

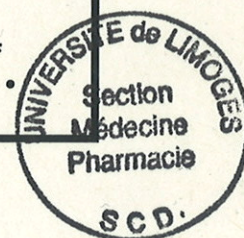
UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNNE 1998



THESE N° 328/1

**Les bêtabloquants dans le
traitement de l'insuffisance
cardiaque : la fin de la contre-
indication.
Etude du carvedilol KREDEX***



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 16 Novembre 1998

PAR
Céline MOLITON
née le 24 Avril 1975 à LIMOGES (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques	Président
Monsieur le Docteur CASSAT Claude	Juge
Madame LARTIGUE Martine, <i>Maître de Conférences</i>	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

<u>DOYEN DE LA FACULTE :</u>	Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
<u>ASSESEURS :</u>	Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard Monsieur DREYFUSS Gilles, <i>Maître de Conférences</i>
<u>PROFESSEURS :</u>	
BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christine	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE- CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Monsieur BUXERAUD

**Professeur de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique
qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.**

Monsieur,

**Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect ainsi que ma sincère
reconnaissance pour la richesse de votre enseignement prodigué lors de mes
études de Pharmacie.**

A Madame LARTIGUE

Maître de conférences

pour m'avoir aidée dans la réalisation de cette thèse.

Madame,

Veillez croire à ma profonde gratitude pour vos précieux conseils, le temps que vous m'avez consacré, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.

A Monsieur le Docteur CASSAT
Cardiologue des Hôpitaux
Praticien Hospitalier
qui a bien voulu juger cette thèse.

Monsieur,

Je vous remercie d'avoir accepté avec spontanéité et gentillesse d'être membre
de ce jury.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : NOTIONS SUR LES BETABLOQUANTS

- 1- Définition
- 2- Historique
- 3- Notions sur les récepteurs bêta-adrénergiques
- 4- Propriétés pharmacocinétiques
- 5- Facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique
- 6- Propriétés pharmacologiques : propriétés liées au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (blocage bêta 1 + blocage bêta 2)
- 7- Mécanisme d'action
- 8- Indications
- 9- Les effets indésirables
- 10- Les précautions d'emploi
- 11- Les interactions médicamenteuses
- 12- Les contre-indications

DEUXIEME PARTIE : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

- 1- Introduction
- 2- Epidémiologie et histoire naturelle de l'insuffisance cardiaque
- 3- Définition de l'insuffisance cardiaque
- 4- Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque
- 5- Les différentes formes de l'insuffisance cardiaque

- 6- Causes et facteurs déclenchant l'insuffisance cardiaque
- 7- Manifestations cliniques
- 8- Reconnaître l'insuffisance cardiaque
- 9- Traitement de l'insuffisance cardiaque

**TROISIEME PARTIE : LES BETABLOQUANTS DANS LE TRAITEMENT DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE. ETUDE DU SEUL BETABLOQUANT UTILISE
EN THERAPEUTIQUE : LE CARVEDILOL KREDEX***

- 1- Introduction
- 2- Historique : le travail pionnier de l'équipe suédoise
- 3- Mécanismes d'action des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque
- 4- Etudes réalisées avec les bêtabloquants au cours de l'insuffisance cardiaque
- 5- Résultats des deux études multicentriques : MDC et CIBIS
- 6- Etude du seul bêtabloquant utilisé en thérapeutique en 1998 pour traité
l'insuffisance cardiaque : le *carvédilol* KREDEX*

CAS CLINIQUES

Madame L. Ginette née le 05 / 10 / 33

Monsieur S. Robert né le 04 / 05 / 40 et décédé le 15 / 09 / 97

Monsieur C. Albert né le 21 / 06 / 43

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque touche environ 500 000 personnes en France. Sa prévalence, plus élevée dans le sexe masculin, augmente avec l'âge. Cette pathologie est responsable de 50 000 décès par an dans notre pays. A partir du moment où apparaissent des signes cliniques, la survie dépasse rarement 5 à 7 ans, période émaillée de nombreuses hospitalisations.

Elle se définit comme l'incapacité du cœur à maintenir en toutes circonstances un débit cardiaque correspondant aux besoins métaboliques de l'organisme. Elle constitue généralement le terme ultime de l'évolution, sur de longues années, de nombreuses atteintes cardiaques (hypertension artérielle, maladie coronarienne).

L'insuffisance cardiaque est une véritable maladie de système. Sa physiopathologie apparaît aujourd'hui plurifactorielle, impliquant des facteurs hémodynamiques, neuro-hormonaux, voire cellulaires (mort cellulaire programmée des cardiomyocytes ou apoptose).

Pour traiter l'insuffisance cardiaque, on utilise les diurétiques, les digitaliques, les amines sympathomimétiques et surtout les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Mais en 1997, c'est la confirmation, et l'officialisation par l'AMM, de l'effet favorable d'un bêtabloquant : le *carvédilol* KREDEX*.

Tous les bêtabloquants étaient contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque, en raison de leur effet bradycardisant. Mais le *carvédilol* utilisé selon un protocole strict (traitement mis en route en milieu hospitalier et réservé aux cardiologues) donne des résultats impressionnants dans l'insuffisance cardiaque de stade II et III.

L'originalité de cette molécule est de posséder plusieurs activités : bêtabloquante (non cardiosélective), alphabloquante et antiradicalaire (permettant une protection du myocarde contre l'ischémie). Le *carvédilol* permet de répondre aux nouvelles acquisitions sur la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, et inaugure donc une nouvelle étape de son traitement.

Ce travail sera consacré, en premier, aux bêtabloquants d'un point de vue général : nous étudierons leurs propriétés pharmacocinétiques, pharmacologiques ainsi que leur mécanisme d'action et leurs indications.

La deuxième partie portera sur l'insuffisance cardiaque. Nous étudierons la physiopathologie, les différentes formes, les causes, les manifestations cliniques ainsi que les traitements.

La dernière partie permettra d'étudier les bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, avec, en particulier, l'étude du *carvédilol* KREDEX*, qui, en 1998, est le seul bêtabloquant à posséder l'indication « traitement des insuffisances cardiaques aux stades II et III de la NYHA » (en association au traitement conventionnel comportant : un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique et éventuellement un digitalique).

PREMIERE PARTIE

NOTIONS SUR LES BETABLOQUANTS

1-Définition [60]

Les bêtabloquants sont des inhibiteurs compétitifs des catécholamines sur les récepteurs bêta-adrénergiques. Cette inhibition, imputable à une parenté chimique avec l'adrénaline et le noradrénaline, consiste en un blocage spécifique des récepteurs vis à vis de ces amines, qu'elles soient endogènes ou exogènes.

2-Historique [41-60]

La distinction entre les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques a été réalisée en 1948 par AHLQUIST, qui tenait alors compte des disparités d'activité observées entre la noradrénaline, l'adrénaline et l'isoprotérénol, substance de synthèse décrite en 1940.

La découverte des bêtabloquants adrénergiques a été faite en 1957 par SLATER et POWELL.

L'histoire proprement dite des bêtabloquants commence en 1964 avec les études de BLACK sur le *propranolol*, puis avec l'introduction de cette molécule en thérapeutique en 1967.

Pour la première fois, en 1964, PRICHARD a normalisé la pression artérielle d'un hypertendu angineux. D'abord proposé dans le traitement de l'angor, le *propranolol* manifeste au cours des études cliniques une puissante activité antihypertensive, si bien que les bêtabloquants ont été promus au rang de traitement de première intention de l'hypertension artérielle.

3-Notions sur les récepteurs bêta-adrénergiques [29-43]

Les récepteurs bêta-adrénergiques ont été subdivisés en deux groupes par LANDS en 1967 : les récepteurs β_1 et β_2 .

Les récepteurs β_1 ont une localisation essentiellement post-synaptique, alors que les récepteurs β_2 présentent une localisation pré et post synaptique.

3.1-Leurs localisations

Les récepteurs β_1 sont principalement présents au niveau :

- du cœur,
- des intestins,
- des tissus rénaux sécrétant de la rénine,
- des parties de l'œil responsables de la production de l'humeur aqueuse,
- des tissus adipeux,
- des tissus bronchiques.

Les récepteurs β_2 sont prédominants au niveau :

- des muscles lisses des bronches et des vaisseaux,
- du tractus gastro-intestinal,
- de l'utérus,
- des tissus pancréatiques produisant l'insuline,
- du cœur et des artères coronaires de grand diamètre à moindre degré.

De plus, il faut savoir :

- qu'aucun de ces tissus ne contient exclusivement l'un des deux types de récepteurs,
- que la population de récepteurs β n'est pas statique. En effet, une administration chronique de bêtabloquants augmente le nombre de récepteurs β (c'est l'« up regulation »),
- que la densité de la population des récepteurs diminue avec l'âge.

Les récepteurs β sont situés au sein de la membrane cellulaire et sont considérés comme appartenant au système adénylcyclase.

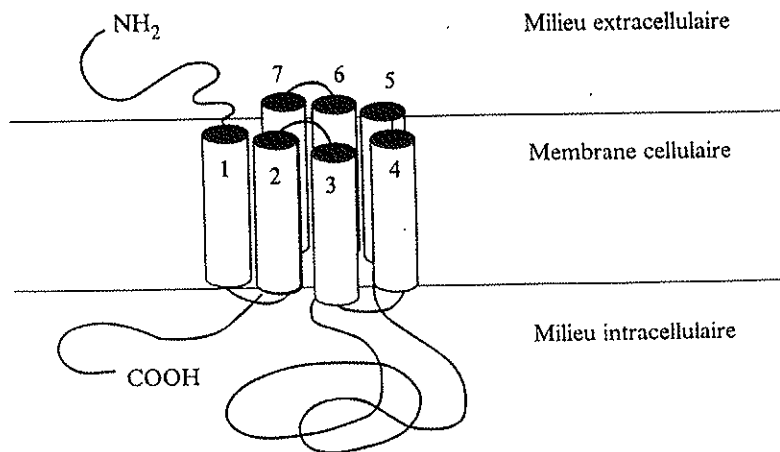
3.2-Structure et fonction des bêta-récepteurs [43]

3.2.1-Structure générale

Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (protéine liant les guanines nucléotides et jouant le rôle de transducteurs de signaux extracellulaires pour les récepteurs considérés).

Ils sont constitués d'une séquence d'acides aminés dont sept portions ou « domaines » traversent de part en part la membrane cellulaire, déterminant trois boucles intracellulaires et trois boucles extracellulaires.

Représentation schématique d'un récepteur adrénergique en place sur la membrane cellulaire. Les chiffres représentent les différents (7) domaines transmembranaires.[43]



3.2.2-Liaison des récepteurs adrénergiques aux protéines G

Les protéines G sont dites hétérotrimériques, c'est à dire qu'elles sont constituées de trois sous unités nommées α , β et γ . Il a été découvert, grâce à des techniques de biologie moléculaire, 20 sous unités α , 5 sous unités β et 6 sous unités γ .

Les récepteurs adrénergiques se distinguent en particulier par le type de protéine G auquel ils s'associent de façon préférentielle après activation par un agoniste. Le type de protéine G détermine la nature de l'activation enzymatique modulant les événements cellulaires en modifiant les concentrations des « seconds messagers » (AMP cyclique, ions Ca^{2+} , diacylglycérol et inositol 1,4,5 triphosphate). Les récepteurs β couplés aux protéines Gs activent l'adénylcyclase, enzyme permettant de transformer l'ATP en AMP cyclique.

3.2.3-Les seconds messagers

Les seconds messagers contrôlent l'état de phosphorylation des protéines cellulaires en déterminant l'activité de protéines kinases. L'AMP cyclique active la protéine kinase A, et peut contrôler l'activité du diacylglycérol et celle de la voie calcique. Les ions Ca^{2+} et la calmoduline stimulent les kinases calmoduline-dépendantes.

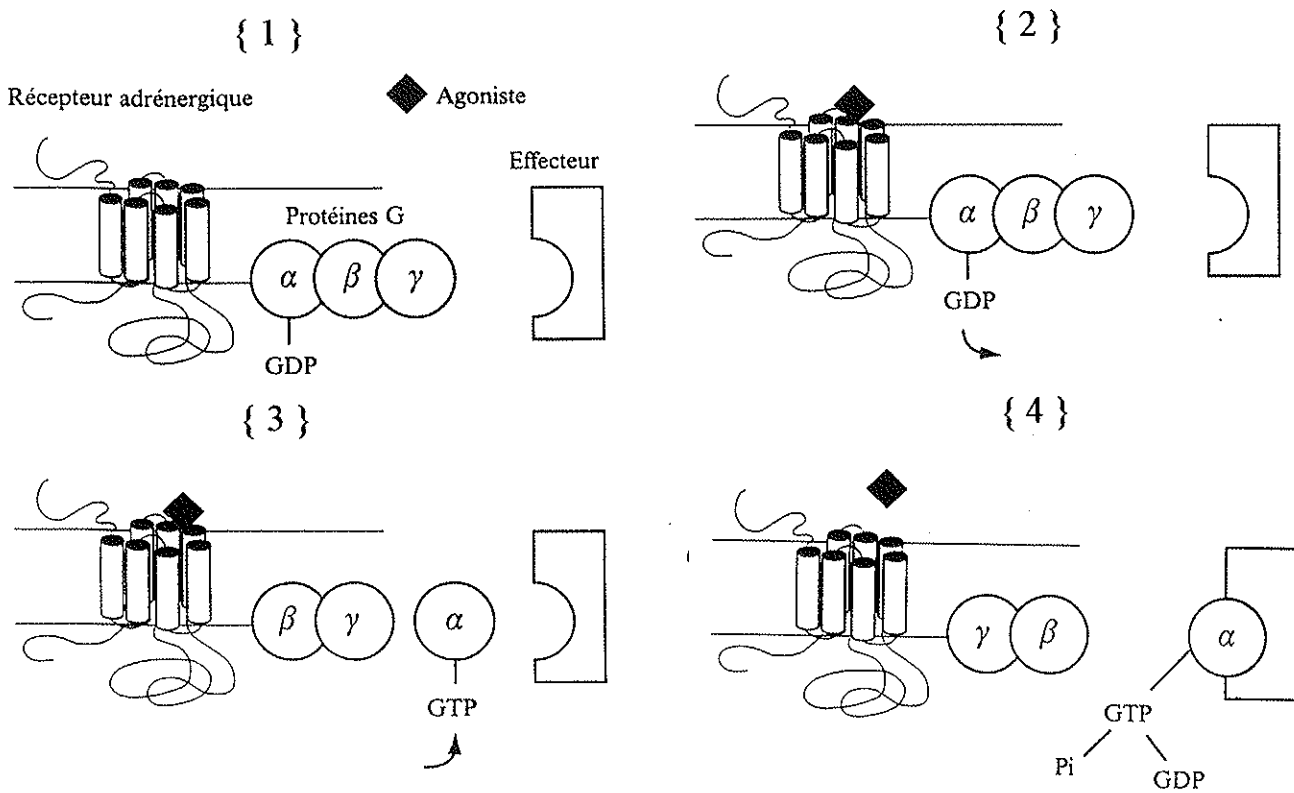
3.2.4-Fonctionnement du récepteur et transmission

du message

Les catécholamines se lient aux « domaines » transmembranaires du récepteur. Le changement de conformation du récepteur ainsi déterminé amène la troisième « boucle » intracellulaire à interagir avec la protéine G. La guanosine diphosphate (GDP), nucléotide inactif lié à la sous unité α de la protéine G au repos, est alors remplacée par la guanosine triphosphate (GTP), ce qui modifie la conformation de la sous unité α de la protéine G et facilite sa dissociation des sous unités β et γ . La protéine G activée régule la formation des

seconds messagers jusqu'à ce que l'hydrolyse de la GTP en GDP détermine la réassociation des sous unités de la protéine G.

Représentation schématique de la transduction du signal par un récepteur adrénergique activé par un agoniste. [43]



4-Propriétés pharmacocinétiques [1-29-60]

4.1-La résorption

Les substances lipophiles sont en général très bien et rapidement résorbées au niveau de l'intestin. La fraction résorbée est le plus souvent de 90% ou davantage. Le temps d'apparition du pic plasmatique varie de une à trois heures.

En revanche, le comportement des substances hydrophiles est plus aléatoire.

4.2-La biodisponibilité

Bien que la résorption intestinale de la plupart des bêtabloquants soit pratiquement complète, on observe des variations considérables de biodisponibilité d'une substance à l'autre.

Ces variations sont dues aux différences de clairance hépatique de chaque produit lors du premier passage hépatique.

Une faible clairance entraînera une bonne biodisponibilité, et vice versa.

On constate que l'effet de premier passage hépatique est généralement important pour les substances les plus lipophiles si bien qu'en dépit d'une bonne résorption, ces médicaments présentent une biodisponibilité médiocre ; tel est le cas du *métoprolol* SELOKEN* ou du *propranolol* AVLOCARDYL*.

A l'inverse, les substances hydrophiles ne subissent pas cet effet de premier passage. En conséquence, leur biodisponibilité est conditionnée essentiellement par leur taux de résorption : elle est excellente pour les substances bien résorbées, comme le *sotalol* SOTALEX*, et moyenne pour les substances à résorption médiocre comme l'*aténolol* TENORMINE* et le *nadolol* CORGARD*.

4.3-Le métabolisme

Certains bêtabloquants, en général les plus hydrophiles, ne subissent aucune ou très peu de modifications métaboliques.

Les autres sont métabolisés essentiellement au niveau du foie. Les principales transformations sont les suivantes :

- hydroxylation du noyau aromatique en para : c'est le cas du *penbutolol* BETAPRESSINE*, du *propranolol* AVLOCARDYL*,
- raccourcissement de la chaîne fixée en para sur le noyau aromatique : c'est le cas de l'*acébutolol* SECTRAL*.

- N-désalkylation, désamination oxydative, produits d'oxydation ou de coupure de la chaîne latérale, aboutissant à la formation de métabolites inactifs,
- glycuconjugaison de la fonction alcool, sulfoconjugaison inactivant les molécules.

4.4-La fixation protéique

En dépit de structures souvent très voisines, les bêtabloquants ont des taux de fixation protéique qui varient considérablement d'une molécule à l'autre. D'autre part, on constate que ce taux de fixation ne semble pas être lié obligatoirement à la lipophilie.

4.5-La distribution

La distribution des différents bêtabloquants dans l'organisme est un phénomène relativement rapide. Le volume de distribution relatif est conditionné d'une part par la lipophilie de la molécule, d'autre part par sa fixation aux protéines plasmatiques.

A l'exception de l'*aténolol* TENORMINE*, on observe que la plupart des bêtabloquants ont un volume de distribution supérieur au volume corporel, ce qui signifie que ces substances s'accumulent dans certains tissus. Les études sur l'animal ont montré que le cœur, le foie, les poumons, les reins et, pour les molécules lipophiles, le cerveau, concentrent les bêtabloquants davantage que le sang.

4.6-L'élimination et la demi-vie

La voie d'excrétion habituelle est la voie urinaire. Les molécules les plus lipophiles sont pour l'essentiel métabolisées par le foie et éliminées dans l'urine sous forme de métabolites. Mais au fur et à mesure que la lipophilie décroît, l'excrétion rénale des molécules non métabolisées augmente.

Les bêtabloquants les plus lipophiles, et donc les plus métabolisés par le foie, ont en général les demi-vies d'élimination les plus courtes. A l'inverse, les bêtabloquants les plus

hydrophiles ont en général les demi-vies d'élimination les plus longues, pouvant même atteindre 24 heures dans le cas du *nadolol* CORGARD*.

Il est à noter que pour certaines substances, il existe également une élimination biliaire, parfois non négligeable.

4.7-Récapitulatif

dc	nom commercial	résorption totale (% de la dose)	effet de premier passage (% de la dose)	biodisponibilité (% de la dose)	fixation protéique (%)	volume de distribution (l/kg)	demi-vie (heures)	élimination
<i>acébutolol</i>	SECTRAL*	50-80	+++ (30)	20-50	10-20	3	8-9	mixte
<i>aténolol</i>	TENORMINE*	50	0	50	5	0.7-1.2	6-9	rénale
<i>labétolol</i>	TRANDATE*	90	++ (50)	25-40	50	8-11	3	mixte
<i>métoprolol</i>	LOPRESSOR*	95	++ (50)	40-50	10	5.6	3-4	hépatique
<i>nadolol</i>	CORGARD*	30-35	0	30-35	30	2	17-24	rénale
<i>pindolol</i>	VISKEN*	95	+ (15)	80	50	1.2-2	3-4	mixte
<i>propranolol</i>	AVLOCARDY L*	90	+++ (60)	30	3.5	3.5	90	hépatique
<i>sotalol</i>	SOTALEX*	90	0	90	<5	1.6-2.4	15-17	rénale
<i>timolol</i>	TIMACOR*	70	+ (10)	60	10	3.5	3.5	rénale

5-Facteurs susceptibles de modifier la

pharmacocinétique [41]

5.1-Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique sévère peut entraîner une diminution de la dégradation hépatique des bêtabloquants. Cette diminution est d'autant plus marquée que le bêtabloquant est plus liposoluble (et donc habituellement plus dégradé par le foie) : la conséquence en est une augmentation de la biodisponibilité et un allongement de la demi-vie d'élimination avec un risque de surdosage éventuel.

5.2-Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale peut provoquer une augmentation des taux plasmatiques des bêtabloquants et un allongement de leur demi-vie d'élimination : ces phénomènes s'observent surtout avec les bêtabloquants hydrophiles et rendent nécessaire une adaptation des posologies (diminution des posologies et espacement des doses).

5.3-Dysthyroïdie

L'hyperthyroïdie accélère la dégradation des bêtabloquants métabolisés par le foie ; l'hypothyroïdie, au contraire, la diminue.

5.4-Age

Chez le vieillard, on note des effets d'accumulation avec les bêtabloquants liposolubles, d'où le risque d'effets indésirables en particulier au niveau de la fonction sinusale ou de la conduction auriculo-ventriculaire (souvent altérées chez le sujet âgé).

5.5-Médicaments associés

5.5.1-Médicaments inducteurs enzymatiques

(barbituriques, phénytoïne, ...)

Ils peuvent augmenter la transformation métabolique hépatique des bêtabloquants (surtout ceux qui sont liposolubles) d'où une diminution de leur concentration.

5.5.2-Médicaments inhibiteurs enzymatiques

(cimétidine, macrolides)

Ils peuvent diminuer la transformation métabolique hépatique des bêtabloquants (surtout les bêtabloquants liposolubles) d'où un risque de surdosage .

