection > 40%).

## Diurétiques

Les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse sont les médicaments de premier choix pour lutter rapidement contre la rétention hydrosodée et diminuer les symptômes de congestion (dyspnée, œdème périphérique). La plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque en ont besoin. En présence d'une insuffisance cardiaque grave, ou d'une insuffisance rénale associée diminuant la réponse aux thiazides, les diurétiques de l'anse sont à préférer. Les diurétiques devraient dans la mesure du possible toujours être associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Aucun effet sur la survie n'a été démontré avec les diurétiques.

Les diurétiques d'épargne potassique n'ont qu'un faible effet diurétique, mais ils sont parfois utilisés en association à d'autres diurétiques dans le but de contrecarrer la perte de potassium due à ces derniers. Avec la spironolactone, un diurétique d'épargne potassique et antagoniste de l'aldostérone, administré à faibles doses (12,5 à 50 mg p.j.), un effet favorable sur la morbidité et la mortalité a été observé dans l'étude RALES chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique sévère (NYHA III et IV); dans cette étude, tous les patients étaient aussi traités par un IECA et un diurétique, et la plupart d'entre eux prenaient aussi de la digoxine [voir Folia de mars 2000]. Il n'est pas prouvé que cet effet favorable de la spironolactone puisse également se manifester chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique modérée (NYHA II). Lors de la prescription de spironolactone, il convient d'être attentif au risque d'hyperkaliémie et de contrôler la kaliémie avant et pendant le traitement: si la kaliémie se situe entre 5 et 5,5 mmol/l, la dose de spironolactone sera réduite de moitié (ou administrée un jour sur deux); si la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/l, la spironolactone ne sera pas prescrite ou sera arrêtée.

Dans une étude randomisée contrôlée récente (EPHESUS) chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique modérée (NYHA II), un effet favorable sur la mortalité et la morbidité a été observé avec l'éplérénone, un autre antagoniste de l'aldostérone, non disponible en Belgique.

## $\beta$ -bloquants

La place des  $\beta$ -bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique a déjà été discutée dans les Folia de février 2000 et de juin 2002. Les  $\beta$ -bloquants sont classiquement contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Dans plusieurs études récentes, un effet bénéfique sur la mortalité et la morbidité a toutefois été observé avec le bisoprolol, le carvedilol et le métoprolol dans l'insuffisance cardiaque systolique stable légère à modérée (NYHA II et III), et avec le carvedilol dans l'insuffisance cardiaque systo-

lique stable modérée à sévère (NYHA III et IV). Dans une étude randomisée contrôlée récente (étude COMET), le carvédilol a entraîné une diminution plus marquée de la mortalité par rapport au métoprolol chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique légère à sévère (NYHA II à IV), mais les doses de métoprolol utilisées étaient inférieures aux doses préconisées dans l'insuffisance cardiaque sur base des études antérieures.

Sur base des études disponibles, il est recommandé de traiter tout patient atteint d'une insuffisance cardiaque systolique par un  $\beta$ -bloquant, pour autant que l'état du patient soit stable. Le traitement sera débuté en commençant par de faibles doses à augmenter de façon progressive, sur plusieurs semaines, jusqu'à atteindre la dose recommandée, et ce sous stricte surveillance. Il convient bien entendu de rester attentif à l'existence d'une contre-indication éventuelle aux  $\beta$ -bloquants.

[N.d.l.r.: en Belgique, l'insuffisance cardiaque est mentionnée comme indication dans les notices de certaines spécialités à base de bisoprolol, de carvédilol, et de métoprolol (situation au 1<sup>er</sup> mai 2004)].

## Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Depuis plusieurs années, les IECA constituent la base du traitement de l'insuffisance cardiaque et, en l'absence de contre-indication, ils devraient être administrés à tout patient présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche. Plusieurs études randomisées contrôlées (par ex. CONSENSUS, SOLVD, SAVE, TRACE) ont montré en effet avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion une diminution de la mortalité et de la morbidité à tous les stades de l'insuffisance cardiaque systolique [voir Folia de mars 1997]. Dans certaines études, un effet préventif sur l'apparition et la progression de l'insuffisance cardiaque a également été démontré. Il n'est pas prouvé que l'effet favorable des IECA diffère entre eux. Leur posologie doit être augmentée progressivement (par ex. toutes les 2 semaines) jusqu'à atteindre la dose avec laquelle un effet favorable a été démontré dans des études rigoureuses.

