

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2005



THESE N° 328/1

**LE POINT SUR LE TRAITEMENT DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE EN 2005**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2005 à Limoges

par

Xavier ETCHECOPAR
Né le 2 juin 1978 à Limoges

JURY

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.....Président
Monsieur F. COMBY, Maître de Conférences.....Juge et Directeur de Thèse
Madame M. VALLERON, Pharmacien.....Juge

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CARDI Patrice

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

EA KIM Leng

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

FOURNIER Françoise

JAMBUT Anne Catherine

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MARION-THORE Sandrine

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

POUGET Christelle

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE

BIOCHIMIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

PHARMACIE GALENIQUE

BIOMATHEMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

PROFESSEUR ASSOCIE

BAMBA Moriféré

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

A Caroline,

que j'aime, qui m'a offert les deux plus beaux moments de ma vie, en attendant tous les autres...

A Joseph,

la plus grande, la plus forte, la plus belle émotion. Comme le chantait toujours ta mère quand tu étais dans son ventre « je te souhaite tout le bonheur du monde ».

A mes parents,

qui m'ont tout et tant donné ; que je ne remercierai jamais assez. J'espère pouvoir rendre mes enfants aussi heureux qu'ils ont pu le faire avec nous !

A Constance,

ma sœur chérie qui a si bien fait la transition entre maman et Caroline et si bien choisi son mari Bertrand.

A Augustin,

mon filleul, aussi beau que son parrain !

A mes beaux parents,

qui m'ont si bien accueilli dans leur « belle famille ».

A Agathe,

pour sa beauté, sa gentillesse, son intelligence ; la perfection quoi !

A Pierre, Catherine et Margot

Pour tous ces bons moments passés en famille.
A tout le reste de ma famille,

A mes amis,

Sans qui la vie n'aurait pas été aussi belle qu'elle l'a été.

A notre directeur de thèse,

Monsieur Francis Comby,

Maître de conférences de chimie thérapeutique de la faculté de Limoges.

Nous sommes très touché que vous ayez accepté de diriger ce travail, et malgré votre emploi du temps chargé, vous avez toujours été disponible.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud,

Professeur de chimie organique et thérapeutique de la faculté de Limoges.

Vous nous faites le très grand honneur de présider notre jury de thèse.

Au cours de nos études, nous avons été particulièrement sensibles à la qualité de votre enseignement qui restera pour nous une référence.

Veillez trouver dans ce travail l'assurance de notre sincère reconnaissance et la marque de notre plus grand respect.

A Madame Monique Valleron

Pharmacien

Vous avez accepté spontanément et avec plaisir de juger ma thèse et je vous en remercie.

Je vous remercie également pour toute l'expérience et l'assurance que vous m'avez permis d'acquérir à vos côtés.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma sincère sympathie.

PLAN

Introduction

1. Première partie : généralités sur l'insuffisance cardiaque

- 1.1. Définitions
- 1.2. Epidémiologie
- 1.3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque
- 1.4. Conséquences viscérales de l'insuffisance cardiaque
- 1.5. Principales étiologies

2. Deuxième partie : traitement de l'insuffisance cardiaque

- 2.1. Diurétiques
- 2.2. Tonicardiaques
- 2.3. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- 2.4. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
- 2.5. Inhibiteurs calciques
- 2.6. Bêtabloquants
- 2.7. Vasodilatateurs, Amiodarone, Antithrombotiques, Erythropoïétine et fer
- 2.8. Voies pharmacologiques nouvelles

3. Troisième partie : le conseil du pharmacien dans l'insuffisance cardiaque

- 3.1. Les règles hygiéno-diététiques
- 3.2. Conseil afférent aux médicaments

Conclusion

INTRODUCTION

Pathologie de prévalence croissante et de pronostic médiocre, véritable fléau des pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque suscite une très intense recherche fondamentale, clinique et pharmacologique. Peu de domaines de la cardiologie ont vu des bouleversements aussi radicaux que ce syndrome, aussi bien dans les concepts physiopathologiques que dans les bases de la thérapeutique. Contre-indiqués il y a dix ans, les bêta-bloquants représentent aujourd'hui une indication recommandée par les « Guidelines » des sociétés savantes. Le mouvement thérapeutique ne cesse d'évoluer et c'est une épreuve difficile que de suivre l'actualité, d'analyser et d'intégrer les résultats des grands essais cliniques pour faire bénéficier les patients, des dernières avancées de la recherche.

La prise en charge actuelle ne se préoccupe pas seulement d'améliorer les symptômes mais elle permet également de ralentir la progression de la maladie, de prévenir le passage d'une insuffisance cardiaque asymptomatique à une insuffisance cardiaque symptomatique, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie.