6-Propriétés pharmacologiques : propriétés liées au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (blocage bêta 1 + blocage bêta 2) [28-29-41-60]

6.1-Action cardiaque

Ces substances ont une action :

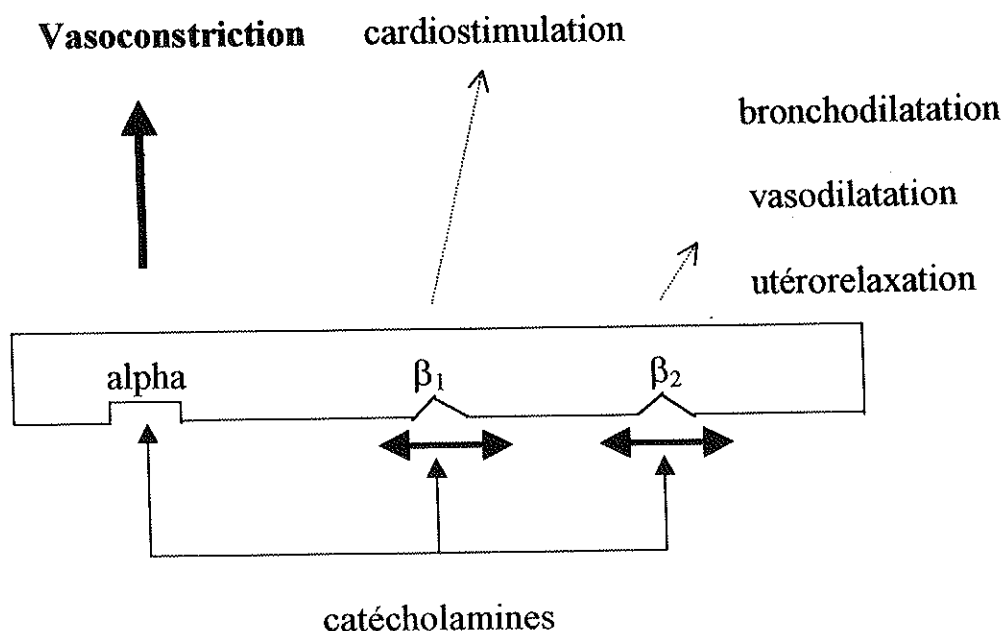
- *chronotrope négative* intervenant notamment dans les situations où les récepteurs bêta-adrénergiques sont habituellement les plus sollicités (effort, stress, hyperthyroïdie,...),
- *dromotrope négative*,
- *inotrope négative* : cet effet délétère est en fait assez discret et sans conséquence en l'absence d'altération de la fonction myocardique. Il n'apparaît en effet réellement que chez les patients insuffisants cardiaques

- chez lesquels il supprime les possibilités de mise en jeu du réflexe sympathique comme mécanisme compensateur de l'insuffisance cardiaque,
- batmotrope négative : les bêtabloquants diminuent l'hyperexcitabilité provoquée par une bêta-stimulation.

6.2-Action vasculaire

6.2.1-Résistances vasculaires locales

Les bêtabloquants non sélectifs laissent la fibre musculaire lisse vasculaire sous la seule action des récepteurs alpha-adrénergiques (vasoconstricteurs).



Les résistances vasculaires locales seront donc augmentées en présence de bêtabloquants et cet effet sera susceptible d'aggraver les signes d'ischémie périphérique que l'on rencontre dans le syndrome de Raynaud et les artériopathies périphériques chroniques ou de révéler une tendance spastique artérielle.

L'action des bêtabloquants au niveau du cœur est toutefois généralement bénéfique chez le sujet présentant une insuffisance coronaire. En effet, les bêtabloquants diminuent le travail cardiaque et d'autre part, entraînent une redistribution de la vascularisation coronaire vers les territoires sous endocardiques, améliorant ainsi l'oxygénation de la partie la plus vulnérable du tissu myocardique.

6.2.2-Résistances vasculaires totales

Dans un premier temps, les résistances vasculaires vont augmenter, la pression artérielle restant sensiblement constante en raison de la baisse concomitante du débit cardiaque ; mais dans un deuxième temps, ces résistances vasculaires totales vont diminuer.

6.3-Action sur les bronches

Le blocage simultané des récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques favorise la bronchoconstriction chez les sujets prédisposés au bronchospasme.

6.4-Action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone

Les bêtabloquants diminuent la sécrétion de rénine et provoquent ainsi une diminution de l'angiotensine II et une diminution de l'aldostéronémie parfois responsable d'une hyperkaliémie modérée.

6.5-Action sur l'œil

Les bêtabloquants provoquent une diminution de la tension intra oculaire, par diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse, et pourront donc être utilisés pour le traitement du glaucome.

6.6-Action sur les muscles squelettiques

Les bêtabloquants entraînent une diminution des tremblements musculaires secondaires à une hyperadrénergie.

6.7 Action sur les métabolismes

6.7.1-Métabolisme glucidique

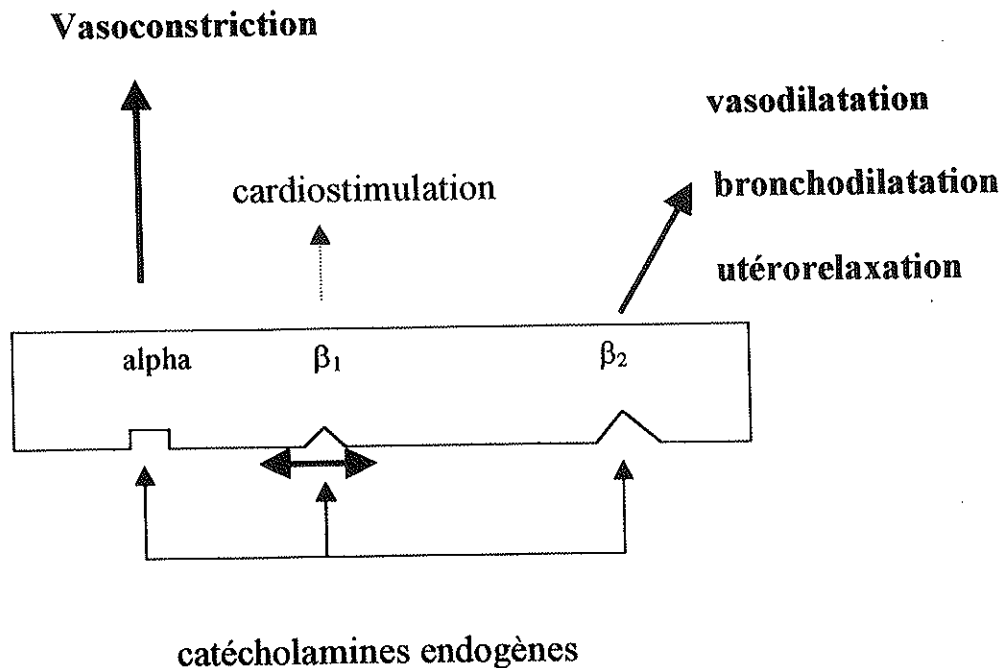
Les bêtabloquants diminuent la glycogénolyse musculaire et la sécrétion de glucagon ce qui explique l'aggravation et la prolongation des hypoglycémies. De plus, les facteurs périphériques d'alerte de l'hypoglycémie médiés par le système sympathique (sensation de faim, sueur, tremblements, ...) sont altérés. En outre, la sécrétion d'insuline endogène est diminuée par les bêtabloquants.

6.7.2-Métabolisme lipidique

Les bêtabloquants diminuent la lipolyse et donc diminuent le taux d'acide gras libre. De plus le rapport HDL/cholestérol total peut diminuer sous bêtabloquants, ce qui pourrait aggraver le risque athéromateux.

6.8-Avantages liés à un blocage sélectif des récepteurs β_1

Les nouveaux bêtabloquants bloquent de façon préférentielle les récepteurs β_1 adrénergiques et sont donc appelés des bêtabloquants β_1 sélectifs. Cette sélectivité n'est réelle que pour de faibles posologies. Les bêtabloquants porteurs de cette propriété ont pour avantages théoriques de préserver la stimulation des récepteurs β_2 adrénergiques par les catécholamines endogènes. Ceci permettrait aux effets bronchodilatateurs et vasodilatateurs de s'exprimer et de compenser l'effet bronchoconstricteur et vasoconstricteur de la stimulation alpha-adrénergique.



6.9-Avantages liés à une éventuelle activité

sympathomimétique intrinsèque (ASI)

L'activité sympathomimétique intrinsèque est liée à une stimulation paradoxale des bêta-récepteurs par l'intermédiaire d'une zone particulière de la molécule bêtabloquante. Ceci explique l'action moins bradycardisante des molécules ayant une activité intrinsèque. Cette dernière serait liée à une stimulation essentiellement bêta-2-adrénergique à la fois pré et post synaptique favorisant une libération des catécholamines.

L'activité sympathomimétique intrinsèque pourrait être un facteur de « sécurité » chez les patients présentant une altération de la fonction sinusale, de la conduction auriculo-ventriculaire, de l'inotropisme ou chez les patients présentant une bronchoconstriction. Cette propriété diminuerait l'asthénie ainsi que les phénomènes de rebond susceptibles de survenir lors d'un arrêt brutal du traitement par les bêtabloquants. En outre, le flux plasmatique et rénal serait moins diminué.

6.10-Avantages liés à l'association d'une sélectivité β_1

adrénergique et d'une activité sympathomimétique intrinsèque

L'association de ces deux propriétés pourrait diminuer encore le risque d'effets indésirables cardiaques et bronchiques mais ne doit pas faire négliger les habituelles précautions d'emploi chez les patients à risques (insuffisance cardiaque, troubles conductifs, bronchospasme).

6.11-Tableau comparatif des bêtabloquants

DCI	nom commercial	cardiosélectivité	ASI
<i>acébutolol</i>	SECTRAL*	+	+
<i>aténolol</i>	TENORMINE*	++	0
<i>bétaxolol</i>	BETOPTIC*	++	0
<i>bisoprolol</i>	DETENSIEL*	+++	0
<i>cartéolol</i>	CARTEOL*	0	+
<i>céliprolol</i>	CELECTOL*	+	+
<i>esmolol</i>	BREVIBLOC*	+	0
<i>labétalol</i>	TRANDATE*	0	0
<i>métoprolol</i>	LOPRESSOR*	+	0
<i>nadolol</i>	CORGARD*	0	0
<i>penbutolol</i>	BETAPRESSINE*	0	+
<i>pindolol</i>	VISKEN*	0	+++
<i>propranolol</i>	AVLOCARDYL*	0	0
<i>sotalol</i>	SOTALEX*	0	0
<i>tertatolol</i>	ARTEX*	0	0
<i>timolol</i>	TIMOPTOL*	0	0

7-Mécanisme d'action [4-29-60]

Le mécanisme moléculaire de la réponse bêta-adrénergique fait intervenir l'AMP_{cyclique}, connu sous le nom de second messenger (AMP_c). Ce messenger provient de la transformation de l'ATP sous l'action d'une enzyme membranaire, l'adénylase cyclase. L'activation de cette enzyme est sous la dépendance des récepteurs β_1 adrénergiques. Les bêtabloquants adrénergiques diminuent donc la synthèse de l'AMP_{cyclique}.

Au niveau des cellules myocardiques, le calcium pénètre au travers des canaux calciques dont l'ouverture est réglée par la concentration intracellulaire d'AMP_{cyclique}. La diminution de la synthèse de ce messenger intracellulaire conduit à une diminution de l'arrivée du calcium Ca^{2+} au niveau des protéines contractiles myocardiques.

8-Indications [28-29-41-60]

8.1-Insuffisance coronaire

Les bêtabloquants représentent le traitement de choix de l'angor d'effort : en diminuant le travail cardiaque et en redistribuant la circulation coronaire au profit de l'endocarde (pour les bêtabloquants non sélectifs), ils permettent de faire disparaître les crises d'angor d'effort en particulier chez les patients qui avaient, naturellement, une fréquence cardiaque rapide.

Il semble également que le traitement précoce par les bêtabloquants des patients venant de présenter un infarctus du myocarde puisse limiter l'étendue de cet infarctus et diminuer le taux de récurrence et de mort subite.

8.2-Hypertension artérielle

Trois types de mécanismes sont généralement invoqués pour expliquer l'effet sur la normalisation de la pression artérielle :

- diminution de la sécrétion de rénine,
- diminution du débit cardiaque proportionnelle à celle de la fréquence, le volume d'éjection systolique étant, en pratique, peu modifié,
- abaissement progressif des résistances périphériques d'autant plus marqué que le produit possède une activité sympathomimétique intrinsèque.

Tous les types d'hypertension artérielle sont sensibles aux bêtabloquants et l'efficacité des diverses molécules est identique pour peu qu'elles soient utilisées à des doses suffisantes. Les bêtabloquants sont d'autant plus indiqués que le sujet est jeune et qu'il existe un syndrome hyperkinétique ou un angor d'effort associé. Si l'abaissement tensionnel est jugé insuffisant, l'association avec un diurétique est souvent souhaitable et efficace.

8.3-Arythmies

L'effet anti-arythmique s'explique par une diminution de l'automatisme sinusal et de la conductivité nodale.

Les bêtabloquants correspondent actuellement au groupe II de la classification anti-arythmique de VAUGHAN-WILLIAMS.

La meilleure indication est représentée par les arythmies déclenchées par les décharges catécholaminergiques. On peut retenir : la tachycardie sinusale en dehors d'une insuffisance cardiaque, le flutter et la fibrillation auriculaire, les tachycardies fonctionnelle, l'arythmie ventriculaire d'effort en l'absence d'insuffisance cardiaque.

8.4-Cardiomyopathie obstructive

Les bêtabloquants, à posologie élevée, améliorent la symptomatologie (et peut-être l'évolution) de ces cardiopathies en diminuant le gradient de pression intraventriculaire, notamment à l'effort.

8.5-Glaucome

Plusieurs bêtabloquants sont utilisés en instillation sous forme de collyres, en raison de leur effet sur la réduction de la pression intra-oculaire. Ils représentent le traitement de première intention dans le glaucome primitif à angle ouvert ; ils sont sans action sur le diamètre pupillaire et l'accommodation.

8.6-Migraine

Les bêtabloquants représentent l'un des traitements de fond prophylactique de la migraine : leur efficacité est probablement liée à l'inhibition de la vasodilatation de l'artère carotide externe (cette vasodilatation est l'une des étapes de la survenue de la crise migraineuse) et peut être à leur éventuelle action antisérotoninergique.

8.7-Hyperthyroïdie

Les bêtabloquants représentent le traitement symptomatique de choix des manifestations cardio-vasculaires de l'hyperthyroïdie.

8.8-Asthénie neurocirculatoire, stress

Les bêtabloquants font disparaître les manifestations somatiques de l'anxiété et peuvent s'avérer utiles chez certains sujets particulièrement sensibles, soumis à des situations de stress important.

8.9-Tremblements essentiels

Les bêtabloquants, particulièrement indiqués dans les formes invalidantes de tremblements essentiels, sont d'autant plus efficaces que le sujet est jeune et le tremblement d'apparition récente.

8.10-Hypertension portale

Une baisse de la pression portale chez des patients atteints de cirrhose hépatique a pu être observée avec des bêtabloquants non sélectifs. Cette baisse pourrait s'expliquer par une

diminution du débit cardiaque et par un effet vasoconstricteur provoquant une baisse du débit sanguin portal.

9-Les effets indésirables [1-48-60]

Les effets secondaires qui ont été recueillis sont les suivants :

- accidents métaboliques : possibilités d'accident grave d'hypoglycémie chez les diabétiques traités par l'insuline ou les hypoglycémiantes oraux,
- éruptions cutanées : elles sont de type varié avec quelques cas de lupus érythémateux,
- manifestations psychiatriques : on peut observer des effets sédatifs, dépressifs, hallucinatoires, des insomnies ; ces manifestations sont plus fréquentes avec les composés liposolubles,
- manifestations rénales : la demi-vie des bêtabloquants est allongée chez les sujets insuffisants rénaux.

10-Les précautions d'emploi [60]

Chez le coronarien, tout arrêt de traitement doit être progressif. En effet, un arrêt brutal peut entraîner de graves troubles du rythme, un infarctus du myocarde et parfois la mort subite. La gravité des accidents de rebond paraît être corrélée avec la gravité initiale de l'angor.

Dans l'hypertension artérielle, le phénomène de rebond est peu important et n'a que des conséquences cliniques négligeables.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il faut choisir de préférence un bêtabloquant non éliminé par l'organe défaillant ou réduire éventuellement la posologie.

En cas d'anesthésie générale, il faut interrompre le traitement 48 heures avant l'intervention.

Il faut éviter les bêtabloquants en cas d'allaitement.

11-Les interactions médicamenteuses [60]

11.1-Associations contre-indiquées

Il n'existe qu'une seule association contre indiquée avec les bêtabloquants: c'est la *floctafénine* IDARAC*. En effet il y a un risque de réactions allergiques aggravées.

11.2-Associations déconseillées

Il existe deux associations déconseillées avec les bêtabloquants :

- le *naftidrifuryl* PRAXILENE* : il y a majoration des effets dépresseurs sur la conduction cardiaque
- l'*amiodarone* CORDARONE* (mais le *sotalol* SOTALEX* est contre indiqué)

11.3-Associations à utiliser avec précautions

Elles sont nombreuses. Ce sont les bêtabloquants plus :

- les antiarythmiques
- la *clonidine* CATAPRESSAN* et les apparentés
- les digitaliques
- les inhibiteurs calciques
- l'insuline et les sulfamides hypoglycémiantes
- la *lidocaïne* XYLOCARD*
- la *méfloquine* LARIAM*
- la *perhexiline*
- les produits de contraste iodés

- les vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle
- les anesthésiques volatils halogénés
- les AINS
- les antidépresseurs
- les corticoïdes
- les neuroleptiques.

11.4-Les interactions médicamenteuses avec les bêta-

bloquants à forte métabolisation hépatique

Il faut utiliser avec précaution :

- la *cimétidine* TAGAMET*
- les inducteurs enzymatiques
- la *fluvoxamine* FLOXYFRAL*
- le *nilutamide* ANANDRON*

11.5- Les interactions médicamenteuses avec les topiques

gastro-intestinaux

Il faut respecter un intervalle de deux heures entre les prises orales de bêtabloquants avec un topique gastro-intestinal (*hydroxyde d'aluminium + hydroxyde de magnésium* SUPRALOX*, MAALOX*, ...).

12-Les contre-indications [60]

12.1-Les contre-indications absolues

- Le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de haut degré non appareillé par un stimulateur,
- Les bradycardies sévères,

- Les insuffisances cardiaques non compensées,
- Le phénomène de Raynaud.

12.2-Les contre-indications relatives

L'asthme ou les antécédents de bronchospasme ou de pneumopathie chronique obstructive sévère constituent une contre-indication au traitement par les bêtabloquants non cardiosélectifs. Quant aux composés cardiosélectifs, ils ne peuvent être utilisés qu'avec beaucoup de prudence.

12.3-Remarque

Les bêtabloquants ne sont pas contre-indiqués en cas de grossesse.

DEUXIEME PARTIE

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

1-Introduction [2-30]

L'évolution des idées dans le domaine de l'insuffisance cardiaque a connu une véritable révolution au cours de ces vingt dernières années, tant au plan de la compréhension physiopathologique qu'à celui des orientations thérapeutiques.

Jusqu'au début des années soixante-dix, la conception de l'insuffisance cardiaque était purement mécanique. La maladie était conçue comme évoluant par poussées, résultant du déséquilibre entre la performance ventriculaire et les besoins métaboliques périphériques, et entremêlées de longues périodes de stabilisation.

L'idée actuelle est qu'au cours de l'insuffisance cardiaque apparaît un déséquilibre au profit des systèmes défavorables. L'insuffisance cardiaque est une maladie évolutive impliquant non seulement des anomalies hémodynamiques, mais aussi des systèmes neuro-hormonaux complexes.

Enfin, la mise en évidence récente, sur des cœurs explantés de patients atteints de cardiomyopathie dilatée, de phénomènes de mort cellulaire programmée ou apoptose, ouvre de nouvelles voies de recherche pour expliquer le caractère progressif de l'insuffisance cardiaque en suggérant un processus continu de destruction myocytaire. Il est donc probable que dans le syndrome « insuffisance cardiaque » de multiples acteurs interviennent, non seulement des facteurs mécaniques mais aussi des facteurs neuro-hormonaux, des facteurs de l'inflammation, impliquant de complexes modifications fonctionnelles et structurales dans un processus continu de dégradation de la fonction cardiaque.

2-Epidémiologie et histoire naturelle de l'insuffisance

cardiaque [12]

L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque est peu connue, malgré son impact économique considérable sur le système de santé.

La prévalence est de l'ordre de 3 à 20 pour 1000 habitants ; chez les sujets âgés de plus de 65 ans, elle est de 30 à 130 pour 1000 habitants. Il n'existe pas de données épidémiologiques françaises. Une extrapolation grossière suggère que le nombre d'insuffisants cardiaques en France se situe entre 500 000 et un million.

L'insuffisance cardiaque est l'évolution habituelle de nombreuses maladies cardiaques. La maladie coronaire et l'hypertension artérielle sont responsables de la majorité des cas d'insuffisance cardiaque dans les pays occidentaux.

Dans l'étude Framingham, une fois l'insuffisance cardiaque apparue, seulement 25% des hommes et 38% des femmes étaient vivants à 5 ans. Cette mortalité est 6 à 7 fois celle de la population générale.

3-Définition de l'insuffisance cardiaque

La définition physiopathologique de l'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à maintenir en toutes circonstances un débit cardiaque correspondant aux besoins métaboliques de l'organisme.

A cette définition, correspond un tableau clinique constitué par un ensemble de symptômes qui reflètent les conséquences tissulaires et viscérales de l'insuffisance circulatoire.

4-Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque [2-7-10-

13-15-39-40-52]

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est très complexe et encore incomplètement connue.

Les causes de l'insuffisance cardiaque et les lésions anatomiques qui lui sont associées sont connues. Cependant, il persiste une incertitude sur ses mécanismes intimes.

Certaines données sont actuellement acquises :

- les altérations hémodynamiques précèdent largement le tableau clinique,
- le phénomène essentiel de l'insuffisance cardiaque réside en une réduction de la valeur contractile du myocarde, primaire ou secondaire à une surcharge volumétrique extrême.

Actuellement, on considère que l'insuffisance cardiaque se développe non pas lorsqu'il y a atteinte anatomique du cœur, mais lorsque les mécanismes compensateurs, hémodynamiques et neuro-hormonaux sont submergés ou épuisés.

4.1-Les mécanismes compensateurs [13]

L'insuffisance cardiaque se développe lorsque le fonctionnement des cellules myocardiques baisse en deçà d'un seuil critique et ce, quelle que soit l'origine de l'atteinte cardiaque, même en l'absence de cause. Cette baisse de fonction des cellules myocardiques aboutit à la stimulation des systèmes neuro-hormonaux et hémodynamiques pour accroître la force contractile du myocarde sain, et par là même préserver la fonction cardiaque.

La réponse hémodynamique se traduit de deux façons :

- une baisse de la capacité à vidanger le ventricule, durant la systole, qui augmente la tension pariétale du myocarde sain pendant la diastole,
- le ventricule répond à cette augmentation de tension pariétale par un accroissement de ses contractions (loi de Starling).

La réponse neuro-hormonale se caractérise par :

- l'activation du système nerveux sympathique à la suite d'une baisse de la capacité du ventricule à éjecter le sang vers l'aorte et d'une augmentation de la stimulation des barorécepteurs,
- l'augmentation de la force et de la fréquence des contractions à la suite de la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques du myocarde sain.

Ces mécanismes hémodynamiques et neuro-hormonaux sont les supports inotropiques du cœur défaillant. Mais ils introduisent un risque sérieux .