[N.d.l.r.: en Belgique, l'insuffisance cardiaque est mentionnée comme indication dans les notices de toutes les spécialités à base de captopril, énalapril, fosinopril, lisinopril, périndopril et quinapril (situation au 1<sup>er</sup> mai 2004)].

## Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

La question de savoir si les effets favorables des IECA sur la morbidité et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque peuvent aussi être obtenus avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) fait l'objet de discussions.

Dans l'étude ELITE 1, l'étude ELITE 2, et l'étude Val-HeFT, les sartans *losartan* et *valsartan* n'ont pas été plus efficaces que les IECA en terme de mortalité chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique. Dans l'étude CHARM, une large étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, publiée récemment, une diminution de la mortalité et du taux d'hospitalisations a été observée avec le *candésartan* chez des patients atteints d'une

insuffisance cardiaque systolique; cet effet a été observé aussi bien chez les patients déjà traités par un IECA que chez ceux ne recevant pas d'IECA.

Etant donné le risque d'hyperkaliémie, la prudence s'impose particulièrement en cas d'utilisation concomitante d'un sartan et d'un IECA ou de spironolactone. Pour le moment, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont à réserver pour les patients intolérants aux IECA, par ex. en raison d'une toux tenace ou d'une hypersensibilité.

[N.d.l.r.: en Belgique, l'insuffisance cardiaque est mentionnée comme indication dans les notices des spécialités à base de losartan (situation au 1<sup>er</sup> mai 2004)].

## Vasodilatateurs

- Les *antagonistes du calcium* ne sont pas recommandés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique.
- *L'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide* peut être une alternative en cas d'intolérance aux IECA et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en raison par ex. d'une hyperkaliémie ou d'une insuffisance rénale.

## Substances inotropes positives

- Dans l'insuffisance cardiaque systolique, la *digoxine* est indiquée chez les patients en fibrillation auriculaire et en cas de réponse insuffisante au traitement par IECA,  $\beta$ -bloquant et diurétiques. Dans l'étude DIG réalisée chez des patients en rythme sinusal, aucune diminution de la mortalité n'a été observée avec la digoxine, mais bien une diminution du taux d'hospitalisation [voir Folia d'août 1997]. Des analyses de sous-groupes de cette étude ont montré d'une part que la digoxine était moins efficace chez la femme que chez l'homme, et d'autre part, que cet effet favorable chez l'homme n'était observé qu'avec des concentrations plasmatiques en digoxine relativement basses (0,5 - 0,8 ng/ml).
- En ce qui concerne les *substances inotropes positives autres que la digoxine*, par ex. les inhibiteurs des phosphodiesterases et les sympathicomimétiques, il n'est pas prouvé qu'elles diminuent la mortalité et la morbidité liées à l'insuffisance cardiaque. Au contraire, plusieurs études randomisées contrôlées montrent une augmentation de la mortalité en cas de traitement répété ou prolongé.

## Recommandations pratiques

Certaines mesures générales telles un régime pauvre en sel, une activité physique adéquate, l'arrêt du tabagisme et la vaccination contre l'influenza et les infections à pneumocoques sont à recommander chez tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. En ce qui concerne le traitement médicamenteux, les recommandations suivantes peuvent être données.

- En cas de **dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique**, un traitement par un IECA est recommandé. Chez les patients présentant un

tel dysfonctionnement à la suite d'un infarctus du myocarde, l'administration d'un  $\beta$ -bloquant est aussi indiquée.

- Dans l'**insuffisance cardiaque systolique symptomatique sans signe de rétention hydrosodée**, un traitement par un IECA est indiqué avec augmentation progressive jusqu'à la dose recommandée. Un  $\beta$ -bloquant sera ensuite associé, avec à nouveau augmentation progressive de la dose. Si des symptômes persistent, l'ajout d'un diurétique est à envisager.
- Dans l'**insuffisance cardiaque systolique symptomatique avec rétention hydrosodée**, il est recommandé d'administrer simultanément un diurétique et un IECA. Dans ce cas, il convient d'être particulièrement attentif au risque d'hypotension. Après disparition de la rétention hydrosodée, on tâchera de diminuer la dose du diurétique tout en maintenant la dose recommandée de l'IECA. Une fois l'état du patient stabilisé, un  $\beta$ -bloquant peut être ajouté à une dose progressivement croissante. En cas d'intolérance aux IECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont une alternative.
- En cas d'**aggravation de l'insuffisance cardiaque systolique** (NYHA III-IV) malgré un traitement standard à doses optimales, l'administration d'une faible dose de spironolactone peut être recommandée. L'administration de digoxine à faibles doses, d'un diurétique de l'anse à doses élevées, ou d'une association d'un diurétique de l'anse et d'un thiazide peut également être envisagée.
- Dans l'**insuffisance cardiaque diastolique**, les données sont très limitées et ne permettent pas de formuler des recommandations précises. Les IECA, les  $\beta$ -bloquants et les antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines (diltiazem et vérapamil) peuvent avoir un effet favorable sur la fonction diastolique; la digoxine semble par contre avoir un effet défavorable. En cas de rétention hydrosodée, l'administration prudente de diurétiques peut être envisagée. L'étude CHARM a également inclus des patients atteints d'une insuffisance cardiaque diastolique: une légère diminution du taux d'hospitalisations (mais pas de la mortalité) a été observée avec le candésartan par rapport au placebo, et ce aussi bien chez les patients traités par un IECA que chez ceux ne prenant pas d'IECA. D'autres études s'avèrent nécessaires pour préciser le traitement optimal de l'insuffisance cardiaque diastolique.