Ceci aura des conséquences tant au niveau ventriculaire qu'au niveau auriculaire.

Au niveau ventriculaire, il y a induction de protooncogènes spécifiques déclenchant la synthèse des protéines myofibrillaires. L'augmentation subséquente de l'épaisseur pariétale réduit alors la tension ventriculaire et la dilatation. L'hypertrophie cardiaque réduit donc qualitativement et quantitativement la dépense énergétique du cœur en surcharge.

Au niveau auriculaire, l'augmentation de la tension pariétale diastolique supprime les actions du système nerveux sympathique. L'étirement atrial stimule les barorécepteurs atriaux qui inhibent la décharge sympathique du centre vasomoteur du système nerveux central. Il est à l'origine de la sécrétion du facteur natriurétique atrial (FNA), inhibiteur de la libération de noradrénaline et des actions de ce neurotransmetteur sur les vaisseaux sanguins périphériques. Le FNA exerce également des effets vasodilatateurs et natriurétiques qui réduisent la charge hémodynamique du cœur.

Ces mécanismes de réduction de tension ventriculaire et auriculaire ont un rôle central dans la limitation des conséquences délétères de la dilatation ventriculaire et de l'activation sympathique.

4.2-Perte des mécanismes compensateurs [13]

A long terme, l'activation des mécanismes inotropes positifs endogènes et du phénomène de réduction de tension, aboutit à la baisse de leurs effets bénéfiques.

4.2.1-Perte des mécanismes de réduction de tension

La distension ventriculaire prolongée entraîne l'amincissement, la nécrose puis la fibrose de la paroi ventriculaire, ce qui compromet la réponse hypertrophique et diminue la capacité du cœur à normaliser la tension pariétale.

La distension auriculaire prolongée entraîne une modification structurale et fonctionnelle du récepteur atrial aboutissant à une baisse de la capacité des barorécepteurs à inhiber la décharge sympathique du centre vasomoteur. Elle est également responsable d'une déplétion en FNA.

La conséquence de la perte de ces mécanismes de réduction de tension est une diminution de la capacité du système circulatoire à limiter la tension pariétale ventriculaire et la libération des hormones vasoconstrictrices. Il y a progression de la dilatation ventriculaire, activation permanente du système nerveux sympathique, et **l'insuffisance cardiaque débute.**

4.2.2-Perte des mécanismes inotropes positifs

La perte des mécanismes de réduction de tension entraîne une augmentation du stress pariétal ; le cœur devient alors plus dépendant du système inotrope endogène pour maintenir la fonction cardiaque.

Mais à long terme, ces mécanismes inotropes stimulés en permanence perdent leurs effets sur la contractilité myocardique.

Le cœur défaillant perd le pouvoir d'accroître son état d'inotropisme en réponse à une augmentation du volume ventriculaire. Lorsque l'étirement des sarcomères lié à la dilatation ventriculaire atteint son maximum, l'augmentation de la précharge ne peut augmenter le volume d'éjection.

Le cœur défaillant perd aussi le pouvoir de répondre aux effets inotropes positifs des catécholamines endogènes et exogènes. Cette perte de réponse est le résultat de modifications dans la voie bêta-adrénergique. En effet, il y a découplage des bêta-récepteurs de leur enzyme effectrice, l'adénylcyclase.

Le cœur défaillant perd aussi le pouvoir d'augmenter sa fonction contractile pour vaincre l'augmentation des résistances (post charge).

En effet, sur un cœur normal, la dilatation ventriculaire entraîne une augmentation du volume d'éjection systolique. Le ventricule sain est sensible à l'augmentation de la précharge et résistant à l'augmentation de la post charge. En revanche, sur un cœur insuffisant, la dilatation ventriculaire entraîne une baisse de la fonction cardiaque. Le ventricule en insuffisance cardiaque est résistant à l'augmentation de la précharge et hautement sensible à l'augmentation de la post charge.

En ce qui concerne l'activation sympathique, on observe une baisse de sensibilité aux stimulations bêta-adrénergiques au niveau du cœur insuffisant. En revanche, il y a une sensibilité accrue aux stimulations alpha-adrénergiques au niveau des vaisseaux périphériques. La vasoconstriction artérielle et veineuse systémique résultante, augmente la pression intracardiaque et exacerbe d'autant la charge ventriculaire.

Les mêmes mécanismes endogènes qui exercent des effets bénéfiques sur le cœur sain (par majoration de son état d'inotropisme) exercent par contre des effets délétères sur le cœur insuffisant (par augmentation de la tension pariétale). Le cœur est ainsi moins apte à se contracter et doit utiliser cette capacité limitée pour vaincre la tension plutôt que pour éjecter le sang. La fonction systolique ne peut être maintenue et le débit cardiaque chute.

4.3-Implication neuro-hormonale au cours de

l'insuffisance cardiaque [15]

Lorsque le débit cardiaque chute, la pression de perfusion systémique est maintenue grâce à deux mécanismes : la vasoconstriction périphérique et la rétention sodée.

L'organisme est doté de systèmes vasoconstricteurs antinatriurétiques, principalement le système nerveux sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'endothéline.

Ceci permet de lutter contre l'hypotension artérielle aiguë et/ou l'hypovolémie.

A l'opposé, il existe des systèmes vasodilatateurs natriurétiques, principalement :

- le facteur natriurétique atrial (FNA),
- les prostaglandines vasodilatatrices,
- le monoxyde d'azote (NO).

4.3.1-Les systèmes vasoconstricteurs

Au cours de l'insuffisance cardiaque, la répartition de la vasomotricité va subir des modifications sous l'influence de la mise en jeu de systèmes vasoconstricteurs de façon à privilégier les organes essentiels (cœur et cerveau) au détriment de la peau, des muscles, des reins et de la circulation splanchnique. Cette vasoconstriction sélective, à laquelle va s'ajouter une rétention hydrosodée, aboutira à une majoration de la charge supportée par le ventricule défaillant.

4.3.1.1-Rôle du système nerveux sympathique

α- Mise en jeu

On sait que l'abaissement de la pression artérielle provoque une élévation du taux des catécholamines plasmatiques.

Dans l'insuffisance cardiaque, l'activation du système nerveux sympathique est attestée par l'élévation des taux sanguins et urinaires de noradrénaline. Celle-ci semble

précoce au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque, et son importance est corrélée avec la sévérité de la maladie.

L'activation du système sympathique répond en grande partie à la mise en jeu des barorécepteurs induite par la baisse de la pression artérielle. Elle est responsable d'effets directs sur le cœur, par l'intermédiaire des récepteurs bêta-adrénergiques (effet β_1^+) et d'une vasoconstriction périphérique par stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques (effet α_1^+).

β - Conséquence myocardique

Immédiatement, la stimulation des récepteurs β_1 adrénergiques entraîne des effets chronotropes et inotropes qui vont améliorer la performance ventriculaire. Cependant, l'augmentation de l'activité du système sympathique n'est réellement et efficacement compensatrice que dans des limites précises. Un excès de stimulation alpha augmente les résistances à l'éjection du ventricule gauche, ce qui peut accentuer la défaillance ventriculaire. Une tachycardie trop rapide entraîne une gêne au remplissage et en conséquence, une détérioration hémodynamique. L'augmentation de la consommation myocardique en oxygène et l'effet bathmotrope positif des catécholamines sont potentiellement délétères, surtout en cas de cardiomyopathie ischémique.

Les conséquences tardives de cette stimulation sont plus complexes. En effet, les catécholamines ont d'une part une toxicité directe due en partie à la surcharge calcique qu'elles entraînent au niveau du myocyte, et d'autre part leur augmentation chronique va altérer la neurotransmission à l'étage cardiaque aussi bien au niveau pré que post synaptique.

γ - Atteinte de la neurotransmission

La noradrénaline est stockée dans des vésicules présynaptiques puis libérée dans l'espace synaptique pour agir sur les récepteurs post-synaptiques des myocytes. Il existe des récepteurs présynaptiques modulant la libération de la noradrénaline. Après avoir agi, la noradrénaline, libérée de ses récepteurs, est recaptée.

Ce mécanisme de recapture est le principal moyen d'inhiber l'action du neurotransmetteur. Dans l'insuffisance cardiaque, on a observé une diminution de la concentration en catécholamines contenues dans le myocarde, une perturbation de la libération et de la recapture neuronale de la noradrénaline.

Ces perturbations expliqueraient les phénomènes de désensibilisation des récepteurs bêta-adrénergiques post-synaptiques.

δ- Désensibilisation des bêtarécepteurs

Le cœur de l'insuffisant cardiaque au stade évolué de la maladie a une réponse contractile diminuée lors de l'administration d'agents bêta-adrénergiques.

LEFKOWITZ, a démontré l'existence d'une enzyme spécifique, la « beta adrenergic receptor kinase » (β ARK), capable de phosphoryler le récepteur bêta-adrénergique. Le récepteur β_1 fait partie des récepteurs dont l'activité est associée à la stimulation d'une protéine G. La présence de l'agoniste entraîne l'activation de la β ARK qui phosphoryle la chaîne protéique du site récepteur. Il en résulte un découplage entre le récepteur et la protéine G régulatrice (G_s), et migration à l'intérieur de la cellule du récepteur phosphorylé. Le récepteur sera alors soit séquestré, soit dégradé (c'est le « down regulation process »), soit resensibilisé en étant réincorporé dans la membrane. Dans l'insuffisance cardiaque au stade terminal, il existe une diminution du nombre de récepteurs bêta et de l'activité adénylate cyclasique à l'origine de la phosphorylation du récepteur.

ε- Implication clinique et physiologique des anomalies du système adrénergique

Les anomalies du système adrénergique sont corrélées avec la gravité de la dysfonction ventriculaire gauche. Ainsi, les traitements qui améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque agissent sur le système adrénergique. En effet, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) diminuent la noradrénaline circulante, améliorent la recapture

neuronale et finalement améliorent la survie. Les bêtabloquants induisent une « up regulation » des récepteurs bêta-adrénergiques parallèle à une augmentation de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

4.3.1.2-Le système rénine-angiotensine-aldostérone [15-40]

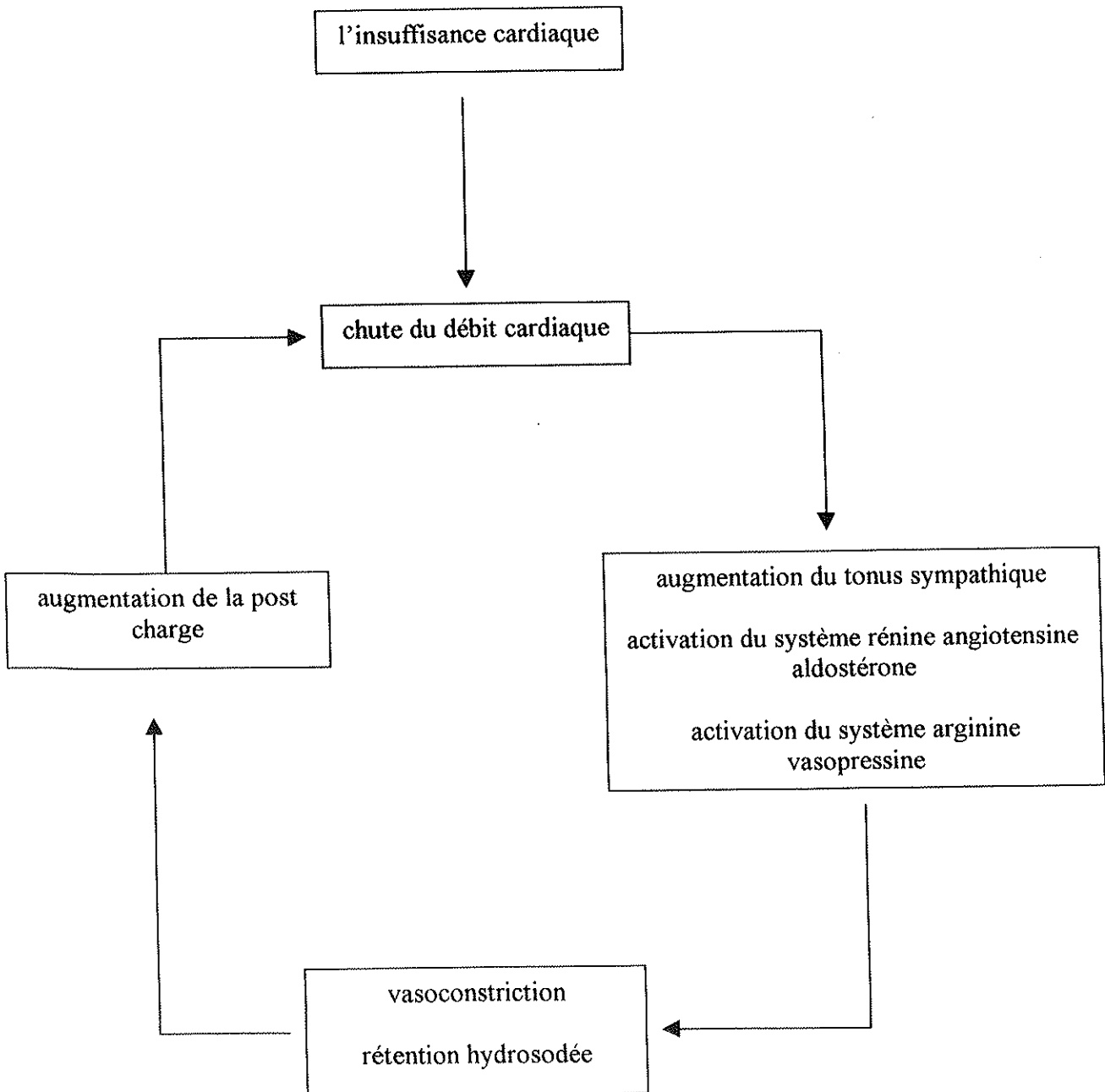
Son activation répond à plusieurs mécanismes :

- la stimulation β_1 adrénergique,
- la baisse de la pression dans l'artériole afférente du glomérule,
- la diminution de la charge en sodium au niveau du tube distal.

Contrairement aux concentrations de noradrénaline qui augmentent proportionnellement à la sévérité de l'atteinte cardiaque, la concentration de l'angiotensine II connaît de grandes variations d'un patient à l'autre, pour des insuffisances cardiaques d'ancienneté et de gravité comparables. Elle est retrouvée quasi constamment élevée lors des poussées de la maladie, et souvent normale dans l'insuffisance cardiaque modérée. L'angiotensine II se comporte comme un vasoconstricteur puissant, qui, de plus, potentialise l'action des autres systèmes vasoconstricteurs, et tout particulièrement du système nerveux sympathique. Cette vasoconstriction d'abord bénéfique, permet initialement le maintien transitoire d'une pression de perfusion à peu près correcte au niveau des organes nobles, mais devient vite néfaste en augmentant la post charge, c'est à dire le travail cardiaque. Ces phénomènes contribuent ainsi à altérer davantage la fonction myocardique ce qui, en présence d'un tonus noradrénergique élevé, va favoriser la survenue de troubles du rythme (aggravant encore le pronostic de l'insuffisance cardiaque) et créer un véritable cercle vicieux. L'élévation de l'angiotensine II conduit, en outre, à un hyperaldostéronisme secondaire qui majore la rétention hydrosodée et entraîne une déplétion potassique potentiellement délétère. Cet hyperaldostéronisme intervient également dans la genèse du processus fibreux myocardique. Un des objectifs de la thérapeutique sera de freiner ce système. Dans ce cadre,

mentionnons que les diurétiques ont l'effet inverse. Enfin, l'impact sur la mortalité des insuffisances cardiaques traitées par les IEC semble d'autant plus grand que l'activation de ce système est initialement importante.

Cercle vicieux des mécanismes d'adaptation de l'insuffisance cardiaque



4.3.2-Les systèmes vasodilatateurs [15-40]

La mise en évidence de l'activation des systèmes vasodilatateurs est plus récente. Ces substances représentées par une hormone, le facteur natriurétique auriculaire (FNA), certaines prostaglandines, les kinines et la dopamine, tendent à contrebalancer l'action des systèmes vasoconstricteurs.

Le FNA apparaît comme le principal élément des systèmes vasodilatateurs. Il est sécrété par les cellules auriculaires en réponse à la distension de l'oreillette, à une élévation du capital sodé ou à une accélération de la fréquence cardiaque. Sa concentration plasmatique est généralement élevée au cours de l'insuffisance cardiaque et est corrélée à l'importance de l'élévation des pressions de remplissage. En fait, dans l'insuffisance cardiaque, l'oreillette n'est pas le seul site de synthèse du FNA. Il existe une régulation au niveau du génome qui va entraîner sa synthèse par le ventricule. Le facteur natriurétique possède plusieurs actions bénéfiques : effet vasodilatateur, effet natriurétique, inhibition de la sécrétion de rénine et de l'arginine-vasopressine. Ces effets paraissent en fait limités dans l'insuffisance cardiaque chronique. Une des hypothèses pour expliquer son rôle secondaire au stade évolué de la maladie est la survenue d'une désensibilisation des récepteurs.

En effet, le FNA provoque une diminution de la sécrétion de rénine elle-même à l'origine d'une diminution de la formation d'angiotensine II (et donc de sécrétion d'aldostérone et de vasopressine). De plus, il semble que cette substance augmente la sensibilité des barorécepteurs qui vont alors récupérer leur rôle réducteur du tonus sympathique provoquant une diminution de la libération noradrénergique. L'action du FNA sera cependant « débordée » en cas d'insuffisance cardiaque évoluée. L'ultime mécanisme vasodilatateur sera représenté par les prostaglandines.

Les prostaglandines vasodilatatrices sont essentiellement représentées par la PGE2 et la PGI2 qui vont ainsi permettre une protection relative (mais insuffisante dans les stades évolués de l'insuffisance cardiaque chronique) de la perfusion rénale.

4.3.3-Conséquence de l'activation des systèmes

neuroendocriniens [15]

On pourrait penser que l'un des buts de la production excessive de catécholamines mais aussi d'angiotensine II est de stimuler la contraction ventriculaire défaillante. Cependant, le cœur va se protéger de cette inflation catécholaminergique par la mise en jeu de systèmes de régulation dont la plupart passent par une régulation au niveau même du génome. Les récepteurs cardiaques se désensibilisent de l'action des catécholamines ; en outre, le cœur va essayer de limiter ses dépenses d'énergie en orientant son système contractile vers une activité moindre. L'activation des systèmes vasoconstricteurs paraît avoir pour objet essentiel de maintenir la pression artérielle au niveau normal. Cette régulation, à tout prix, de la pression artérielle apparaît comme un objectif excessif. Il existe un grand nombre de conséquences délétères : altération profonde des circulations cutanées, musculaires et rénales. Cette baisse du débit sanguin rénal est à l'origine de la rétention sodée et de l'insuffisance rénale fonctionnelle. La rétention hydrosodée aggrave la vasoconstriction car la sensibilité de la cellule musculaire lisse vasculaire est accrue lorsque le contenu en sodium des parois vasculaires est augmenté.

L'effet le plus délétère de ces adaptations est une augmentation des contraintes cardiaques tant en systole qu'en diastole. Le retour veineux est augmenté du fait de la veinoconstriction induite par le système nerveux sympathique. De même, la vasoconstriction artériolaire a pour effet d'augmenter la post charge. Ainsi est entretenu un cercle vicieux qui fait qu'à chaque diminution de la performance du ventricule gauche correspondent des

adaptations, qui aboutissent certes à préserver la pression artérielle, mais surtout à accroître le travail ventriculaire.

4.4-Progression de la maladie [13]

A long terme, la contrainte hémodynamique et l'activation neuro-hormonale dépriment la fonction cardiaque. On pourra observer une nécrose des cellules myocardiques dans des régions du cœur initialement indemnes. C'est cela qui entraîne une dégradation progressive de la fonction ventriculaire aboutissant à l'insuffisance cardiaque terminale. La façon dont interagissent les facteurs hémodynamiques et neuro-hormonaux pour faire progresser la maladie reste encore inconnue.

5-Les différentes formes de l'insuffisance cardiaque[13]

5.1-Dysfonction systolique ou diastolique

Dans l'insuffisance cardiaque dite systolique, c'est la baisse de l'inotropisme qui diminue la performance ventriculaire par abaissement du volume d'éjection systolique.

Dans l'insuffisance cardiaque dite diastolique, c'est la relaxation du ventricule qui est anormale, conduisant à une élévation anormale des pressions de remplissage pour un volume télédiastolique normal.

5.2-Insuffisance cardiaque à débit abaissé ou augmenté

Certaines conditions pathologiques s'accompagnent d'une élévation du débit cardiaque et peuvent entraîner dans leur cours évolutif l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

L'anémie, l'hyperthyroïdie, une fistule artério-veineuse, la maladie de Paget, et le bériberi cardiaque constituent les principales maladies responsables d'hyperdébit.

D'autres états pathologiques entraînent une baisse du débit cardiaque. On peut citer les

myocardiopathies primitives dilatées, les atteintes ischémiques, les myocardiopathies hypertensives, les valvulopathies sténosantes.

5.3-Insuffisance cardiaque aiguë ou chronique

Un infarctus du myocarde étendu, une fuite valvulaire brutale constituent les exemples types des insuffisances cardiaques aiguës où la situation clinique est préoccupante et dominée par la dyspnée et l'hypotension artérielle.

Une dégradation progressive de la fonction cardiaque entraîne l'apparition de signes périphériques sur une période plus ou moins prolongée. Le tableau de défaillance cardiaque chronique est le plus fréquent, d'autant que le diagnostic est devenu plus précoce et les traitements plus efficaces.

5.4-Insuffisance cardiaque droite ou gauche

Les mécanismes de compensation peuvent être dépassés soit du fait de l'évolution de la cardiopathie soit du fait de facteurs surajoutés. Alors l'insuffisance cardiaque est décompensée.

Les signes cliniques apparaissent :

- en amont du ventricule défaillant, en raison de l'élévation trop importante des pressions,
- en aval, à cause de la réduction de la perfusion des viscères.

Dans l'insuffisance cardiaque gauche :

- en amont du ventricule gauche, la pression s'élève dans l'oreillette gauche puis dans le capillaire pulmonaire,
- en aval du ventricule gauche, la réduction du débit cardiaque entraîne d'abord une redistribution des circulations locales au profit du cœur et du

cerveau, au détriment des territoires musculaire, cutané, splanchnique et rénal comme nous l'avons déjà expliqué.

Dans l'insuffisance cardiaque droite :

- l'hyperpression veineuse touche le territoire cave et explique l'hépatomégalie, la turgescence jugulaire, les œdèmes des membres inférieurs ainsi que l'oligurie,
- L'association hypertension veineuse / baisse du débit cardiaque entraîne l'altération des fonctions rénales , hépatiques et cérébrales.

6-Causes et facteurs déclenchant l'insuffisance

cardiaque [13]

6.1 – Les causes

6.1.1-Les causes de l'insuffisance cardiaque gauche

Parmi les causes les plus fréquentes, on peut citer :

- les cardiopathies dilatées primitives,
- l'atteinte ischémique par athérosclérose coronarienne,
- les atteintes valvulaires,
- la cardiopathie hypertensive,
- les cardiopathies toxiques (alcool, anthracyclines), ou carenciales (avitaminose B₁ ou béribéri),
- la cardiopathie obstructive,
- les myocardites,
- les cardiopathies de surcharge,

- les cardiopathies congénitales vieilles non corrigées,
- les cardiopathies du post partum.

6.1.2-Les causes de l'insuffisance cardiaque droite

Parmi les causes les plus fréquentes, on peut citer :

- l'insuffisance ventriculaire gauche,
- le rétrécissement mitral,
- les affections pulmonaires chroniques,
- l'embolie pulmonaire,
- les valvulopathies du cœur droit.

6.2-Les facteurs déclenchants

Toute cardiopathie peut être quiescente sur le plan clinique, ne s'accompagnant pas d'insuffisance cardiaque. Celle-ci peut être précipitée ou déclenchée par une multitude de facteurs dont les principaux figurent ci-dessous. Ils doivent être systématiquement recherchés lors d'une poussée d'insuffisance cardiaque.

Les facteurs déclenchants sont les suivants :

- non observance du traitement,
- excès physiques, diététiques et émotionnels,
- arythmie ou trouble conducteur,
- poussée hypertensive,
- infection,
- endocardite bactérienne,
- embolie pulmonaire ou décompensation respiratoire aiguë d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO),
- anémie,
- hyperthyroïdie,

- grossesse,
- aggravation d'une insuffisance rénale.

7-Manifestations cliniques [13-44]

7.1-Modes de révélation de l'insuffisance cardiaque

gauche

Il y a trois modes de révélation de l'insuffisance cardiaque gauche :

- brutal : l'œdème aigu du poumon révélateur
- progressif : la dyspnée progressivement croissante
- fortuit : la découverte de signes objectifs de défaillance du ventricule gauche chez un sujet asymptomatique ou chez un sujet dont la cardiopathie déjà connue évoluée.

7.2-Signes fonctionnels

7.2.1-La dyspnée

La dyspnée est la manifestation la plus fréquente de l'insuffisance cardiaque. C'est une polypnée superficielle. Elle s'aggrave de façon progressive :

- apparaissant d'abord à l'effort (marche rapide, montée d'escaliers, efforts physiques divers) et d'intensité variable d'un jour à l'autre, elle devient de plus en plus marquée
- puis elle se manifeste lors du décubitus (un des meilleurs signes d'insuffisance cardiaque gauche est le nombre d'oreillers utilisés par le patient), prélude de l'orthopnée (dyspnée permanente, très accrue par le décubitus). Cette dernière réveille le patient et l'oblige à s'asseoir dans son lit ou son fauteuil. Il s'adapte le plus souvent à la situation, en augmentant

le nombre d'oreillers sur lesquels il repose et en modifiant la position de son corps afin de diminuer la précharge.

La classification de la « New York Heart Association » (NYHA) permet de coter la dyspnée en quatre stades (et de façon générale, le handicap global, résultat de l'atteinte cardiaque).

Classification de la NYHA :

stade I	patients porteurs d'une cardiopathie qui n'entraîne pas de limitation de l'activité physique ordinaire
stade II	la cardiopathie entraîne une limitation discrète de l'activité physique ordinaire (fatigue, dyspnée, palpitations,...) ; elle est asymptomatique au repos
stade III	la cardiopathie entraîne une limitation marquée de l'activité physique ordinaire : les efforts moins intenses que ceux effectués quotidiennement entraînent une fatigue, une dyspnée, des palpitations ; il n'y a pas de symptomatologie au repos
stade IV	toute activité physique, aussi minime soit-elle, est source de dyspnée ou de fatigue, qui peuvent également apparaître au repos

7.2.2-La dyspnée paroxystique

La dyspnée paroxystique est le plus souvent nocturne. Il peut s'agir d'une bradypnée expiratoire avec des sibilances diffuses et des expectorations visqueuses pouvant faire croire à une crise d'asthme (pseudo asthme cardiaque).

L'œdème pulmonaire est une crise de dyspnée intense, angoissante. C'est un accident grave, nécessitant un traitement urgent et intensif.

7.2.3-Toux, gresillement laryngé et hémoptysie

7.2.4-Fatigue

7.2.5-Hépatalgie d'effort

Perçue comme une sensation de gêne de l'hypocondre droit ou de l'épigastre apparaissant à l'effort et cédant dans les minutes qui suivent l'arrêt de celui-ci, l'hépatalgie d'effort n'est en générale pas constrictive, et prête rarement à confusion avec un angor d'effort. Elle ne doit pas orienter vers une affection digestive, bien que la douleur puisse être permanente et associée à un syndrome dyspeptique.

7.2.6-Les œdèmes des membres inférieurs

Les œdèmes des membres inférieurs traduisent la rétention hydrosodée. Initialement, ils sont discrets. Ils peuvent se généraliser en un tableau d'anasarque. Au stade de la chronicité, les œdèmes entraînent l'apparition d'une hypodermite.

Les antécédents et le contexte pathologique permettent de distinguer les œdèmes des membres inférieurs de l'insuffisance cardiaque droite de ceux des autres grands cadres étiologiques.

7.2.7-Les signes cérébraux

La baisse du débit cérébral, surtout chez des personnes âgées, le plus souvent atteintes d'athérosclérose cérébrale, peut entraîner des troubles des fonctions supérieures comme une confusion, une altération de la mémoire, des difficultés de concentration, une insomnie et une anxiété. Ces signes peuvent constituer le tableau inaugural de l'insuffisance cardiaque.

7.3-Les signes physiques

7.3.1-La fréquence cardiaque

Le pouls est très souvent rapide. Il s'agit d'une accélération réflexe de la fréquence cardiaque due à l'hyperstimulation adrénérgique, dont le but est d'augmenter le débit cardiaque ($DC = \text{fréquence cardiaque} \times \text{volume d'éjection systolique}$).

7.3.2-La pression artérielle

Elle peut être basse, traduisant une diminution du volume d'éjection systolique.

7.3.3-L'auscultation cardiaque

Cet examen recherche l'existence de bruits anormaux, dits galops cardiaques : le troisième et le quatrième bruit.

7.3.4-L'auscultation pulmonaire

Elle recherche des râles « humides » inspiratoires, symétriques, prédominant aux bases, les râles crépitants.

7.3.5-La turgescence jugulaire

C'est un signe fréquemment observé dans les défaillances cardiaques avancées. On peut également palper une turgescence hépatique, molle ou ferme, lisse, mais surtout douloureuse à la palpation, et rechercher en position demi-assise, par une pression prolongée et progressive du foie, l'existence d'un reflux hépato-jugulaire, fréquent dans les défaillances ventriculaires droites.

7.3.6-Les autres signes physiques recherchés

Ces autres signes sont :

- les œdèmes périphériques,
- des épanchements pleuraux,
- une ascite,

- parfois, un ictère témoignant du retentissement hépatique de la défaillance cardiaque.

8-Reconnaître l'insuffisance cardiaque [44]

Cette reconnaissance est essentiellement clinique, fondée sur une constellation d'anomalies cliniques dont chacune prise isolément n'est pas spécifique.

En pratique, bien qu'ils ne rendent pas précisément compte de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, les termes d'insuffisance cardiaque gauche, droite, ou globale restent utiles en tant que repères cliniques. Ils sont utilisés ici pour désigner les différents tableaux cliniques.

8.1-L'insuffisance cardiaque gauche

Les manifestations sont essentiellement d'ordre respiratoire, traduisant la surcharge vasculaire dans la circulation pulmonaire. Le diagnostic différentiel est parfois difficile avec une insuffisance respiratoire ou une embolie pulmonaire. Schématiquement, on distingue quatre formes cliniques de l'insuffisance cardiaque gauche :

- la dysfonction ventriculaire isolée ou asymptomatique : elle est souvent caractérisée par la présence d'un bruit de galop protodiastolique,
- l'insuffisance cardiaque congestive : dans son tableau complet, elle associe volontiers une dyspnée d'intensité variable, une tachycardie avec assourdissement des bruits du cœur, un bruit de galop et des râles crépitants bilatéraux,
- l'œdème aigu du poumon : il réalise un tableau dramatique caractérisé par une suffocation intense et brutale, une polypnée superficielle, une toux incessante ramenant une expectoration mousseuse abondante, rose saumonée, et la présence de râles crépitant bilatéraux,

- l'asthme cardiaque : il est caractérisé par une respiration lente et sifflante, constituant un équivalent d'œdème pulmonaire de diagnostic parfois difficile.

8.2-L'insuffisance cardiaque droite

Isolée, elle est rare. Elle est souvent la conséquence de l'élévation de la pression artérielle pulmonaire secondaire à une insuffisance respiratoire chronique ou à un cœur pulmonaire post embolique. La présence d'un reflux hépato-jugulaire, témoignant de la congestion hépatique, est un signe très spécifique de l'atteinte cardiaque droite.

Schématiquement, on peut encore séparer deux formes cliniques :

- la forme congestive habituelle
- et l'anasarque oedémato-ascitique qui est une forme plus trompeuse.

8.3-L'insuffisance cardiaque globale

Elle est la manifestation évolutive plus ou moins tardive d'une insuffisance cardiaque gauche, l'atteinte du cœur droit résultant de l'élévation prolongée des pressions dans la circulation pulmonaire. Elle associe les signes de « poumon cardiaque » aux signes d'aval de bas débit (l'oligurie, l'insuffisance rénale fonctionnelle, des troubles cérébraux à type de somnolence ou de désorientation).

9-Le traitement de l'insuffisance cardiaque [9-10-13-25]

Le but du traitement de l'insuffisance cardiaque est l'amélioration de la qualité de la vie et de survie des patients.

Il existe trois objectifs qui doivent parfois être combinés :

- assurer le contrôle de la rétention hydrosodée et de l'expansion du volume extracellulaire, qui sont les causes des principales manifestations de l'insuffisance cardiaque : la dyspnée et l'œdème, grâce aux **diurétiques**,

- obtenir la réduction de la charge cardiaque en diminuant soit le retour veineux (précharge), soit les résistances à l'éjection (post charge), grâce aux **vasodilatateurs**,
- améliorer la performance de la pompe cardiaque en essayant de ramener la contractilité myocardique vers la normale grâce aux **agents inotropes**.

Mais à côté du traitement médicamenteux, les règles hygiéno-diététiques constituent un élément important dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, et c'est par elles que nous commenceront.

9.1-Les règles hygiéno-diététiques [13]

9.1.1-Le repos physique et émotionnel

Le repos est fonction du mode de vie (travail physique, pratique d'une activité sportive) et doit être adapté à chaque patient. L'objectif doit être d'adapter les efforts à la réduction de l'efficacité cardiaque sans pour autant transformer le patient en sujet sédentaire et entraîner une perte de la masse musculaire. Il est indispensable que le patient garde une activité physique quotidienne n'entraînant pas de dyspnée. Il existe des programmes d'entraînement physique spécifiques aux insuffisants cardiaques permettant de définir de façon objective leurs limites « métaboliques ».

Le repos émotionnel est une notion plus vague et l'on conseille le plus souvent aux patients d'éviter les situations de stress psychologique professionnel ou familial, sans pour autant avoir les moyens de contrôler la compliance du patient.

9.1.2-Un régime pauvre en sel

Un régime pauvre en sel est une mesure fondamentale. En effet, la rétention hydrosodée est presque constante dans le cours évolutif de l'insuffisance cardiaque.

Aussi tout traitement par des diurétiques s'associe à un régime hyposodé. Un gramme de chlorure de sodium (NaCl) contient 0.40g de sodium (soit 17 mEq). L'alimentation

ordinaire des pays occidentaux apporte 10 à 15g de NaCl par 24 heures, soit 4 à 6g de sodium (172 à 258 mEq), ce qui représente beaucoup plus que les besoins de l'organisme.

On distingue trois types de régime « sans sel » :

- régime peu salé jusqu'à 5g de NaCl / jour : il n'y a pas de restriction alimentaire, mais il ne faut ajouter ni sel dans la cuisson, ni sel sur la table ;
- régime hyposodé à 1.5 à 2g de NaCl / jour : le patient doit connaître la teneur en sel des aliments et de ses boissons quotidiennes ;
- régime sans sel strict soit 300mg / jour ; sa réalisation à domicile est très difficile car exigeant une compliance parfaite du patient et comportant le risque de carence calcique du fait de la suppression de la plupart des laitages.

La restriction sodée doit être proportionnelle à la gêne fonctionnelle. Seul, dans l'insuffisance cardiaque grave, un régime sans sel strict est nécessaire.

Dans les syndromes œdémateux sévères avec anasarque, il est indispensable d'entreprendre également une restriction hydrique (500 à 750ml par jour, tous liquides compris).

Un élément de contrôle de l'efficacité de la restriction sodée est le poids.

Il existe quelques contre-indications au régime hyposodé :

- la plus importante est le traitement par le sel de lithium ; le lithium étant absorbé en excès en cas de déplétion sodée, des concentrations toxiques peuvent être rapidement atteintes,
- les autres contre-indications sont relatives (hypovolémie par déplétion sodée excessive, insuffisance surrénale, hypotension artérielle).

Composition des eaux minérales en sodium

eaux	mg / L
Abatilles	83
Aix-les-bains	2
Arcens	290
Badoit	160
Canyon	2.4
Contrex	7
Cristalline	44
Evian	5
Fiée des Lois	17
Hépar	14
La Salvétat	7
Luchon	0.8
Ogeu	31
Pampara	16
Perrier	14
Pyrénea	31
Quézac	255
Vichy célestins	1265
Vichy Saint Yorre	1744
Vittel	3
Vittellose	9
Volcania	3.6
Volvic	9.4

Aliments conseillés et déconseillés pour un régime hyposodé standard

Nature	Déconseillés	Conseillés
Aromates, épices, herbes	bouillon de légumes, câpres, cornichons, mayonnaise de commerce, moutarde, oignons en conserve, potages en sachets, sauces du commerce, sel de céleri, sel de table, sel de cuisine	cannelle, cerfeuil, ciboule, ciboulette, citron, curry, estragon, paprika, persil, poivre, safran, thym, vinaigre, sels diététiques(tous ces sels de remplacement sont très riches en potassium 50 à 80% ; ils sont contre-indiqués en cas d'hyperkaliémie ;il faut toujours regarder leur composition, car certains contiennent jusqu'à 50% de NaCl
boissons	boissons gazeuses, cacao, eaux minérales sodées(Vichy, Vals, Badoit,...), sirop de fruit du commerce	bière, café, thé, jus de fruit frais, eaux minérales plates de ville (Evian, Vittel, Volvic,...), eau de ville, Perrier
charcuterie, œufs, poisson, viande	charcuterie, crustacés, coquillages, limande, sole, poudre d'œufs, toutes viandes et poissons salés, séchés, fumés, en conserve, et tous les plats cuisinés du commerce	œufs, poisson frais ou surgelé, viande fraîche ou surgelée
féculets	biscuits apéritif, cacahuètes, biscuits secs, pain d'épice, chips, gratin, raviolis et pâtes cuisinés du commerce, légumes secs de conserve, pain frais et grillé, biscottes ordinaires	biscottes sans sel, pain sans sel, légumes secs, pâtes, riz, pâtisserie maison, sans levure chimique et sans margarine, pommes de terre sans sel cuisinées sous toutes leurs formes
fruits, légumes frais, légumes secs	choucroute du commerce, fruits et légumes en conserve, olives, jus de fruit du commerce	tous les fruits frais, cuits ou crus, jus de fruits frais, légumes verts frais ou surgelés, crus ou cuits
laits et produits laitiers	tous les fromages, laits chocolatés du commerce, lait concentré sucré	crème fraîche, lait ordinaire : 1/3de litre/jour au maximum, yaourts, petits-suissees et fromages blancs frais nature ou parfumés
matières grasses	beurre salé, lard, margarine, saindoux	beurre doux, huile
produits sucrés	bonbons, confiseries, chocolat, réglisse, nougat, conserves sucrées	confitures maison sans adjonction de sel, miel, sucre
divers	levures chimiques, comprimés effervescents, bicarbonate de soude, sirops et pastilles pour la toux, tisanes laxatives	

9.2-Les médicaments [20-25-40-42-61]

9.2.1-Les diurétiques [9-42]

Les diurétiques sont les agents les plus rapidement efficaces, même par voie orale sur la dyspnée et les œdèmes. Ils ont une triple action bénéfique :

- ils diminuent l'importance de la rétention hydrosodée et de ce fait l'excès de travail imposé au cœur par l'excès de la précharge,
- ils diminuent l'œdème pulmonaire et, ce faisant, restaurent une oxygénation plus satisfaisante qui facilite la contraction myocardique,
- ils diminuent la charge sodée de la paroi artériolaire, et rendent ainsi, les cellules musculaires lisses de cette paroi plus aptes à se dilater.

Bien qu'indispensables, ils ne permettent pas cependant de maintenir durablement un état clinique stable s'ils sont administrés seuls. Leur association aux vasodilatateurs ou aux IEC est une alternative au couplage systématique aux digitaliques.

La diète de restriction hydrosodée reste nécessaire malgré le traitement médicamenteux. La consommation de sodium doit être limitée à moins de deux grammes par jour.

Les diurétiques peuvent induire un abaissement du débit cardiaque par diminution trop importante de la précharge. Le meilleur moyen de surveillance reste l'auscultation pulmonaire, l'importance de la dyspnée, les images radiologiques d'œdème pulmonaire dans l'insuffisance cardiaque gauche, la pesée régulière dans l'insuffisance cardiaque droite ou globale.

Il existe plusieurs types de diurétiques en fonction de leur site d'action et de leur mécanisme d'action.

9.2.1.1-Utilisation des différents types de diurétiques

Les diurétiques thiazidiques sont des agents de choix dans le traitement des premiers stades de l'insuffisance cardiaque en raison de leur pouvoir natriurétique modéré et de leur

bonne tolérance. La supplémentation potassique ou l'association avec un diurétique épargneur du potassium est souvent nécessaire.

Dans l'insuffisance cardiaque avancée et/ou en présence d'insuffisance rénale, les diurétiques de l'anse doivent être utilisés (*furosémide* LASILIX*, *bumétanide* BURINEX*, *pirétanide* EURELIX*). Ces diurétiques ont un pouvoir natriurétique très prononcé, un délai et une durée d'action brefs.

Ce sont des agents de choix, par voie parentérale, dans le traitement de l'œdème aigu du poumon (OAP).

Il existe une relation effet-dose. Les doses efficaces sont de 20 à 40 mg/jour pour le *furosémide*.

9.2.1.2-Les effets secondaires

L'inconvénient principal du *furosémide* réside dans sa puissance diurétique. Il peut dépasser son but et provoquer une déshydratation, en particulier chez les sujets âgés. Il faut alors diminuer les doses de diurétiques. Pour détecter cette complication, il faut répéter les bilans cliniques et biologiques dans les semaines qui suivent l'introduction du traitement.

Les traitements par les diurétiques de l'anse provoquent une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, responsable d'une perte relative d'efficacité du traitement et surtout de la déperdition potassique. L'hypokaliémie et l'hypomagnésie qui en résultent peuvent être à l'origine de troubles du rythme graves. Le traitement est l'administration d'un antagoniste de l'aldostérone qui, par une action véritablement étiologique, corrige la dyskaliémie.

9.2.1.3-Les contre-indications

Les diurétiques de l'anse sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides, d'encéphalopathie hépatique, d'obstacle sur les voies urinaires, de troubles hydro-électrolytiques non corrigés, de grossesse, d'allaitement.

Les thiazidiques sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides, d'encéphalopathie hépatique, d'insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 220 $\mu\text{mol/L}$.

Les diurétiques hyperkaliémiants sont contre-indiqués en cas d'hyperkaliémie, d'association au potassium, d'insuffisance rénale, de troubles graves de la conduction auriculo-ventriculaire (pour la forme injectable).

9.2.2-Les inotropes positifs

9.2.2.1-Les digitaliques [10-54]

L'association des digitaliques aux diurétiques demeure le traitement de référence. Leurs effets inotropes positifs sont dose-dépendants. Ils sont décevants dans les cardiopathies avancées. Leurs indications de choix sont les insuffisances cardiaques au stade fonctionnel II et III, secondaire à une altération directe de la contractilité.

Ce sont des inhibiteurs de la Na^+/K^+ ATPase du myocarde, du tissu conducteur cardiaque, des fibres vasculaires lisses et de certains autres tissus comme les globules rouges. Ils ont peu d'effet sur la Na^+/K^+ ATPase des muscles squelettiques. Ils agissent en se fixant sur la partie extracellulaire de l'enzyme, c'est à dire celle qui fixe le K^+ pour le transférer à l'intérieur de la cellule, lorsqu'elle est phosphorylée, et inhibent son fonctionnement. Cette inhibition entraîne une élévation de la concentration intracellulaire de sodium à l'origine de l'interférence avec l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Ce mécanisme induit une augmentation de la concentration de calcium au sein du myocyte, favorisant l'inotropisme.

9.2.2.1.1-Les précautions d'emploi

Malheureusement, les digitaliques possèdent une marge thérapeutique très étroite (digitoxinémie : 10 – 30 mg/ml, digoxinémie : 0.8 – 2 mg/ml).

9.2.2.1.2-Les effets secondaires

Ils sont très souvent le résultat d'un surdosage. Les effets secondaires cardiaques résultent des propriétés pharmacodynamiques et consistent principalement en des troubles du rythme et de la conduction. Les effets secondaires extracardiaques sont essentiellement d'ordre digestif (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées,...) ou d'ordre neuropsychique (céphalées, asthénie, paresthésie, névralgies faciales, confusion,...) ; plus rare est la survenue d'une gynécomastie, d'une allergie cutanée ou d'une thrombopénie.

9.2.2.1.3-Les contre-indications

L'administration de sels de calcium (voie IV) peut entraîner l'apparition de troubles du rythme graves, voire mortels.

Les digitaliques sont contre-indiqués lors des tachycardies auriculaires et dans les myocardiopathies obstructives.

9.2.2.2-Les autres agents cardiotoniques [10]

D'autres molécules agissent en modifiant la concentration intracellulaire d'AMP_{cyclique}. Ce messager intracellulaire engendre une phosphorylation des canaux calciques favorisant l'entrée du calcium dans la cellule myocardique. Selon leur mode d'action, deux classes pharmacologiques de cardiotoniques peuvent être individualisées.

9.2.2.2.1-Les molécules stimulant la synthèse

d'AMP_{cyclique} : les amines sympathomimétiques[10-18]

En se fixant sur leur récepteur, les agonistes des récepteurs β_1 adrénergiques stimulent l'adénylcyclase, système enzymatique situé à la face interne de la membrane cellulaire. Ceci conduit à la transformation d'ATP en AMP_{cyclique} et donc à une élévation du calcium intracellulaire, support de l'augmentation de l'inotropisme.

L'usage des amines sympathomimétiques :

-dopamine DOPAMINE* ,

-dobutamine DOBUTREX*,

-isoprénaline ISUPREL*,

est réservé aux états d'insuffisance cardiaque réfractaire aux thérapeutiques déjà citées et souvent caractérisée par un état de bas débit avec hypotension artérielle. L'administration se fait par voie intraveineuse stricte.