## Note de la rédaction

- La liste des références de cet article peut être consultée sur notre site web ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)), et peut être obtenue sur demande [voir adresse de correspondance].
- Il existe un intérêt croissant concernant l'utilisation des peptides natriurétiques, *atrial natriuretic peptide* (ANP) et *brain natriuretic peptide* (BNP), dans l'insuffisance cardiaque. Leurs effets natriurétiques, vasodilatateurs et leur effet inhibiteur sur la sécrétion de rénine et d'angiotensine semblent prometteurs, mais ces nouvelles molécules sont encore au stade de la recherche clinique.

- Le traitement de l'insuffisance cardiaque par des plantes fait également l'objet de discussions. L'*American Journal of Medicine* [114, 665-674 (2003)] a publié récemment une méta-analyse de 13 études randomisées contrôlées dont il ressort qu'un extrait d'aubépine (*Crataegus monogyna* ou *Crataegus laevigata*) est significativement plus efficace qu'un placebo en ce qui concerne l'amélioration de la résistance à l'effort et de symptômes comme la dyspnée et la fatigue. Dans la plupart de ces études, l'extrait d'aubépine était administré en supplément au traitement standard de l'insuffisance cardiaque. L'effet de cet extrait d'aubépine sur la mortalité et le taux d'hospitalisation à long terme n'est cependant pas connu, et des études à plus large échelle s'avèrent nécessaires avant d'utiliser un tel traitement en pratique.
- Il ressort d'une analyse publiée dans le *British Medical Journal* [327, 147-149 (2003)] que la plupart des cas d'hyperkaliémie observés chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque grave, traités entre autres par la spironolactone et un IECA ou un sartan, surviennent en présence d'un ou plusieurs facteur(s) de risque: doses de spironolactone supérieures à 50 mg p.j., diminution de la fonction rénale, diabète de type 2. Il est donc important, surtout chez les personnes à risque (par ex. les personnes âgées, les diabétiques de type 2) de respecter les recommandations relatives à la dose de spironolactone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, et de contrôler régulièrement les électrolytes et la fonction rénale.

## Glossaire

- **Insuffisance cardiaque systolique:** insuffisance cardiaque caractérisée par un dysfonctionnement ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ), avec généralement une dilatation du ventricule gauche.
- **Insuffisance cardiaque diastolique:** insuffisance cardiaque caractérisée par un fonctionnement ventriculaire gauche normal (fraction d'éjection  $> 40\%$ ), avec généralement une hypertrophie ventriculaire gauche.
- **Degrés de gravité de l'insuffisance cardiaque selon la classification NYHA (*New York Heart Association*)**
  - Classe I: absence ou quasi-absence de plaintes, pas de limitation des activités;
  - Classe II: plaintes n'apparaissant que lors d'efforts physiques marqués;
  - Classe III: plaintes déjà présentes lors d'efforts modérés;
  - Classe IV: plaintes au repos.
- Une **nouvelle classification de l'insuffisance cardiaque** a été récemment proposée par l'*American College of Cardiology* et l'*American Heart Association*, basée davantage sur l'évolution et la progression de l'affection:
  - Stade A: présence de facteurs de risque de développer une insuffisance cardiaque sans atteinte cardiaque structurelle ou fonctionnelle;
  - Stade B: présence d'anomalies structurelles ou fonctionnelles sans symptôme d'insuffisance cardiaque;
  - Stade C: présence de symptômes d'insuffisance cardiaque et d'anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles;
  - Stade D: insuffisance cardiaque terminale résistante au traitement standard.