Ces molécules sont réservées à l'usage hospitalier, de préférence sous contrôle continu du rythme cardiaque.

Les effets secondaires les plus fréquents sont la tachycardie sinusale et les troubles du rythme ventriculaire ou supraventriculaire qui obligent à réduire les posologies. Les effets secondaires sont couramment constatés en cas d'hypokaliémie. L'adrénaline et la noradrénaline sont très arythmogènes. Leur effet vasoconstricteur (α_1^+) est puissant et leur usage prolongé peut entraîner une souffrance multiviscérale.

9.2.2.2.2-Les molécules inhibant la dégradation de

l'AMP_{cyclique} : les inhibiteurs de phosphodiésterases [10-53]

Ils inhibent l'enzyme dont l'action consiste à dégrader l'AMP_{cyclique} intracellulaire en 5'AMP inactive. Comme les agonistes bêta-adrénergiques, ces composés conduisent à une augmentation des taux intracellulaires d'AMP_{cyclique}. L'AMP_{cyclique} active des protéines kinases susceptibles de phosphoryler diverses protéines dont la conséquence est un effet inotrope positif et une accélération de la relaxation.

Actuellement, trois composés sont commercialisés en France pour un usage strictement hospitalier :

- l'*amrinone* INOCOR*

- la *mibrinone* COROTROPE*

- l'*énoximone* PERFANE*.

9.2.3-Les traitements vasodilatateurs [42]

Le but du traitement vasodilatateur est de diminuer la charge de travail du cœur en diminuant la post charge ventriculaire. Plusieurs familles de médicaments sont utilisées en pratique courante.

9.2.3.1-Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC

En bloquant la formation d'angiotensine II résultant de la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone qu'induit la baisse de la perfusion rénale, les IEC exercent essentiellement un effet vasodilatateur et antialdostérone. Ils empêchent aussi la stimulation de la libération de l'hormone antidiurétique et l'inactivation de la bradykinine.

La vasodilatation artérielle et veineuse, résultant des IEC, réduit à la fois la post et la pré-charge, d'où une amélioration de la performance ventriculaire et l'augmentation du débit cardiaque. En outre, cette vasodilatation privilégie les circulations rénales, cérébrales et coronaires. Enfin, l'augmentation du débit plasmatique rénal et la réduction des effets directs de l'angiotensine II sur l'excrétion hydro-sodée sont considérés comme des facteurs d'efficacité des IEC à long terme.

Un nombre important de molécules est à la disposition du prescripteur. Exceptés le *captopril* LOPRIL* et l'*énapril* RENITEC*, la plupart ont une longue demi-vie, ce qui autorise une prise unique quotidienne.

Cette classe de médicaments est très efficace sur la qualité de vie et de survie des insuffisants cardiaques. On doit toujours chercher à les prescrire chez l'insuffisant cardiaque en l'absence de contre indication.

Les contre indications au traitement par IEC sont :

- l'hypotension artérielle systémique,
- l'insuffisance rénale chronique,
- l'hyperkaliémie.

Une hypovolémie préalable au traitement ne constitue pas une contre indication mais elle doit être corrigée avant de débiter le traitement.

Une augmentation de la créatininémie jusqu'à 200 $\mu\text{mol/L}$ autorise à débiter le traitement sous réserve d'un diagnostic précis de l'affection rénale et d'un contrôle rapproché de la créatininémie.

Une fois le traitement mis en route, la surveillance porte sur la mesure de la tension artérielle, la recherche d'une hypotension orthostatique, la vérification périodique des chiffres de kaliémie et de la créatininémie.

La toux, un effet secondaire fréquent, est souvent assez gênant pour que le traitement soit interrompu. Cette toux est rebelle aux antitussifs habituels.

9.2.3.2 Les autres vasodilatateurs

Les autres médicaments comprennent les dérivés nitrés d'action prolongée et les vasodilatateurs agissant sur le muscle lisse vasculaire. Les dérivés nitrés sont surtout des vasodilatateurs veineux (abaissant donc la précharge), les autres médicaments (comme la *dihydralazine* NEPRESSOL^{*}) sont à prédominance d'effet artériel.

Ces molécules sont utilisées lorsque les IEC sont contre-indiqués ou non tolérés.

9.2.4-Les autres possibilités thérapeutiques [31]

Les anticoagulants sont souvent indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque pour des raisons diverses. La plus fréquente est l'existence d'une arythmie complète qui, jointe à la dilatation ventriculaire, provoque un risque majeur d'embolie artérielle.

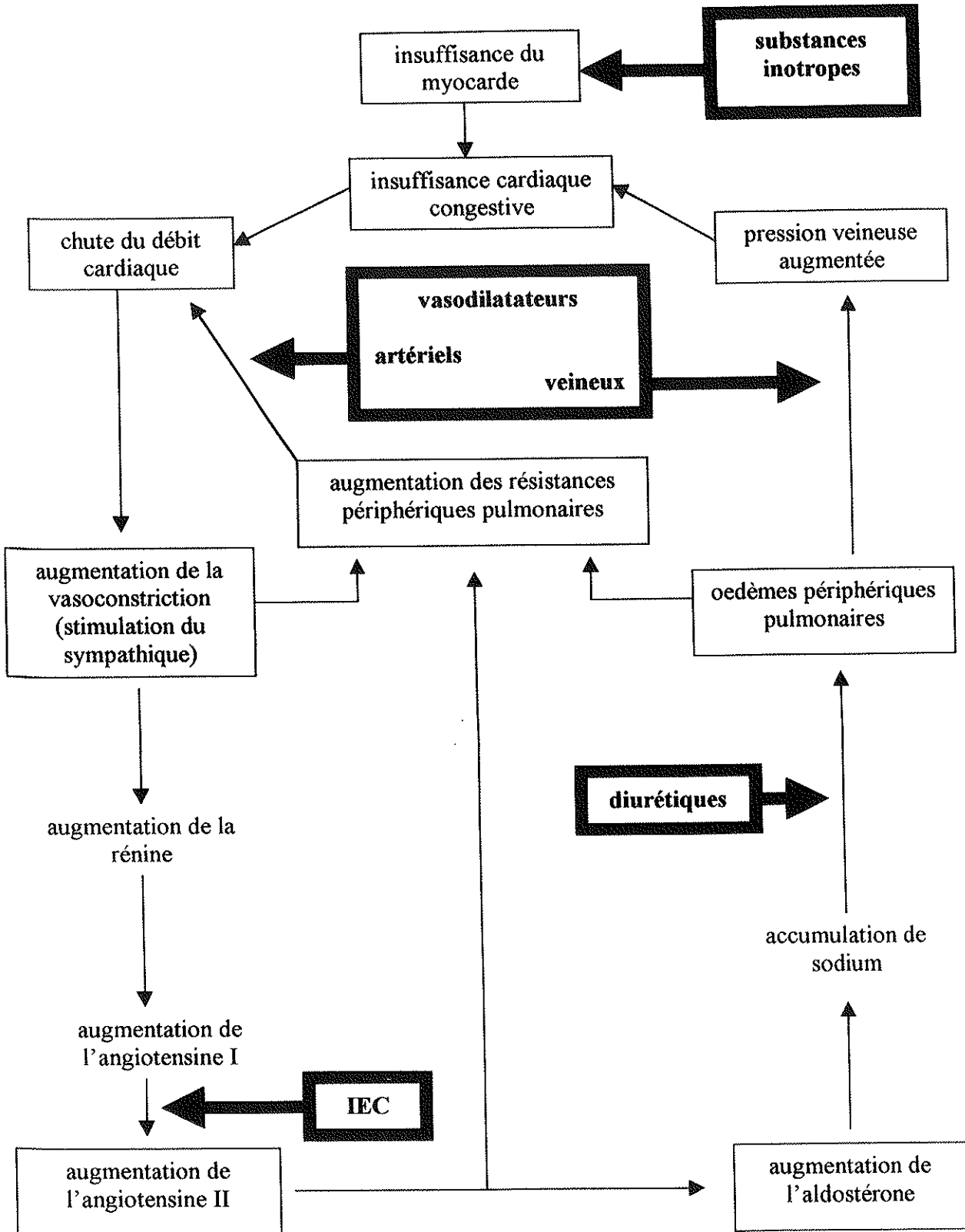
En outre, il existe un nouveau traitement, jusqu'alors contre-indiqué dans cette pathologie. C'est l'emploi d'un bêtabloquant, le *carvédilol* KREDEX^{*}, dont l'utilisation donne de bons résultats. Il sera étudié dans la troisième partie.

Certains cas d'insuffisance cardiaque sont rapidement réfractaires au traitement médical et nécessitent des moyens d'assistance :

- ballon de contre pulsion intra-aortique,
- cœur artificiel,
- greffe cardiaque.

9.2.5-Conclusion

Le schéma ci-après [61] résume les principales altérations hémodynamiques de l'insuffisance cardiaque ainsi que les lieux d'action des quatre thérapeutiques principales.



Comme le montre le tableau ci-dessous, les IEC apparaissent aujourd'hui comme un atout majeur dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, mais les stratégies thérapeutiques sont nombreuses.

Classe fonctionnelle NYHA	Stratégie thérapeutique	Alternatives modernes
I	Aucun traitement	Aucun traitement
II	<ul style="list-style-type: none"> . Régime désodé . Digitalique . Digitalique + diurétique thiazydique 	<ul style="list-style-type: none"> . Régime désodé . Diurétique ? IEC ? . Diurétique + IEC ou Diurétique + vasodilatateur . <i>Carvédilol</i> KREDEX*
III	<ul style="list-style-type: none"> . Digitalique + diurétique de l'anse . Digitalique + diurétique + vasodilatateur 	<ul style="list-style-type: none"> . Diurétique + IEC + digitalique ? . Diurétique + IEC + inotrope ? . <i>Carvédilol</i> KREDEX* . Transplantation cardiaque
IV	<ul style="list-style-type: none"> . Digitalique + diurétique + vasodilatateur + nouvel agent cardiotonique . Transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> . Diurétique + IEC + digitalique ? . Diurétique + IEC + inotrope ? . Transplantation cardiaque

En outre, 1997 a vu l'officialisation, par l'AMM, de l'indication d'un bêtabloquant (*cavédilol*) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque au stade II et III de la NYHA.

TROISIEME PARTIE

**Les bêtabloquants dans le traitement
de l'insuffisance cardiaque.
Etude du seul bêtabloquant utilisé en
thérapeutique : le *carvédilol* KREDEX***

1-Introduction [2]

Traditionnellement, l'indication des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque était contre-indiquée à cause de leur effet inotrope négatif.

Leur utilisation dans cette pathologie fut proposée pour la première fois en 1975 par l'équipe suédoise dirigée par WAAGSTEIN.

Cette idée connut un regain d'intérêt ces dernières années, pour essentiellement deux raisons :

- d'une part, grâce à la meilleure compréhension des mécanismes compensateurs neuro-hormonaux de l'insuffisance cardiaque,
- d'autre part, grâce aux publications démontrant l'efficacité des bêtabloquants concernant la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en particulier dans le sous groupe de patients en insuffisance cardiaque, et le traitement des troubles du rythme ventriculaires graves chez l'insuffisant cardiaque.

De larges études randomisées rigoureuses, prospectives, sont ainsi nécessaires pour définir exactement la place des bêtabloquants dans cette indication.

Deux études de ce type ont été réalisées au début des années 90, aux Etats Unis avec le *métoprolol* (MDC, Metoprolol in idiopathic Dilated Cardiomyopathy), et en Europe avec le *bisoprolol* (CIBIS, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study).

2-Historique : le travail pionnier de l'équipe suédoise[2]

C'est à F.WAAGSTEIN (Göteborg), en 1975, que l'on doit la première étude concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque par les bêtabloquants. Ce travail portait sur sept patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée en rapport avec une cardiomyopathie en apparence primitive avec une tachycardie de repos (98/min en moyenne).

Les bêtabloquants utilisés étaient l'*alprénolol* TRANDATE* (100 mg/jour) pour un patient et le *practolol* (100 à 800 mg/jour) pour les six autres patients. Le but initial était de contenir cette tachycardie excessive. Les résultats furent encourageants : outre l'amélioration des symptômes, on a constaté une augmentation de la capacité fonctionnelle, une réduction de la taille des cavités cardiaques, une amélioration échographique de la fonction ventriculaire gauche.

Ils ont cependant été à l'origine de nombreux travaux orientés dans deux directions :

- pharmacologique pour mieux comprendre le mécanisme d'action des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque,
- clinique : encouragés par les travaux favorables dans le post infarctus, plusieurs équipes ont mis en place des essais thérapeutiques dans les cardiopathies dilatées.

3-Mécanismes d'action des bêtabloquants dans

l'insuffisance cardiaque [2-16-34]

Ces mécanismes sont multiples et découlent de la compréhension des modifications du système adrénergique dans l'insuffisance cardiaque :

- diminution des dépenses énergétiques par l'abaissement de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort, par l'inhibition de la stimulation inotrope positive et par la diminution de la libération de la rénine,
- amélioration du remplissage ventriculaire gauche par allongement de la diastole lié à la bradycardie et à l'amélioration de la relaxation active,
- protection contre la cardiotoxicité directe de taux élevés de cathécolamines,
- amélioration de la perfusion des couches sous-endocardiques,
- action antiarythmique,

- enfin et surtout « up regulation » des bêta-récepteurs et restauration de la sensibilité à une stimulation adrénergique endogène et exogène. Les bêtabloquants agiraient alors comme « protecteurs » des récepteurs bêta-myocardiques, en les isolant de l'excès des cathécolamines circulants, rétablissant ainsi leur intégrité.

L'administration d'un bêtabloquant induit une augmentation du nombre des récepteurs bêta-adrénergiques. A fortes doses, ces récepteurs resteront occupés et toute action d'un agoniste bêta-adrénergique est bloquée alors qu'à de faibles doses, les bêtabloquants peuvent paradoxalement restaurer une réactivité bêta-adrénergique. En effet, l'augmentation induite du nombre total des récepteurs bêta-adrénergiques pourrait élever le nombre de ceux restés inoccupés par l'antagoniste. Les données expérimentales et cliniques plaident plutôt en faveur d'un rôle délétère de l'hypertonie sympathique, le cœur insuffisant fonctionnant très probablement à la limite de la carence énergétique, le phénomène de « down regulation » des bêta-récepteurs pouvant être considéré comme un phénomène adaptatif et secondaire.

Une autre série d'arguments en faveur de l'utilisation des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque est représentée par le bénéfice démontré de leur utilisation dans le cadre de la prévention secondaire post-infarctus du myocarde. Il faut retenir que l'administration d'un bêtabloquant après un infarctus du myocarde réduit la mortalité de 20% ainsi que le taux de récurrence de l'ordre de 24%. Cette protection apparaît supérieure chez les patients à risque, c'est à dire présentant une altération importante de la fonction ventriculaire.

Le mécanisme de l'effet protecteur des bêtabloquants dans ce cadre thérapeutique n'est cependant pas clairement élucidé et non univoque : il relève de l'action anti-ischémique, de la protection vis à vis des arythmies ventriculaires sévères, mais très probablement aussi d'une action de protection vasculaire au niveau des plaques athéromateuses. L'ensemble de

ces actions est à l'origine de la réduction des récurrences d'infarctus du myocarde et de la prévention de la mort subite.

4-Etudes réalisées avec les bêtabloquants au cours de l'insuffisance cardiaque [33]

Depuis la première publication en 1975 par Waagstein du bénéfice potentiel d'un traitement par les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque par cardiomyopathie dilatée primitive, de nombreux travaux ont été publiés. Néanmoins, les études contrôlées restent rares et portent sur un nombre restreint de sujets.

L'équipe suédoise avait débuté en évaluant de manière non contrôlée la tolérance et l'efficacité de plusieurs bêtabloquants, chez des patients présentant une cardiomyopathie dilatée primitive. Ils avaient observé d'une manière générale une bonne tolérance et une augmentation de la fraction d'éjection. Ainsi, ils ont observé chez les insuffisants cardiaques traités par bêtabloquants pendant 6 à 62 mois :

- une augmentation de la fraction d'éjection de 32 à 42%,
- une amélioration de l'état fonctionnel chez 15 patients sur 28 (celui-ci restant inchangé chez 12 et aggravé seulement dans un cas),
- une mortalité de 36% (10/28), sous forme de mort subite sans aggravation particulière auparavant, qui paraissait aux auteurs inférieure à la mortalité attendue chez de tels patients.

Plusieurs bêtabloquants ont été utilisés, tels que le *practolol*, l'*alprénolol* et le *métoprolol*. Dans tous les cas, l'administration était progressive, la posologie augmentée d'autant plus lentement que l'état des patients était sévère. Une grande variabilité de réponse individuelle était notée par les auteurs.

Parmi 15 patients chez qui l'arrêt du traitement bêtabloquant a été effectué, une détérioration clinique a été observée chez six d'entre eux, alors que la fraction d'éjection chutait chez tous avec une réapparition d'un bruit de galop. Ces signes se sont amendés après la réintroduction du bêtabloquant en quelques semaines ou mois.

Ces études suédoises initiales ont été fort critiquées car non contrôlées et en partie rétrospectives.

Cette équipe a poursuivi dans la même direction en publiant trois études complémentaires, l'une en 1989, l'autre en 1991, et enfin, l'étude MDC (Metoprolol in idiopathic Dilated Cardiomyopathy) en 1993.

Dans la première étude, 33 patients porteurs de cardiomyopathie dilatée non ischémique ont été inclus et traité par le *métoprolol*. 26 patients sur 33 ont survécu à 6 mois. L'état fonctionnel s'améliore chez 24 d'entre eux. L'arrêt du *métoprolol* entraîne une détérioration chez 16 patients. Là encore la fraction d'éjection chute et réaugmente à nouveau lors de la réadministration. Rien ne permet pendant la période du traitement de différencier les patients qui vont s'aggraver à l'arrêt du traitement. L'augmentation de la fraction d'éjection apparaît cependant moindre parmi ceux qui vont s'aggraver à l'arrêt. Les doses de *métoprolol* utilisées étaient les suivantes : après une dose test intraveineuse de 15mg, la dose initiale était de 5mg deux fois par jour per os, augmentée progressivement sur plusieurs semaines jusqu'à 150 à 200 mg en 2 ou 3 prises par jour.

Sept cas d'intolérance initiale au *métoprolol* ont été enregistrés ; 5 décès sont rapidement survenus parmi ces sept patients. Les patients décédés étaient tous en classe fonctionnelle IV avec une faible pression artérielle systolique ($< 100\text{mmHg}$) avant le début du traitement par les bêtabloquants.

Dans cette étude, les facteurs prédictifs de survie étaient : la fraction d'éjection, la pression atriale droite, la pression artérielle systolique et l'index de travail systolique.

Le nombre des récepteurs bêta-adrénergiques myocardiques a pu être déterminé chez 9 patients. Leur nombre a augmenté significativement sous traitement par le *métoprolol*.

En 1991, l'étude d'Anderson a porté sur l'évaluation hémodynamique et la capacité d'exercice chez 21 patients dont 15 porteurs de cardiomyopathie primitive et 6 de cardiopathie ischémique. La durée du traitement par le *métoprolol* a été de 14 +/- 7 mois.

Les améliorations hémodynamiques et fonctionnelles n'ont été observées que chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie primitive. Aucune amélioration n'était observée chez les insuffisants cardiaques ischémiques.

La portée des résultats initiaux de l'ensemble des travaux de l'école suédoise a été en fait limitée par l'absence de groupe de contrôle. Leurs études ont cependant montré la remarquable tolérance d'un tel traitement administré à doses progressives.

Un certains nombres d'études contrôlées ou non, ont obtenu des résultats identiques, c'est à dire qu'ils confirment le bénéfice en terme d'amélioration fonctionnelle et hémodynamique, notamment sur la fraction d'éjection.

Plusieurs bêtabloquants ont été étudiés (*acébutolol*, *alprénolol*, *bucindolol*, *labetalol*, *métoprolol*, *practolol*, *propranolol*), mais aucun n'apparaît supérieur aux autres [19].

5-Résultats des deux études multicentriques : MDC et

CIBIS [32-33-34-37-38-55]

Deux études multicentriques ont été réalisées à grande échelle. Elles ont fourni une information déterminante sur le bénéfice d'un point de vue fonctionnel et pronostic. Ces deux études sont :

- l'étude MDC (Metoprolol in idiopathic Dilated Cardiomyopathie)
- l'étude CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study).

5.1-L'étude MDC

383 patients présentant une insuffisance cardiaque par cardiomyopathie primitive avec une fraction d'éjection inférieure à 40% ont été inclus dans cette étude et traités soit par du *métoprolol* LOPRESSOR[®] soit par du placebo pendant un an en moyenne. 94% des patients étaient en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA et 80% d'entre eux recevaient un traitement de base associant le plus souvent les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion avec les digitaliques.

N'ont été inclus que les patients tolérant une dose initiale de 5 mg deux fois par jour de *métoprolol*. La dose quotidienne de *métoprolol* était augmentée très progressivement jusqu'à 100-150 mg (118 mg en moyenne). Les résultats ont mis en évidence dans le groupe *métoprolol* une réduction significative de l'ensemble des événements cardio-vasculaires comprenant les décès et les épisodes d'aggravation d'insuffisance cardiaque nécessitant l'inscription sur un programme de transplantation. Cependant, le bénéfice apparaît uniquement sur l'inscription à un programme de transplantation (19 contre 2) et non pas sur la mortalité, puisque 23 patients sont décédés dans le groupe *métoprolol* (12%) et 19 dans le groupe placebo (10%).

Sur un sous groupe de patients, l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche a mis en évidence une amélioration hémodynamique dans le groupe *métoprolol* caractérisée par une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (+13% contre +6%) et une réduction de la pression capillaire pulmonaire (-5mmHg contre -2mmHg).

Les améliorations de l'état fonctionnel et de la capacité d'exercice ont été significativement supérieures dans le groupe *métoprolol* par rapport à celui du placebo.

L'ensemble de ces résultats démontre donc que le *métoprolol* améliore l'état hémodynamique et fonctionnel des patients insuffisants cardiaques par cardiomyopathie primitive, venant confirmer les résultats des essais précédents qu'ils soient contrôlés ou non.

5.2-Etude CIBIS

641 patients ont été inclus de mars 1989 à août 1992, totalisant ainsi un suivi cumulé de 1.9 +/- 0.8 année par patient. Chaque patient devait présenter, pour être inclus, une insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40%, devait être en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, ambulatoire, non inscrit sur un programme de transplantation cardiaque et recevoir une association composée d'un diurétique et d'un vasodilatateur comme traitement de base (un inhibiteur de l'enzyme de conversion était recommandé).

Le traitement par le *bisoprolol* DETENSIEL* ou par le placebo était débuté à la dose de 1.25mg puis augmenté à 2.5 mg après 48 heures puis à 5 mg un mois après, ce qui représente la moitié de la dose généralement recommandée dans le traitement de l'hypertension artérielle.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 60 +/- 10 ans avec 82.5% d'hommes, la fraction d'éjection était de 25 +/- 8%, 95% des patients étaient en classe fonctionnelle III de la NYHA, 90% des patients recevaient lors de la randomisation un inhibiteur de l'enzyme de conversion comme vasodilatateur. Concernant les causes de l'insuffisance cardiaque, elles se sont réparties de la manière suivante : l'ischémie 55%, une cardiomyopathie dilatée primitive 36%, l'hypertension artérielle 5% et une maladie valvulaire corrigée chirurgicalement 4%.

Résultats :

53 patients sont décédés dans le groupe *bisoprolol* (16.6%)

67 patients sont décédés dans le groupe placebo (20.9%).

Cela représente un risque relatif de mortalité de 80% à 2 ans sous traitement par le *bisoprolol* par rapport au placebo (autrement dit une réduction du risque de décès de l'ordre

de 20%). La différence (4.3%) n'atteint cependant pas le seuil de significativité habituel de 5%.

Une tendance non significative peut être également observée en ce qui concerne la mort subite ou le décès par trouble rythmique (24 sous placebo et 19 dans le groupe du *bisoprolol*). Cependant, le nombre de patients ayant présenté un épisode documenté de tachycardie ventriculaire non létal a été significativement inférieur dans le groupe des patients traités par le *bisoprolol*. De plus, les épisodes de décompensation d'insuffisance cardiaque et les transplantations cardiaques ont été moins fréquemment observés dans le groupe traité par le *bisoprolol*. Concernant l'état fonctionnel, un nombre significativement plus important de patients a vu son état fonctionnel s'améliorer. On enregistre le gain d'au moins une classe fonctionnelle entre le début et la fin de l'étude .

Analyses en sous groupe

Le pronostic des patients du groupe *bisoprolol* par rapport au groupe placebo est meilleur chez les patients non ischémiques.

En effet, en présence d'antécédent d'infarctus du myocarde (n = 303), le taux de mortalité est de 21% sous *bisoprolol* et de 19% sous placebo ; ceci est non significatif.

En l'absence d'antécédent d'infarctus du myocarde, les taux de mortalité sont de 12% dans le groupe *bisoprolol* et de 22.5% dans le groupe placebo, cette différence est hautement significative.

5.3-Conclusion

Les résultats des études MDC et CIBIS confirment qu'un traitement bêtabloquant administré à dose moyenne et progressivement croissante, non seulement n'induit pas de détérioration mais peut apporter un réel bénéfice (y compris chez les patients les plus

atteints). Le bénéfice en terme de mortalité observé avec le *bisoprolol*, dans l'étude CIBIS, non retrouvé avec le *métoprolol* dans l'étude MDC, doit être confirmé. Avec ces résultats, la contre-indication des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque ne peut être levée. Des études complémentaires doivent être réalisées pour préciser dans quelles conditions un tel traitement apportera un bénéfice chez l'insuffisant cardiaque.

Le laboratoire Merck a décidé de mettre en place une seconde étude CIBIS, dans laquelle un nombre plus important de patients (2500) sera inclus, et une dose plus importante de *bisoprolol* (10 mg/jour) sera progressivement atteinte par paliers en fonction de la tolérance clinique des patients. CIBIS II a commencé à la fin de 1995. Ses résultats sont attendus pour 1999-2000. L'objectif principal de CIBIS II est d'évaluer les effets du *bisoprolol*, à des doses comprises entre 1.25 et 10 mg/jour, sur la mortalité globale de patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35% et suivis pendant au moins 2.5 années [23-24].

6-Etude du seul bêtabloquant utilisé en thérapeutique en 1998 pour traité l'insuffisance cardiaque : le *carvédilol*

KREDEX*

6.1-Introduction [5]

Aujourd'hui, le *carvédilol* est le premier et le seul bêtabloquant qui ait l'indication «traitement des insuffisances cardiaques aux stades II et III de la NYHA ».

Le *carvédilol* possède trois propriétés qui sont des propriétés bêtabloquantes, alphabloquantes et antiradicalaires.

6.2-Chimie, caractéristiques pharmaceutiques [49]

6.2.1-Nomenclature

dci : *carvédilol*

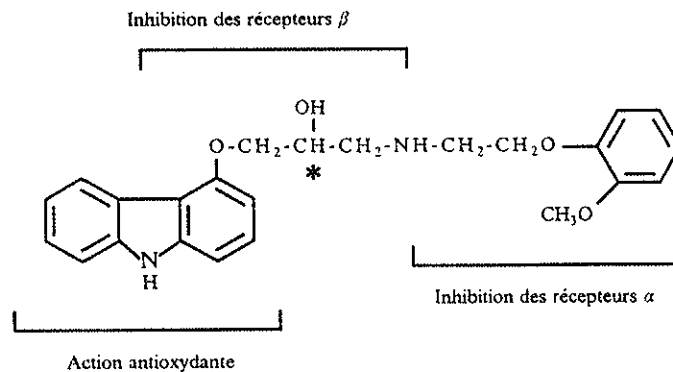
dénomination chimique :

D,L-1-(carbazolyl-4-oxy)-3-(2-(2 méthoxyphénoxy) éthylamino) propan-2-ol

formule chimique : $C_{24}H_{26}N_2O_4$

poids moléculaire : 406.49 g

structure chimique :



6.2.2-Caractéristiques analytiques

aspect : c'est une poudre cristalline blanche

on a un mélange racémique en raison du carbone asymétrique

solubilité : il possède une faible solubilité dans l'eau (0.01 mg/ml). Il est soluble dans l'acétone, le chloroforme et le diméthylformamide.

6.2.3-Caractéristiques du produit fini

Composition qualitative :

principe actif : *carvédilol*

excipients : saccharose, lactose monohydraté, povidone K₂₅, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

colorants : oxyde de fer jaune (comprimés à 6.25 mg)

oxyde de fer rouge, oxyde de fer rouge (comprimés à 12.5 mg)

Présentation :

carvédilol 6.25 mg : 14 ou 28 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées

carvédilol 12.5 mg : 28 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées

carvédilol 25 mg : 28 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées

Classification en matière de délivrance :

Ce produit est en liste I. Il est soumis à prescription initiale hospitalière. Le renouvellement est réservé aux spécialistes en cardiologie.

Durée de conservation :

Elle est de deux ans pour les comprimés dosés à 6.25 mg, de quatre ans pour les comprimés dosés à 12.5 mg et de cinq ans pour les comprimés dosés à 25 mg.

Précautions particulières de conservation :

Il doit être conservé à une température inférieure à 30°C et à l'abri de la lumière.

6.3-Pharmacocinétique du *carvédilol* [55-59]**6.3.1-Chez les volontaires sains*****L'absorption***

Chez les sujets jeunes et en bonne santé, la résorption digestive du carvédilol est de 80 à 90 %. Sa biodisponibilité absolue est d'environ 25% après administration orale.

Cette différence entre la fraction absorbée et la fraction disponible est due à un important effet de premier passage hépatique. En cas d'insuffisance hépatique, la biodisponibilité peut augmenter jusqu'à 80%. En revanche, la biodisponibilité du *carvédilol* n'est pas affectée par l'alimentation.

La cinétique plasmatique

Le pic plasmatique est obtenu au bout de 45 à 90 minutes après une prise orale.

La demi-vie d'élimination du produit est de 6 à 10 heures.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du *carvédilol* autorisent un schéma d'administration en deux prises quotidiennes et facilitent l'ajustement posologique (réduction des doses ou arrêt temporaire) sans exposer aux risques liés à l'accumulation du principe actif en cas d'événements pathologiques.

La distribution

En raison de son caractère lipophile, le *carvédilol* se lie fortement aux protéines plasmatiques (98%), et en particulier à l'albumine. Cette liaison est indépendante de la concentration plasmatique du *carvédilol*.

Le volume de distribution est d'environ de 2 L/kg.

Le métabolisme

Le *carvédilol* est métabolisé au niveau du foie, moins de 2% de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les urines.

Le métabolisme du *carvédilol* fait intervenir le cytochrome P₄₅₀.

De nombreux métabolites ont été identifiés dans les urines. Certains possèdent des propriétés alpha-bloquantes et bêta-bloquantes, mais leur concentration plasmatique est environ dix fois plus faible que celle de la substance mère. Il est donc peu probable qu'ils jouent un rôle dans l'activité bêta-bloquante et vasodilatatrice du *carvédilol*. En revanche, deux métabolites M₁₄ et M₂₁ ont démontré in vitro des propriétés antioxydantes 30 à 80 fois supérieures à la substance mère et pourraient ainsi participer à l'activité antioxydante du *carvédilol*.

L'élimination

La majeure partie (environ 60%) est éliminée dans les selles et 16% de la dose ingérée est retrouvé dans les urines après une période de sept jours. Ainsi, près de 80% du produit est éliminé dans les selles et les urines au bout d'une semaine.

6.3.2-Populations à risque

Sujets âgés

La concentration maximale et la demi-vie plasmatique du *carvédilol* ne sont pas significativement modifiées par rapport aux sujets jeunes.

Insuffisants cardiaques

Chez les patients insuffisants cardiaques (stades III et IV de la NYHA), la concentration plasmatique maximale est plus élevée que chez le sujet sain. Cette différence est due à une diminution du captage hépatique lors du premier passage et de la clairance plasmatique, toutes deux conséquences de la diminution du débit cardiaque.

Insuffisants hépatiques

Chez les patients souffrant de cirrhose hépatique, le *carvédilol* a une biodisponibilité augmentée.

Patients insuffisants rénaux

La concentration plasmatique maximale de *carvédilol* est plus élevée chez les insuffisants rénaux sévères.

En raison de sa forte liaison protéique, le *carvédilol* n'est pas dialysable.

6.4-Pharmacologie du carvédilol [36-47-55-56-57-59]

L'avantage du *carvédilol* sur les autres bêtabloquants étudiés dans l'insuffisance cardiaque pourrait provenir de ses autres propriétés. En effet, cette molécule originale possède des activités bêtabloquante, alpha-bloquante et antioxydante.

6.4.1-Les propriétés alpha-bloquantes

L'activité alpha-bloquante (α_1 sélective) se traduit par un effet vasodilatateur. Cet effet contrebalance une éventuelle baisse du débit liée au blocage bêta-adrénergique, tandis que le blocage bêta évite la stimulation sympathique que la vasodilatation pourrait provoquer. Le couplage de ces deux propriétés (α_1^- et β^-) est aussi retrouvé dans le *labétalol*

TRANDATE*, le *médroxalol* et le *bucindolol*. Le TRANDATE* ne possède que l'indication « traitement des hypertension artérielles » [49-58].

6.4.2-Les propriétés antioxydantes [47-48-56-59]

L'activité antioxydante s'oppose à l'action des radicaux libres, potentiellement générateurs d'arythmie et activateurs de l'apoptose. Le carvédilol (et surtout certains de ses métabolites) diminue la formation de radicaux libres à partir des phospholipides membranaires. Cette action se traduit en pratique par une protection du myocarde contre l'ischémie. Des travaux chez l'animal ont démontré qu'il s'agit d'un effet spécifique, supérieur à l'action d'une association d'un bêtabloquant et d'un alphabloquant purs (tel le TRANDATE*).

La présence d'un groupement carbazol au sein de la molécule rend compte des propriétés antiradicalaires du *carvédilol* mises en évidence sur des modèles in vitro.

Ces propriétés sont à l'origine de nombreux effets protecteurs tissulaires, notamment au niveau cardio-vasculaire :

- diminution de la peroxydation lipidique en réponse à un stress oxydatif sur un modèle de myocyte de porc,
- protection des cellules endothéliales ombilicales contre les lésions induites par les radicaux libres de l'oxygène,
- inhibition de l'oxydation des LDL humains et de la cytotoxicité des LDL oxydés. Cette propriété pourrait être intéressante du fait de l'implication des LDL oxydés dans la genèse et la progression des plaques d'athérome.

La plupart des données disponibles actuellement, évaluant les propriétés antioxydantes du *carvédilol*, sont issues de travaux expérimentaux in vivo et in vitro sur l'animal [16-17-51].

La confirmation de ces propriétés chez l'homme aux doses thérapeutiques usuelles a été apportée par un travail clinique effectué chez l'hypertendu et démontrant, *ex vivo*, la prévention de l'oxydation des LDL par le *carvédilol* à la dose de 25 mg/jour. Il faut noter que l'activité antioxydante de l'un des métabolites est environ 30 fois supérieure à celle de la molécule mère et que son activité bêtabloquante est considérable.

Les propriétés antioxydantes peuvent renforcer l'activité antiischémique myocardique du *carvédilol* en réduisant la cytotoxicité directe des radicaux libres oxygénés, en les empêchant de perturber la vasodilatation coronaire induite par le monoxyde d'azote (NO) et en inhibant l'activation des facteurs de transcription impliqués dans les processus d'inflammation et de remodelage.

Des études ont montré que le *carvédilol* réduit l'infiltration neutrophilique, probablement par suite d'une suppression de la protéine ICAM₁ (molécule d'adhésion intercellulaire 1), principalement impliquée dans la fixation des neutrophiles aux cellules endothéliales ou musculaires lisses.

6.5-Pharmacodynamie du *carvédilol* [36]

6.5.1-Effets hémodynamiques chez le volontaire sain

Chez le volontaire sain, 100 mg de *carvédilol* réduisent la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et diastolique au repos en position allongée pendant 4 à 8 heures. Lors de l'exercice physique, la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont réduites pendant une durée de 24 heures après la prise de 100 mg per os.

6.5.2-Action antihypertensive

L'efficacité antihypertensive du *carvédilol* a été comparée à celle de nombreuses autres substances avec des résultats globalement équivalents en terme de réduction des chiffres de pression artérielle. Le *carvédilol*, chez l'hypertendu, réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Le débit sanguin rénal est maintenu et les résistances artérielles rénales sont réduites chez l'hypertendu après l'administration aiguë et chronique de *carvédilol*. Le *carvédilol*, enfin, ne modifie pas le profil des concentrations plasmatiques des différentes fractions lipidiques.

6.5.3-Action antiangineuse

Comme les autres bêtabloquants, le *carvédilol* exerce une action antiangineuse et augmente la tolérance à l'exercice chez l'insuffisant coronarien en retardant le seuil ischémique.

6.5.4-Carvédilol et insuffisance cardiaque

Le *carvédilol* introduit à des doses progressivement croissantes à partir de 6.25 mg/jour en deux prises, améliore les paramètres hémodynamiques que sont la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le volume d'éjection systolique, l'index cardiaque. De plus, il existe une réduction des pressions de remplissage ventriculaire gauche.

6.6- Les essais cliniques [6-45-55]

Le *carvédilol* a été étudié au cours d'un certain nombre d'essais thérapeutiques. Ceux-ci ont permis de montrer l'efficacité de la molécule lors du traitement de l'insuffisance cardiaque.

6.6.1-Paramètres hémodynamiques et fonctionnels[6]

Les effets du *carvédilol* sur les critères hémodynamiques et fonctionnels de l'insuffisance cardiaque chronique ont été évalués dans trois études prospectives, monocentriques, randomisées et contrôlées versus placebo en association avec les traitements conventionnels.

Dans ces études, l'administration de *carvédilol* pendant quatre mois a entraîné une amélioration du score fonctionnel de la classe NYHA des patients. La tolérance à l'effort sous-maximal est améliorée dans deux études sur trois. Sur le plan hémodynamique, par

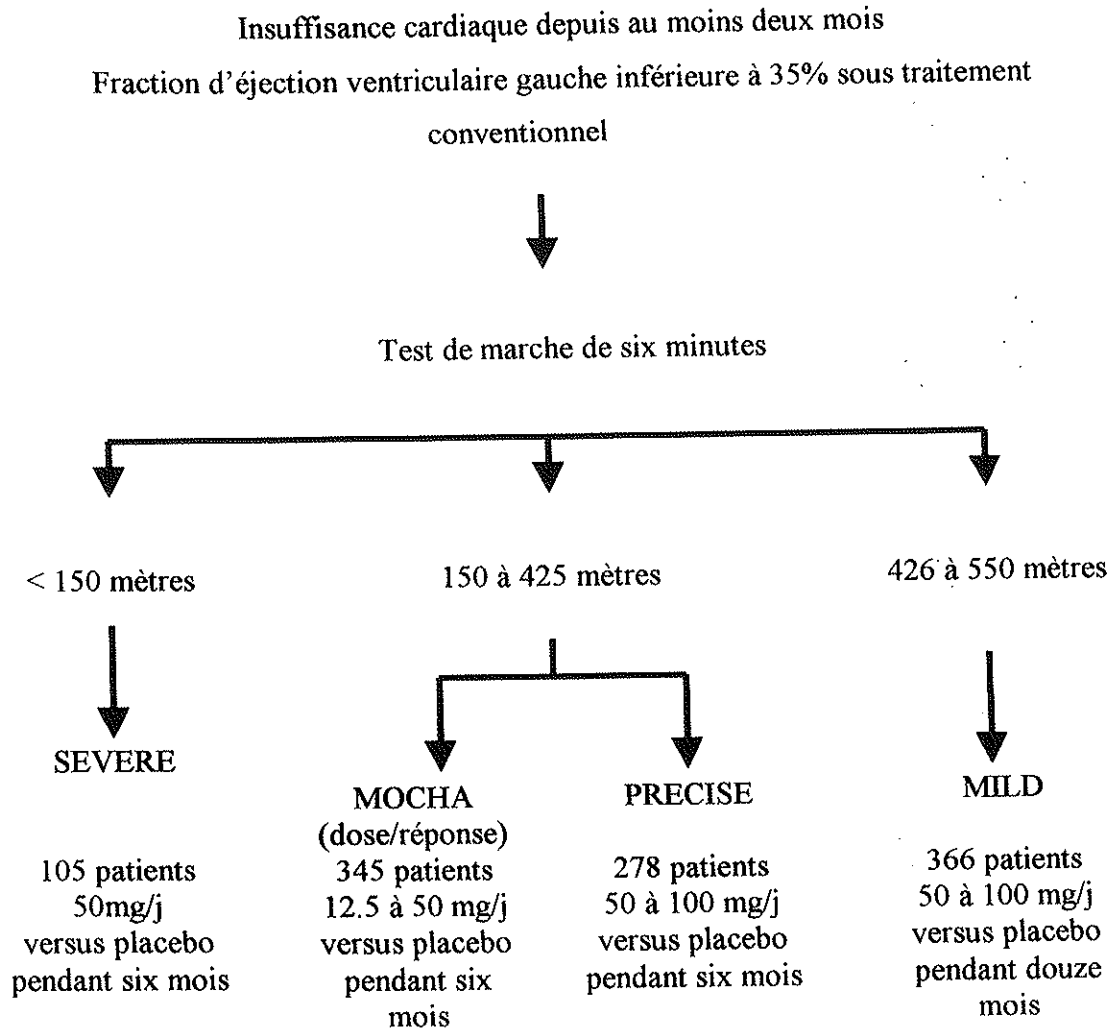
rapport au placebo, le *carvédilol* a entraîné une réduction de la fréquence cardiaque, de la pression capillaire pulmonaire et une augmentation de l'index systolique. La fraction d'éjection ventriculaire gauche a augmenté dans les trois études.

6.6.2-Mortalité et morbidité [45]

Le bénéfice apporté par KREDEX* associé au traitement conventionnel sur la mortalité et la morbidité des patients présentant une insuffisance cardiaque a été évalué dans un programme d'étude multicentrique, en double aveugle, réalisé aux Etats Unis (US Carvedilol Heart Failure Trials Program) ainsi que dans une étude multicentrique, en double aveugle, menée en Australie et en Nouvelle Zélande (Australia-New Zealand Trial).

6.6.2.1-US Carvedilol Heart Failure Trials Program

Dans ce programme, 1094 patients présentant une insuffisance cardiaque chronique en classe II à IV de la NYHA, avec une fraction d'éjection inférieure à 35%, ayant toléré une dose test de *carvédilol* de 6.25mg deux fois par jour pendant deux semaines, ont été inclus et stratifiés dans l'un des quatre protocoles thérapeutiques en fonction de la distance parcourue lors d'un test de marche de six minutes.



Chacun des quatre protocoles avait un bénéfice spécifique : tolérance à l'effort, qualité de vie ou progression de l'insuffisance cardiaque. Un autre objectif était d'évaluer les effets du *carvédilol* sur la mortalité par un suivi régulier de ces patients.

Le programme a été interrompu prématurément en raison d'une réduction importante de la mortalité observée dans le groupe des patients traités par le *carvédilol* par rapport au groupe placebo. Au moment de l'arrêt de l'étude, avec un suivi moyen de 6.5 mois, la mortalité des patients traités par le *carvédilol* était de 3.2% et celle du groupe placebo de 7.8%, ce qui correspond à une réduction relative du risque de 65%. Cette réduction de mortalité était présente quelque soit l'âge, le sexe, l'étiologie de l'insuffisance cardiaque

(ischémique ou non), la sévérité des symptômes, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la tolérance à l'effort ou la fréquence cardiaque.

La réduction de mortalité portait aussi bien sur la mortalité par aggravation progressive de l'insuffisance cardiaque que sur la mortalité subite. Par ailleurs, le *carvédilol* a entraîné par rapport au groupe placebo une diminution de 27% des hospitalisations pour cause cardio-vasculaire et une diminution de 38% du risque combiné de décès ou d'hospitalisation pour un motif cardio-vasculaire.

Le *carvédilol* a entraîné une moindre dégradation de la classe fonctionnelle de la NYHA ainsi qu'une plus nette amélioration du jugement global du traitement par les patients et les médecins que le placebo. De plus, un des protocoles (MOCHA) a permis de mettre en évidence une augmentation dose-dépendante de la fraction d'éjection sous *carvédilol*.

Ces résultats montrent pour la première fois qu'un bêtabloquant réduit de façon très significative la morbidité et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique.

6.6.2.2-Australia and New Zealand Trial

Cette étude a été menée chez 415 patients présentant une insuffisance cardiaque légère à modérée (classe I à III de la NYHA), d'étiologie ischémique (fraction d'éjection inférieure à 45 %).

Un patient sur deux était en classe II de la NYHA et un sur trois était totalement asymptomatique. La distance moyenne parcourue au cours du test de marche de six minutes était de 390 mètres.

Après une période de tolérance (deux à trois semaines), les patients étaient randomisés en double aveugle pour recevoir du *carvédilol* ou du placebo.

Après un suivi moyen de 19 mois, il n'y a pas de réduction significative de la mortalité, mais une réduction de 26% du risque combiné de décès et d'hospitalisations.

6.6.3-Conclusion

La population incluse dans les deux études précédentes est nettement supérieure à celle des études CIBIS et MDC. Elles montrent une amélioration du pronostic et des hospitalisations pour l'insuffisance cardiaque, chez des patients présentant une fraction d'éjection inférieure à 35% et une classe II à III de la NYHA, quelle que soit l'étiologie. Elles expliquent l'obtention d'une AMM dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en conjonction avec le traitement habituel par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétiques. Il persiste encore toutefois des incertitudes quant à l'efficacité et à la tolérance du *carvédilol* chez les patients en classe IV et dans le post-infarctus du myocarde.

6.7-Tolérance clinique et biologique [55]

6.7.1-Tolérance clinique

La tolérance clinique du KREDEX* dans l'insuffisance cardiaque a pu être évaluée chez 1869 patients traités en moyenne pendant 185 jours (1 à 1667 jours).

Dans les études américaines (six essais contrôlés, randomisés versus placebo regroupant 765 patients traités par placebo), la fréquence globale des effets secondaires a été comparable dans le groupe KREDEX* et dans le groupe placebo et le pourcentage de patients sortis d'essai pour effet indésirable était plus faible sous KREDEX*.

Le profil pharmacologique de KREDEX* peut rendre compte de certains des effets indésirables rencontrés au cours du traitement.

Le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques est à l'origine de certaines sensations vertigineuses et hypotensions artérielles, observées chez les patients insuffisants cardiaques traités par KREDEX*. Ces symptômes s'expliquent notamment par l'action vasodilatatrice cumulée de KREDEX* et des IEC, associée à la déplétion volémique induite par le traitement diurétique. Leur apparition survient, en règle générale, précocement après initiation du traitement par KREDEX* et leur fréquence est indépendante de la dose prescrite.

Effets indésirables observés sous KREDEX[®] dont la fréquence est supérieure à 5%

dans les six essais américains

effets secondaires	placebo (N=437)	carvédilol (N=765)
ensemble des événements indésirables	405 (92.7%)	708 (92.5%)
vertiges	84 (19.2%)	248 (32.4%)
fatigue	98 (22.4%)	183 (23.9%)
dyspnée	104 (23.8%)	163 (21.3%)
infection respiratoire haute	77 (17.6%)	140 (18.3%)
insuffisance cardiaque	93 (21.3%)	117 (15.3%)
douleur angineuse	62 (14.2%)	110 (14.4%)
hyperglycémie	34 (7.8%)	93 (12.2%)
diarrhée	26 (5.9%)	90 (11.8%)
prise de poids	30 (6.9%)	74 (9.7%)
bradycardie	4 (0.9%)	67 (8.8%)
douleur	33 (7.6%)	66 (8.6%)
nausée	21 (4.8%)	65 (8.5%)
hypotension	15 (3.4%)	65 (8.5%)
maux de tête	31 (7.1%)	62 (8.1%)
toux	41 (9.4%)	61 (8.0%)
douleur abdominale	31 (7.1%)	55 (7.2%)
douleur de dos	29 (6.6%)	53 (6.9%)
asthénie	30 (6.9%)	51 (6.7%)
arthralgie	21 (4.8%)	49 (6.4%)
goutte	27 (6.2%)	48 (6.3%)
vomissements	19 (4.3%)	48 (6.3%)
augmentation de l'urée sanguine	20 (4.6%)	46 (6.0%)
augmentation de la créatinine	20 (4.6%)	44 (5.8%)
insomnie	28 (6.4%)	43 (5.6%)
sinusite	19 (4.3%)	41 (5.4%)
bronchite	15 (3.4%)	41 (5.4%)
augmentation du taux plasmatique des autres traitements	16 (3.7%)	39 (5.1%)
œdème généralisé	11 (2.5%)	39 (5.1%)
anomalie de la vision	8 (1.8%)	98 (5.0%)

6.7.2-Tolérance biologique

6.7.2.1-Electrolytes

Au cours du traitement par KREDEX^{*}, les principaux électrolytes sériques (Na⁺, K⁺, Cl⁻,...) sont restés dans les limites de la normale ou n'ont pas été modifiés de manière significative.

6.7.2.2-Glycémie

Il a été constaté une élévation modeste de la glycémie sous KREDEX^{*} (passage de 1.33 g/L à 1.48 g/L). Cette perturbation discrète de l'équilibre glycémique concernait principalement les patients diabétiques et ne s'accompagnait d'aucune traduction clinique. La fréquence des complications (coma acido-cétosique et/ou hyperosmolaire) s'est révélée inférieure sous KREDEX^{*} par rapport au placebo.

6.7.2.3-Fonction rénale

Une augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine a été notée sous KREDEX^{*}. Cependant, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë sous KREDEX^{*} a été très rarement observée (1% des patients) et dans tous les cas réversible après l'arrêt du traitement.

6.7.3-Interactions médicamenteuses

6.7.3.1-Digitaliques

La pharmacocinétique de la digoxine est modifiée par KREDEX^{*}. L'élévation de la digoxinémie est d'environ 16%. Une surveillance de l'ECG (voire un dosage de la digoxinémie) est donc recommandée au moment de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du KREDEX^{*} chez les patients traités par digoxine.

6.7.3.2-Anticoagulants

KREDEX^{*} ne modifie pas la pharmacocinétique des anticoagulants. Il n'est donc pas nécessaire d'avoir recours à une surveillance accrue de l'INR (rapport international normalisé) chez les patients traités par ces médicaments et recevant du KREDEX^{*}.

6.8-KREDEX* (carvédilol) en pratique [55]

Depuis fin 1997, KREDEX* est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique de classe II à III selon la classification de la NYHA, en association avec le traitement conventionnel comportant un diurétique, un IEC et éventuellement un digitalique.

Le traitement conventionnel doit être stabilisé avant d'introduire le KREDEX*.

L'instauration de KREDEX* (dose test de 3.125 mg) doit se faire en milieu hospitalier, sous surveillance médicale (pouls, pression artérielle, état clinique) toutes les heures pendant au moins quatre heures.

Le patient doit être revu en consultation spécialisée durant la première semaine de traitement pour vérifier l'absence de signes de décompensation.

La posologie doit être progressivement augmentée par palier d'au moins deux semaines jusqu'à détermination de la dose efficace définie comme étant la dose maximale tolérée. Cette période d'adaptation posologique progressive dure au moins six semaines. Chaque augmentation de dose devra faire l'objet d'une consultation spécialisée avec surveillance médicale (pouls, pression artérielle, état clinique, ECG) exercée pendant deux mois.

Une surveillance (ECG voire dosage de la digoxinémie) accrue est recommandée au moment de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt de KREDEX* chez les patients traités par digoxine.

La dose maximale recommandée est de 25 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 85 kg et de 50 mg deux fois par jour chez les patients pesant plus de 85 kg.

Une dégradation transitoire de l'état clinique peut s'observer notamment chez les patients les plus sévèrement atteints mais peut être facilement contrôlée par ajustement des traitements concomitants.

Afin d'illustrer l'utilisation de KREDEX, trois cas cliniques du service de Cardiologie du CHRU de LIMOGES sont étudiés dans les pages suivantes.

Cas cliniques

Madame L. Ginette née le 05 / 10 / 33

Hospitalisation en Février 1985

Cette patiente a présenté depuis le 25 Décembre 1984 une dyspnée d'effort progressivement croissante avec la survenue d'un œdème aigu du poumon (OAP) nocturne le 10 Janvier 1985. Le 25 Janvier 1985, elle consulte un cardiologue, qui découvre une cardiomyopathie non obstructive (CMNO) évoluée avec altération sévère de la fonction ventriculaire gauche. Il est décidé de l'hospitaliser pour un bilan hémodynamique.

Antécédents :

- *médicaux* : . deux poussées de rhumatisme articulaire aigu (RAA) après une angine mal soignée

. en novembre 1977, une sciatique grave avec hospitalisation au

CHRU

- *familiaux* : un grand père décédé d'un infarctus du myocarde
une grand mère décédée d'un problème cardiaque

Lors de l'hospitalisation au mois de Février 1985, l'examen clinique était le suivant :

1- Au niveau cardio-vasculaire : les bruits du cœur étaient réguliers

aucun souffle n'était retrouvé à l'auscultation

TA : 13.5 / 8

au niveau des signes fonctionnels, on notait la présence d'une dyspnée d'effort qui s'était majorée depuis 7 à 8 mois jusqu'à la crise d'OAP du 10/01/85

les pouls périphériques étaient bien perçus

dans les signes d'insuffisance cardiaque : on notait l'absence d'hépatomégalie, mais la présence d'œdèmes des membres inférieurs discrets et nocturnes.

2- Au niveau pulmonaire : il n'existait plus de crépitations. L'OAP s'était donc bien résorbé.

3- Le reste de l'examen était normal.

Les examens complémentaires avaient donné les résultats suivants :

1- La radio thoracique avait mis en évidence une cardiomégalie. Elle avait aussi montré que l'OAP était bien résorbé.

2- L'ECG présentait un rythme sinusal avec absence de signe d'hypertrophie ventriculaire.

3- L'échographie cardiaque montrait un aspect de CMNO évoluée avec une fonction ventriculaire largement altérée.

4- La biologie était normale.

Le traitement instauré était le suivant :

DIGOXINE* 1cp / jour (digitalique)

LASILIX* 1 cp / jour (diurétique)

KALEORID* 1 cp / jour (potassium)

LENTRAL* 7.5 3 gélules / jour (dérivé nitré)

PERSANTINE* 4 gélules /jour (antiagrégant plaquettaire)

Hospitalisation du 18 au 26 Mars 1998

Sur le plan clinique, l'état de cette patiente s'aggrave : elle va de poussée en poussée d'insuffisance cardiaque . Elle présente une dyspnée de stade IV de la NYHA. Cette hospitalisation doit permettre d'établir une nouvelle thérapeutique.

L'échographie montre une cardiopathie gauche très évoluée avec une fraction d'éjection inférieure à 20%, un bas débit mitro-aortique, un aspect de foie cardiaque avec dilatation de la veine cave inférieure et des veines sus-hépatiques.

Elle présente un surdosage de digoxine. Ce traitement a été stoppé momentanément dans le service. De plus, elle est en hypothyroïdie (TSH = 7.5 UI/mL ; T4 libre= 21.8 pg/mL).

La dyspnée a été améliorée par un traitement diurétique en IV.

Après l'avis des anesthésistes, aucune chirurgie (transplantation) n'est réalisable du fait de l'état clinique et de l'âge de la patiente.

Une nouvelle hospitalisation est envisagée dans un mois pour faire le point sur son état cardiaque. Si celui-ci est stable, une tentative d'introduction de KREDEX* sera alors envisagée.

Le traitement à la sortie est le suivant :

CORVASAL* 2 mg 1 cp 3 fois par jour (sydnonimines)
 LEVOTHYROX* 75 1 cp le matin (hormones thyroïdiennes)
 LEVOTHYROX* 25 ½ cp le matin (hormones thyroïdiennes)
 ODRIK* 0.5 2 cp le matin, 1 cp le soir (IEC)
 DIGOXINE* ½ cp à midi sauf le samedi et le dimanche
 (digitalique)
 LASILIX* 40 1cp le matin (diurétique)
 MAALOX* 4 sachets par jour (antiacide)
 ROHYPNOL* 2 mg 1cp au coucher (hypnotique)
 TAGAMET* 400 1 cp le soir (antiulcéreux)
 SINTROM* ¼ cp les jours pairs (INR =1.42 le 30/03/98)
 (antiagrégant plaquettaire)
 Régime sans sel

Consultation le 27 Mai 1998

Introduction du KREDEX*.

A l'arrivée : . prise de la tension artérielle

. prise d'un comprimé de KREDEX* 6.25 mg

La tension artérielle est contrôlée toutes les deux heures. La prise médicamenteuse a été bien supportée, et la patiente est sortie le soir même avec une prescription de KREDEX* 6.25 mg : 2 comprimés par jour, en plus de son traitement habituel.

Hospitalisation du 10 au 16 Juin 1998 pour majoration du traitement par KREDEX.

Madame L. se plaint d'une majoration des œdèmes des membres inférieurs, de dyspnée de décubitus et d'un épisode de lipothymie.

Elle reçoit en perfusion du DOBUTREX* 5 µg/kg/min puis à 10 µg/kg/min. Après quelques jours de surveillance, le traitement est interrompu. Les doses de KREDEX* n'ont pas été augmentées du fait de la mauvaise tolérance.

Le traitement de sortie est le suivant :

LASILIX* 40 2 cp / jour (diurétique)
 DIGOXINE* ½ cp sauf jeudi et dimanche (digitalique)
 KREDEX* 6.25 2 cp / jour (bêtabloquant)
 LEVOTHYROX* 100 1 cp / jour (hormones thyroïdienne)
 ODRIK* 1 mg 1 cp / jour (IEC)
 DIFFU K* 3 cp / jour (potassium)
 LEXOMIL* ½ cp le soir (benzodiazépine : anxiolytique)
 SINTROM* ¼ cp / jour (antiagrégant plaquettaire)
 NATISPRAY* en cas de dyspnée aiguë (dérivé nitré)

Consultation le 29 Juillet 1998

Depuis son retour à domicile, Madame L. présente toujours un état d'insuffisance cardiaque classe IV avec une majoration de la dyspnée en fin de journée.

L'examen clinique montre une insuffisance cardiaque globale à prédominance droite, avec quelques petits œdèmes des membres inférieurs.

Depuis son retour à domicile, il n'y a pas eu de rechute.

Le traitement est identique, avec cependant de la DIGOXINE* prescrite sans fenêtre et un contrôle régulier de la digoxinémie.

Une nouvelle consultation est prévue au mois de Novembre 1998.

Conclusion

Cette patiente est insuffisante cardiaque. Elle a été classée au stade IV de la NYHA. Sa fraction d'éjection était inférieure à 20%. Bien que KREDEX* ne possède que l'indication : traitement des insuffisances cardiaques aux stades II et III de la NYHA, ce traitement a été introduit en complément du traitement conventionnel : IEC (ODRK*), diurétique (LASILIX*) et digitalique (DIGOXINE*). Elle a présenté une mauvaise tolérance au KREDEX* qui s'est manifestée par une majoration des œdèmes des membres inférieurs, de la dyspnée de décubitus, un épisode de lipothymie à la dose de 6.25 mg deux fois par jour. Cette dose n'a donc pas été augmentée. La dernière consultation précise que la patiente serait discrètement mieux mais elle présente toujours un état d'insuffisance cardiaque.

Monsieur S. Robert né le 04 / 05 / 40 et décédé le 15 / 09 / 97

Hospitalisation du 13 au 19 Mai 1997

Ce patient a été hospitalisé pour une forte dyspnée. C'est un malade coronarien aux antécédents d'infarctus du myocarde (en 1976). Il possède un défibrillateur implantable et présente une insuffisance rénale.

Lors de l'hospitalisation, il ne présente plus de dyspnée et n'a pas de signe d'insuffisance cardiaque droite.

Le traitement à la sortie est le suivant :

CORDARONE* 1 cp / jour	(antiarythmique)
LASILIX* 40 1 cp / jour	(diurétique)
DIFFU K* 3 cp / jour	(potassium)
LIPANOR* 1 gel / jour	(hypolipémiants)
VISKEN* 2 cp / jour	(bêtabloquant)
XANAX* ½ cp / jour	(benzodiazépine : anxiolytique)
IMOVANE* 1 cp au coucher	(hypnotique)
ANAFRANIL* 1 cp / jour	(antidépresseur tricyclique)
NITRIDERM* 10 1 patch / jour	(dérivé nitré)
SINTROM* ¾ cp / jour	(antiagrégant plaquettaire)

Hospitalisation le 22 mai 1997

Le patient rentre pour une dyspnée avec un OAP. Il a pris 5 kg en cinq jours et possède donc une surcharge hydro-sodée. Il présente des crépitants à la base des poumons.

Consultation en Juin 1997

Une échographie cardiaque est réalisée. On retrouve une fraction d'éjection de 14%.

Hospitalisation le 25 Juillet 1997

Il rentre pour une décompensation cardiaque globale (droite + gauche).

Ce patient est depuis 15 jours sous KREDEX* à la dose de 12.5 mg deux fois par jour. La dose n'a pas été augmentée comme prévue du fait des symptômes. Le KREDEX* est arrêté le 25 Juillet.

Dans la nuit du 29 au 30 Juillet, il présente une dyspnée avec des crépitants au niveau des bases. Trente minutes après injection d'une demi ampoule de LASILIX*, la dyspnée s'est aggravée. Aucune voie veineuse n'est accessible. Il lui est administré du DOBUTREX*. Une saignée de 120 ml est réalisée. Le traitement permet une amélioration de la dyspnée et le patient quitte le CHRU avec le protocole *carvédilol*.

Hospitalisation le 1^{er} Septembre 1997

Le bilan de pré-transplantation ne révèle pas de contre-indication.

Hospitalisation du 14 au 15 Septembre 1997

Le patient présente un OAP avec un choc cardiogénique. La tension artérielle est de 10/7. Il existe une désaturation artérielle en oxygène (75 % sous O₂ 6L /min). L'examen clinique retrouve des râles crépitants, une hépatomégalie sensible, des œdèmes des membres inférieurs, des marbrures cutanées au niveau des genoux. La radio thoracique révèle une cardiomégalie importante, ainsi qu'un syndrome alvéolaire bilatéral diffus. Au niveau de la biologie, les transaminases sont élevées, le TP est de 36 %.

De la dobutamine est perfusée à $15 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$. Le patient est anurique. L'hypotension artérielle est réfractaire à des doses croissantes d'adrénaline et des troubles du rythme se manifestent, ce qui contraint à limiter les doses de cathécolamines administrées. Le patient décède le 15 / 09 / 97 à 4 heure du matin dans un tableau de choc cardiogénique réfractaire.

Conclusion

Ce patient est devenu insuffisant cardiaque à la suite d'un infarctus du myocarde. Cette insuffisance cardiaque s'est manifestée par une forte dyspnée, ainsi que par un OAP. La fraction d'éjection était de 14%. Le traitement par KREDEX* a été instauré en complément du traitement comportant un diurétique, de l'amiodarone, un bêtabloquant, un dérivé nitré. Malgré ce traitement, le patient a présenté un OAP avec un choc cardiogénique et est décédé quelques heures plus tard.

Monsieur C. Albert né le 21 / 06 / 43

Hospitalisation le 11 Octobre 1997

Ce patient a été hospitalisé pour un infarctus du myocarde antérieur étendu inaugural. Il a été thrombolysé à la première heure par actilyse.. Il a présenté des signes d'insuffisance ventriculaire gauche avec hypotension, tachycardie sinusale, crépitants aux deux bases pulmonaires..

L'échographie cardiaque a révélé une fraction d'éjection à 27 %. La coronarographie a mis en évidence une sténose sur l'IVA de 30 %.

Monsieur C. a accepté de participer au protocole CAPRICORN. C'est une étude des Laboratoires Smith et Beecham : étude randomisée en double aveugle concernant le carvedilol dans le post-infarctus chez les patients présentant une fraction d'éjection inférieure à 40 %.

Les patients reçoivent soit du carvedilol soit du placebo en complément de leur traitement qui doit déjà comporter un IEC depuis au moins 48 heures. Le carvedilol est introduit à la dose soit de 3.125 mg deux fois par jour, soit 6.250 mg deux fois par jour. Puis la dose est progressivement augmentée tous les dix douze jours jusqu'à atteindre si possible la dose maximale de 25 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 85 kg.

Ce traitement a été introduit à la dose de 6.25 mg deux fois par jour le 22 Octobre 1997. Il semblait être bien supporté sur la plan tensionnel. Le patient a simplement signalé quelques épisodes vertigineux sans conséquence. Il lui a été remis 70 gélules de carvedilol ou placebo à prendre deux fois par jour.

Traitement à la sortie du CHRU:

ASPIRINE* 250 mg / jour	(AINS)
LASILIX* 40 1 cp le matin	(diurétique)
ZESTRIL* 20 ½ à midi	(IEC)
KREDEX* 6.25 1gélule matin et soir	(bêtabloquant)
LEXOMIL* ¼ - ¼ - ½ à la demande.	(anxiolytique)

Consultation le 12 Novembre 1997

Aucun signe de décompensation cardiaque n'a été mis en évidence.

Une dose de carvedilol 12.5 mg est donnée avec une surveillance toutes les deux heures. Le patient a ressenti quelques sensations vertigineuses mais sans hypotension ni bradycardie.

Le traitement par KREDEX* 12.5 mg est instauré : une gélule matin et soir.

Consultation le 17 Novembre 1997

La dose de KREDEX* a pu être augmentée à 25 mg deux fois par jour.

Consultation le 25 Décembre 1997

L'échographie cardiaque qui a été réalisée, montre une récupération de la fonction ventriculaire gauche. Le patient peut reprendre progressivement une partie de ses activités antérieures mais il doit éviter le port de charges importantes et les travaux en apnée.

Le protocole CAPRICORN est maintenu :

LASILIX* 40 mg 1cp / jour
ZESTRIL* 20 ½ cp / jour
KREDEX* 25 2 cp / jour

Consultation 4 Mars 1998

Il décrit quelques picotements parasternaux gauches pour des efforts importants. Le bilan lipidique est satisfaisant. Le traitement est continué.

Consultation du 10 Avril 1998

Une épreuve d'effort a été réalisée : très bon niveau d'effort.

Le traitement est continué.

Consultation du 26 Mai 1998

Le patient ne présente aucun signe d'insuffisance cardiaque. Le traitement n'est toujours pas modifié.

Consultation du 1^{er} Septembre 1998

Depuis moins d'un mois, il décrit une sensation d'oppression thoracique quasi permanente le soir, non liée aux efforts. Il n'existe cependant pas de signe d'insuffisance cardiaque. Le traitement reste inchangé.

Conclusion

Ce patient a fait un infarctus du myocarde. Il a accepté de participer au protocole CAPRICORN (étude du carvedilol dans le post-infarctus). Ce traitement a été mis en place en complément d'un traitement comportant un diurétique (LASILIX^{*}) et un IEC (ZESTRIL^{*}). Pour l'instant, ce patient ne présente pas d'insuffisance cardiaque.

CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque est une véritable maladie de système liée à de multiples facteurs qui sont à la fois hémodynamiques et neuro-hormonaux.

Le facteur hémodynamique, c'est à dire l'inefficacité de la pompe cardiaque, a longtemps été la seule cible thérapeutique : d'où l'utilisation très large des digitaliques (associés aux diurétiques) et l'essais d'autres inotropes positifs.

Puis on a mieux compris le rôle capital des facteurs neuro-hormonaux. Les thérapeutiques ont cherché à contrecarrer l'hyperactivité des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone, arginine-vasopressine et l'endothéline (vasoconstricteur). Ainsi ont été mis en évidence les effets très bénéfiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

En 1997, c'est la confirmation, et l'officialisation par l'AMM, des effets favorables d'un bêtabloquant, le *carvédilol*, dans l'insuffisance cardiaque. Depuis toujours, l'insuffisance cardiaque faisait partie des contre-indications absolues des bêtabloquants, en raison de leur effet bradycardisant. Mais les études montrant la toxicité pour le myocarde d'un excès de catécholamines étaient irréfutables. Les bêtabloquants s'opposent par de multiples mécanismes d'action aux effets néfastes des catécholamines sur le cœur défaillant. L'avantage du *carvédilol* est de posséder plusieurs activités : bêtabloquante non cardiosélective, alphabloquante (vasodilatateur) et antiradicalaire (protection du myocarde contre l'ischémie). Un programme considérable de recherche a été entrepris. Les études permettent d'acquérir la conviction que dans les insuffisances cardiaques aux stades II et III de la NYHA, le *carvédilol* réduit la fréquence des hospitalisations et la mortalité. Même s'il faut se garder d'en faire un médicament miracle, le *carvédilol* inaugure une nouvelle étape du traitement des insuffisances cardiaques.

BIBLIOGRAPHIE

[1]- P.ALLAIN

Agonistes β ou β -bloqueurs ou β -bloquants.

Les médicaments, Estem, Paris, 1996, 93-95

[2]- A.BERREBI

Bêtabloquants et insuffisance cardiaque.

Cardiologie pratique, 1992, 1, 2-11

[3]- L.CABANES

Lecture des essais dans l'insuffisance cardiaque ; études thérapeutiques.

Arch.Mal.Cœur, 1994, 87 (IV), 65-69

[4]- A.CARRE

Révision accélérée en cardiologie, Maloine, Paris, 1992, 4^{ème} édition, 329-335

[5]-A.CASTAIGNE

Bêtabloquants et insuffisance cardiaque. Quelle est l'originalité du carvedilol ?

La Lettre du Pharmacologue, 1997, 11 (9), 2-3

[6]-A.COHEN-SOLAL, C.GEYER

Carvédilol et insuffisance cardiaque : les essais cliniques.

La Lettre du Pharmacologue, 1997, 11 (9), 20-22

[7]- A.COHEN-SOLAL, D.LOGEART, P. SEKNADJI

Mécanismes de l'insuffisance cardiaque.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2109-2113

[8]-J.N.COHN

Overview of the Treatment of Heart Failure.

Am.J.Cardiol., 1997, 80(11A), 2L-6L

[9]-J.COSTENTIN

Les médicaments du traitement de l'insuffisance cardiaque.

Pharmacologie et pratique officinale, Ellipses, Paris, 1993, 129-136

[10]-P.COUDERT, C.RUBAT, M.BASTIDE, J.CHOPINEAU

Les inotropes positifs et l'insuffisance cardiaque.

Actualités Pharmaceutiques, 1995, 355, 41-50

[11]-B.CROZATIER

Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque : évolution des idées sur les
bêtarécepteurs

La Lettre du Pharmacologue, 1995, 9 (Suppl. au n°3), 4-7

[12]-F.DELAHAYE, G. de GEVIGNEY

Epidémiologie et histoire naturelle de l'insuffisance cardiaque.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2114-2117

[13]-F.DELAHAYE, M.HASSAN, G.de GEVIGNEY

Insuffisance cardiaque congestive de l'adulte.

Impact internat Cardiologie, 1996, 241-266

[14]-R.N.DOUGHTY, N.SHARPE

Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of congestive heart failure :
mechanisms and clinical results.

Annu.Rev.Med, 1997, 48 , 103-114

[15]-J.L.DUBOIS-RANDE

Implication neuro-hormonale dans l'insuffisance cardiaque.

La Lettre du Pharmacologue, 1995, 9 (Suppl. au n°3), 8-13

[16]-C.J.DUNN, A.P.LEA, A.J.WAGSTAFF

Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in
cardiovascular disorders.

Drugs, 1997, 54 (1), 161-185

[17]-G.FEUERSTEIN, T.L.YUE, X.MA, R.R.RUFFOLO

Novel mechanisms in the treatment of heart failure : inhibition of oxygen radicals and
apoptosis by carvedilol.

Prog Cardiovasc Dis, 1998, 48 (1 suppl 1), 17-24

[18]-P.GAROT, S.BENACERRAF, J.L.DUBOIS-RANDE

Insuffisance cardiaque aiguë.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2146-2152

[19]-A.HJALMARSON, F.WAAGSTEIN

New therapeutic strategies in chronic heart failure : challenge of long-term beta-blockade.

Eur-Heart-J., 1991, 12 (Suppl. F), 63-69

[20]-R.ISNARD

Stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2139-2145

[21]-P.JAILLON

Le traitement de l'insuffisance cardiaque en 1997 : quelle place pour les digitaliques, les antiarythmiques, les bêtabloquants ?

La Lettre du Pharmacologue, 1997, 11 (10), 182-187

[22]-P.JAILLON

Les études CIBIS : l'exemple d'un important programme de recherche clinique.

La Lettre du Pharmacologue, 1996, 10 (4), 70

[23]-P.JAILLON

Perspectives d'avenir : l'étude de CIBIS II.

La Lettre du Pharmacologue, 1995, 9 (Suppl. au n°3), 30

[24]-P.JAILLON, Ph. LECHAT, F.ZANNAD, Ch.FUNCK-BRENTANO, J.Y.LE
HEUZEY

CIBIS II : objectifs, méthodes et organisation de l'étude.

La Lettre du Pharmacologue, 1996, 10 (4), 82-85

[25]-Y.JULLIERE

Traitements digitalique, diurétique et vasodilatateur de l'insuffisance cardiaque.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2125-2129

[26]-B.G.KATZUNG, H.A.BOUSHEY

Bronchodilatateurs et autres médicaments de l'asthme.

Pharmacologie fondamentale et clinique, Piccin, Padoue, Italie, 1996, 349-368

[27]-B.G.KATZUNG, B.B.HOFFMAN

Médicaments stimulant les adrénoccepteurs.

Pharmacologie fondamentale et clinique, Piccin, Padoue, Italie, 1996, 139-156

[28]-B.G.KATZUNG, B.B.HOFFMAN

Médicaments bloquant les adrénoccepteurs.

Pharmacologie fondamentale et clinique, Piccin, Padoue, Italie, 1996, 349-368

[29]-M.G.KHAN

Bloqueurs des récepteurs bêta.

Traitement médical des maladies cardiovasculaires, Frison Roche, Paris, 1995, 43-67

[30]-M.KOMADJA

Avant-propos.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2107-2108

[31]-M.KOMAJDA

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : le point de vue moderne.

Arch Mal Cœur Vaisseau, 1995, 88 (II), 603-306

[32]-M.KOMAJDA

Bêtabloquants et insuffisance cardiaque : résultats préliminaires de l'étude CIBIS.

La Lettre du Pharmacologue, 1993, 209, 2-3

[33]-P.LECHAT

Bêtabloquants adrénergiques et insuffisance cardiaque.

Arch Mal Cœur Vaisseau, 1995, 88 (II), 611-615

[34]-P.LECHAT

Justification du traitement bêtabloquant dans l'insuffisance cardiaque.

La Lettre du Pharmacologue, 1995, 9 (Suppl. au n°3), 14-18

[35]-P.LECHAT

β -bloquants et nouveaux médicaments de l'insuffisance cardiaque.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2131-2134

[36]-P.LECHAT

Pharmacologie clinique du carvedilol.

La Lettre du Pharmacologue, 1997, 11 (9), 14-19

[37]-P.LECHAT, J.P.BOISSEL, P.JAILLON

Résultats de l'étude CIBIS.

La Lettre du Pharmacologue, 1995, 9 (Suppl. au n°3), 19-29

[38]-P.LECHAT, H.LARDOUX, F.ZANNAD, J.Y.LE HEUZEY, J.P.BOISSEL, F.

FILLETTE, P.JAILLON et les investigateurs CIBIS

CIBIS : les résultats des études ancillaires.

La Lettre du Pharmacologue, 1996, 10 (4), 71-76

[39]-B.LETAC

Insuffisance cardiaque.

Pathologie cardio-vasculaire, Connaissances de base pour la pratique quotidienne,

Ellipse, Paris, 1992, 121-148

[40]-C.LIBERSA, J.CARON

Médicaments de l'insuffisance cardiaque.

Médicaments en pathologie cardio-vasculaire, Masson, Paris, 1990, 2^{ème} édition, 419-431

[41]-C.LIBERSA, J.CARON

Médicaments bloquant les récepteurs adrénergiques.

Médicaments en pathologie cardio-vasculaire, Masson, Paris, 1990, 2^{ème} édition, 57-73

[42]-R.MALINEAU

Les médicaments de l'insuffisance cardiaque chronique.

Le Moniteur Internat, 1996, 6, 451-466

[43]-J.L.MONTASTRUC, M.BERLAN, J.GALITZKY

Structure, fonctions et classification des récepteurs adrénergiques : données récentes.

La Lettre du Pharmacologue, 1997, 11 (6), 119-124

[44]-A.H.NGUYEN, J.B.BOUHOUR

Diagnostic de l'insuffisance cardiaque.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2118-2122

[45]-M.PACKER, M.R.BRISTOW, J.N.COHN, W.S.COLUCCI, M.B.FOWLER,
E.M.GILBERT, N.H. SHUSTERMAN

The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure.

The New England Journal of Medicine, 1996, 334, 1349-1355

[46]-F.POUSSET

Pour la pratique.

La Revue du Praticien, Paris, 1997, 47, 2153-2156

[47]-L.ROCHETTE

Les effets antioxydants du carvedilol.

La Lettre du Pharmacologue, 1997, 11 (9), 4-8

[48]-D.RODDE

Médicaments cardio-vasculaires.

Le Moniteur des Pharmacies, 1996, 2182, 47-58

[49]-C.ROSENDORFF

Beta-blocking agents with vasodilatator activity.

J-Hypertens-Suppl., 1993, 11 (4), S37-S40

[50]-R.R.Jr.RUFFOLO, G.Z.FEUERSTEIN

Neurohormonal activation, oxygen free radicals, and apoptosis in the pathogenesis of congestive heart failure.

J Cardiovasc Pharmacol, 1998, 32 (suppl. 1), S22-S30

[51]-R.R.Jr.RUFFOLO, G.Z.FEUERSTEIN

Pharmacology of carvedilol: rationale for use in hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure.

Cardiovasc-Drugs-Ther, 1997, 11 (Suppl. 1), 247-256

[52]-W.RUTISHAUSER

Insuffisance cardiaque.

Cardiologie clinique, Masson, Paris, 1992, 143-147

[53]-M.SCHORDERET, T.GODFRAIND

Cardiotoniques et antagonistes du calcium.

Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, Frison-Roche, Paris, 1992, 167-188

[54]-P.SIMON

Les hétérosides cardiotoniques.

Lyon Pharmaceutique, 1997, 48, 81-90

[55]-SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques

KREDEX* carvedilol, Brochure scientifique.

Boehringer Mannheim France Pharma., KRE- 04/97

[56]-G.SPONER

Le carvedilol : un composé au profil pharmacologique unique dans le traitement des troubles cardio-vasculaires.

La Lettre du Pharmacologue, 1997, 11 (9), 9-13

[57]-F.STORA

Insuffisance cardiaque : le carvedilol brise le tabou sur les bêtabloquants.

Actualités Innovations Medecine, 1997, 42, 10-12

[58]-P.A.VAN-ZWIETEN

An overview of the pharmacodynamic properties and therapeutic potential of combined alpha- and beta-adrenoreceptor antagonists.

Drugs, 1993, 45 (4), 509-517

[59]-D.McTAVISH, D.CAMPOLI-RICHARDS, E.M.SORKIN

Carvédilol : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy.

Adis International Limited, Auckland, New Zealand, Drugs, 1993, 45 (2), 232-258

[60]-P.TRONCHE, J.COUCHELET

Les bêta-bloqueurs.

Traité de Chimie Thérapeutique, Médicaments du système cardiovasculaire, Lavoisier,

Paris, 1992, 3, 105-138

[61]-P.URBAN, W.RUTISHAUSER

Traitement de l'insuffisance cardiaque.

Cardiologie clinique, Masson, Paris, 1992, 147-155

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	p 7
<u>PREMIERE PARTIE : NOTIONS SUR LES BETABLOQUANTS</u>	p 9
1- Définition	p 10
2- Historique	p 10
3- Notions sur les récepteurs bêta-adrénergiques	p 10
3.1- Leurs localisations	p 11
3.2- Structure et fonction des bêta récepteurs	p 12
3.2.1-Structure générale	p 12
3.2.2-Liaison des récepteurs adrénérgiques aux protéines G	p 13
3.2.3-Les seconds messagers	p 13
3.2.4-Fonctionnement du récepteur et transmission du message	p 13
4- Propriétés pharmacocinétiques	p 14
4.1- La résorption	p 14
4.2- La biodisponibilité	p 15
4.3- Le métabolisme	p 15
4.4- La fixation protéique	p 16
4.5- La distribution	p 16
4.6- L'élimination et la demi-vie	p 16
4.7-Récapitulatif	p 17
5- Facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique	p 18
5.1- Insuffisance hépatique	p 18

5.2- Insuffisance rénale	p 18
5.3- Dysthyroïdie	p 18
5.4- Age	p 18
5.5- Médicaments associés	p 19
5.5.1-Médicaments inducteurs enzymatiques	p 19
5.5.2-Médicaments inhibiteurs enzymatiques	p 19
6- Propriétés pharmacologiques : propriétés liées au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (blocage bêta 1 + blocage bêta 2)	p 19
6.1- Action cardiaque	p 19
6.2- Action vasculaire	p 20
6.2.1-Résistances vasculaires locales	p 20
6.2.2-Résistances vasculaires totales	p 21
6.3- Action sur les bronches	p 21
6.4- Action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone	p 21
6.5- Action sur l'œil	p 21
6.6- Action sur les muscles squelettiques	p 21
6.7- Action sur les métabolismes	p 22
6.7.1-Métabolisme glucidique	p 22
6.7.2-Métabolisme lipidique	p 22
6.8- Avantages liés à un blocage sélectif des récepteurs β_1	p 22
6.9- Avantages liés à une éventuelle activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)	p 23
6.10- Avantages liés à l'association d'une sélectivité β_1 adrénergique et d'une activité sympathomimétique intrinsèque	p 24
6.11- Tableau récapitulatif des bêtabloquants	p 24

7- Mécanisme d'action	p 25
8- Indications	p 25
8.1- Insuffisance coronaire	p 25
8.2- Hypertension artérielle	p 25
8.3- Arythmies	p 26
8.4- Cardiomyopathie obstructive	p 26
8.5- Glaucome	p 27
8.6- Migraine	p 27
8.7- Hyperthyroïdie	p 27
8.8- Asthénie neurocirculatoire, stress	p 27
8.9- Tremblements essentiels	p 27
8.10- Hypertension portale	p 27
9- Les effets indésirables	p 28
10- Les précautions d'emploi	p 28
11- Les interactions médicamenteuses	p 29
11.1-Associations contre-indiquées	p 29
11.2-Associations déconseillées	p 29
11.3-Associations à utiliser avec précautions	p 29
11.4-Les interactions médicamenteuses avec les bêtabloquants à forte métabolisation hépatique	p 30
12- Les contre-indications	p 30
12.1-Les contre-indications absolues	p 30
12.2-Les contre-indications relatives	p 31
12.3-Remarque	p 31

<u>DEUXIEME PARTIE : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</u>	p 32
1- Introduction	p 33
2- Epidémiologie et histoire naturelle de l'insuffisance cardiaque	p 34
3- Définition de l'insuffisance cardiaque	p 34
4- Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque	p 35
4.1- Les mécanismes compensateurs	p 35
4.2- Perte des mécanismes compensateurs	p 37
4.2.1-Perte des mécanismes de réduction de tension	p 37
4.2.2-Perte des mécanismes inotropes positifs	p 37
4.3- Implication neuro-hormonale au cours de l'insuffisance cardiaque	p 39
4.3.1-Les systèmes vaso-constricteurs	p 39
4.3.1.1-Rôle du système nerveux sympathique	p 39
α -Mise en jeu	p 39
β - Conséquence myocardique	p 40
γ - Atteinte de la neurotransmission	p 40
δ - Désensibilisation des bêtarécepteurs	p 41
ε - Implication clinique et physiologique des anomalies du système adrénergique	p 41
4.3.1.2-Les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone	p 42
4.3.2-Les systèmes vasodilatateurs	p 44
4.3.3-Conséquence de l'activation des systèmes neuro-endocriniens	p 45
4.4- Progression de la maladie	p 46
5- Les différentes formes de l'insuffisance cardiaque	p 46
5.1- Dysfonction systolique ou diastolique	p 46
5.2- Insuffisance cardiaque à débit abaissé ou augmenté	p 46

5.3- Insuffisance cardiaque aiguë ou chronique	p 47
5.4- Insuffisance cardiaque droite ou gauche	p 47
6- Causes et facteurs déclenchant l'insuffisance cardiaque	p 48
6.1- Les causes	p 48
6.1.1-Les causes de l'insuffisance cardiaque gauche	p 48
6.1.2-Les causes de l'insuffisance cardiaque droite	p 49
6.2- Les facteurs déclenchants	p 49
7- Manifestations cliniques	p 50
7.1- Modes de révélation de l'insuffisance cardiaque gauche	p 50
7.2- Signes fonctionnels	p 50
7.2.1-La dyspnée	p 50
7.2.2-La dyspnée paroxystique	p 51
7.2.3-Toux, grésillement laryngé et hémoptysie	p 52
7.2.4-Fatigue	p 52
7.2.5-Hépatalgie d'effort	p 52
7.2.6-Les œdèmes des membres inférieurs	p 52
7.2.7-Les signes cérébraux	p 52
7.3- Signes physiques	p 53
7.3.1-La fréquence cardiaque	p 53
7.3.2-La pression artérielle	p 53
7.3.3-L'auscultation cardiaque	p 53
7.3.4-L'auscultation pulmonaire	p 53
7.3.5-La turgescence jugulaire	p 53
7.3.6-Les autres signes physiques recherchés	p 53
8- Reconnaître l'insuffisance cardiaque	p 54

8.1- L'insuffisance cardiaque gauche	p 54
8.2- L'insuffisance cardiaque droite	p 55
8.3- L'insuffisance cardiaque globale	p 55
9- Traitement de l'insuffisance cardiaque	p 55
9.1- Les règles hygiéno-diététiques	p 56
9.1.1-Le repos physique et émotionnel	p 56
9.1.2-Un régime pauvre en sel	p 56
9.2- Les médicaments.....	p 60
9.2.1-Les diurétiques	p 60
9.2.1.1-Utilisation des différents types de diurétiques	p 60
9.2.1.2-Les effets secondaires	p 61
9.2.1.3-Les contre-indications	p 61
9.2.2-Les inotropes positifs	p 62
9.2.2.1-Les digitaliques	p 62
9.2.2.1.1-Les précautions d'emploi	p 62
9.2.2.1.2-Les effets secondaires	p 63
9.2.2.1.3-Les contre-indications	p 63
9.2.2.2-Les autres agents cardiotoniques	p 63
9.2.2.2.1-Les amines sympathomimétiques	p 63
9.2.2.2.2-Les inhibiteurs de phosphodiésterases	p 64
9.2.3-Les traitements vasodilatateurs	p 65
9.2.3.1-Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC	p 65
9.2.3.2-Les autres vasodilatateurs	p 66
9.2.4-Les autres possibilités thérapeutiques	p 66
9.2.5-Conclusion	p 67

TROISIEME PARTIE : LES BETABLOQUANTS DANS L'INSUFFISANCE

CARDIAQUE. ETUDE DU SEUL BETABLOQUANT UTILISE EN

THERAPEUTIQUE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : LE CARVEDILOL

<u>KREDEX*</u>	p 70
1- Introduction	p 71
2- Historique : le travail pionnier de l'équipe suédoise	p 71
3- Mécanismes d'action des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque	p 72
4- Etudes réalisées avec les bêtabloquants au cours de l'insuffisance cardiaque	p 74
5- Résultats des deux études multicentriques : MDC et CIBIS	p 76
5.1-L'étude MDC	p 77
5.2-Etude CIBIS	p 78
5.3-Conclusion	p 79
6- Etude du seul bêtabloquant utilisé en thérapeutique en 1998 pour traité l'insuffisance cardiaque : le <i>carvédilol</i> KREDEX*	p 80
6.1-Introduction	p 80
6.2-Chimie, caractéristiques pharmaceutiques	p 81
6.2.1-Nomenclature	p 81
6.2.2-Caractéristiques analytiques	p 81
6.2.3-Caractéristiques du produit fini	p 81
6.3-Pharmacocinétique du <i>carvédilol</i>	p 82
6.3.1-Chez le volontaire sain	p 82
6.3.2-Populations à risque	p 84
6.4-Pharmacologie du <i>carvédilol</i>	p 84
6.4.1-Les propriétés alpha-bloquantes	p 84
6.4.2-Les propriétés antioxydantes	p 85

6.5-Pharmacodynamie du <i>carvédilol</i>	p 86
6.5.1-Effets hémodynamiques chez le volontaire sain	p 86
6.5.2-Action antihypertensive	p 86
6.5.3-Action antiangineuse	p 87
6.5.4- <i>Carvédilol</i> et insuffisance cardiaque	p 87
6.6- <i>Carvédilol</i> et insuffisance cardiaque : les essais cliniques	p 87
6.6.1-Paramètres hémodynamiques et fonctionnels	p 87
6.6.2-Mortalité et morbidité	p 88
6.6.2.1-US Carvedilol Heart Failure Trials Program	p 88
6.6.2.2-Australia and New Zealand Trial	p 90
6.6.3-Conclusion	p 91
6.7-Tolérance clinique et biologique	p 91
6.7.1-Tolérance clinique	p 91
6.7.2-Tolérance biologique	p 93
6.7.2.1-Electrolytes	p 93
6.7.2.2-Glycémie	p 93
6.7.2.3-Fonction rénale	p 93
6.7.3-Interactions médicamenteuses	p 93
6.7.3.1-Digitaliques	p 93
6.7.3.2-Anticoagulants	p 93
6.8-KREDEX* en pratique	p 94
<u>CAS CLINIQUES</u>	p 96
Madame L. Ginette née le 05 / 10 / 33	p 96
Monsieur S. Robert né le 04 / 05 / 40 et décédé le 15 / 09 / 97	p 102

Monsieur C. Albert né le 21 / 06 / 43 p 105

CONCLUSION p 108

BIBLIOGRAPHIE p 109

TABLE DES MATIERES p 120

BON A IMPRIMER N° 28

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

MOLITON Céline- Les bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : la fin de la contre-indication. Etude du carvedilol KREDEX[®] -128p., ill, tableaux, 30cm(Th : Pharm ; Limoges, 1998)

RESUME

L'insuffisance cardiaque touche 500 000 personnes en France et est responsable de 50 000 décès par an.

C'est une véritable maladie de système liée à de multiples facteurs qui sont à la fois hémodynamiques et neuro-hormonaux.

Pour la traiter, on utilise les diurétiques, les digitaliques, les amines sympathomimétiques et surtout les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Jusqu'en 1997, les bêtabloquants étaient contre-indiqués dans cette pathologie en raison de leur effet bradycardisant. Mais le carvedilol KREDEX[®] utilisé selon un protocole strict donne des résultats impressionnants. Cette molécule a l'originalité de posséder trois activités : alphabloquante, bêtabloquante et antiradicalaire (permettant une protection du myocarde contre l'ischémie).

Ce mémoire est consacré aux bêtabloquants d'un point de vue général ainsi qu'à l'insuffisance cardiaque. Puis sont rapportés les essais cliniques réalisés avec les bêtabloquants dans le traitement de cette pathologie. La dernière partie permet l'étude du carvedilol KREDEX[®], seul bêtabloquant à posséder, en 1998, l'indication traitement des insuffisances cardiaques aux stades II et III de la NYHA.

MOTS CLES

- bêtabloquants
- carvedilol
- insuffisance cardiaque

JURY

Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques

Juges : Monsieur le Docteur CASSAT Claude

9 Madame LARTIGUE Martine, *Maître de Conférences*