Contrairement aux traitements symptomatiques où l'efficacité est souvent immédiate, ces « nouveaux traitements » n'ont souvent pas un bénéfice palpable direct par le patient mais ont bien un bénéfice à moyen et long terme (remodelage cardiaque, protection myocardique, troubles du rythme...).

L'insuffisance cardiaque est une pathologie complexe qui nécessite des approches thérapeutiques diverses (règles hygiéno-diététiques, traitements pharmacologiques, dispositifs mécaniques et traitements chirurgicaux) qui devront être adaptées au cas par cas et modifiées au cours du temps chez un même patient. L'apparition de dispositifs mécaniques tels que les stimulateurs cardiaques multisites améliorant la resynchronisation interventriculaire ainsi que les différentes prises en charge chirurgicales ne seront pas abordées dans ce travail. Nous allons donc nous attacher à mettre en avant les différentes règles hygiéno-diététiques et surtout à faire un récapitulatif des différents traitements pharmacologiques utilisés à l'heure actuelle dans l'insuffisance cardiaque chronique.

**1. PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

1.1. DEFINITIONS

1.1.1. Insuffisance cardiaque chronique

L'insuffisance cardiaque peut se définir comme l'incapacité du cœur à assurer, dans des conditions normales (c'est-à-dire avec des pressions de remplissage non augmentées), un débit adapté aux besoins métaboliques de l'organisme [1]. Cette définition est volontairement vague car elle recoupe des étiologies, des mécanismes physiopathologiques et des expressions cliniques diverses. L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique évolutif déclenché par des affections cardiaques variées entraînant une altération de la fonction pompe du cœur. Le diagnostic est posé sur la base de symptômes (dyspnée d'effort ou de repos, asthénie ou oedèmes) associés à des critères objectifs d'insuffisance cardiaque (biologiques, électrocardiographiques, échocardiographiques ou cathétérisme cardiaque...). Bien que l'altération de la fonction cardiaque soit l'élément clé, les symptômes sont souvent l'expression de la diminution de perfusion des différents tissus et organes, notamment des reins, avec activation de systèmes neurohormonaux.

L'insuffisance cardiaque aiguë est utilisée pour désigner les oedèmes aigus pulmonaires ou, plus rarement, les états de choc cardiogéniques émaillant l'évolution naturelle de l'insuffisance cardiaque chronique.

1.1.2. Insuffisance cardiaque gauche, droite ou globale

On distingue schématiquement les insuffisances cardiaques gauches, droites et globales. Les insuffisances cardiaques gauches sont les plus fréquentes et ce sont celles que nous détaillerons. Les insuffisances cardiaques droites isolées sont plus rares et souvent secondaires à des pathologies pulmonaires. Elles peuvent également faire suite à des valvulopathies du cœur droit (valve tricuspide ou pulmonaire) ou à une hypertension artérielle pulmonaire autonome [2]. Le plus souvent, l'insuffisance cardiaque droite est engendrée par une insuffisance cardiaque gauche, ce qui correspond à l'insuffisance cardiaque globale. L'insuffisance cardiaque gauche, à proprement parler, correspond à l'atteinte du ventricule gauche qui peut

être secondaire à de multiples pathologies : atteinte ischémique secondaire à une pathologie coronarienne, cardiopathie valvulaire, cardiopathie hypertensive, maladie infiltrative du poumon...

1.1.3. Insuffisance cardiaque systolique / diastolique

Ces deux formes d'insuffisance cardiaque se distinguent par leur anomalie physiopathologique principale : incapacité pour le cœur de se contracter normalement et d'éjecter un volume de sang suffisant (insuffisance cardiaque systolique) ou incapacité de se dilater et de se remplir normalement (insuffisance cardiaque diastolique) [3]. Les insuffisances cardiaques systoliques ont longtemps été les plus fréquentes et sont les plus classiques. Les principales manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque systolique sont dues à un débit cardiaque inadéquat : faiblesse, fatigue, diminution de la résistance à l'effort et d'autres symptômes d'hypoperfusion. Dans l'insuffisance cardiaque diastolique, elles sont dues essentiellement à l'élévation des pressions de remplissage. Ces insuffisances cardiaques gauches à fonction systolique relativement conservée, appelées insuffisances cardiaques diastoliques, sont de plus en plus fréquentes, soit parce qu'elles sont mieux reconnues, soit parce que les modifications du profil étiologique font que cette forme physiopathologique devient aujourd'hui de plus en plus fréquente, au point de représenter 50 % des cas chez le sujet âgé [4]. L'insuffisance cardiaque diastolique peut être la conséquence d'une diminution du volume cavitaire diastolique (péricardite constrictive et restrictive, cardiopathie hypertensive, cardiomyopathie hypertrophique), d'une altération de la relaxation myocardique (cardiopathie hypertrophique, ischémie myocardique aiguë) et/ou d'une fibrose ou d'une infiltration myocardique (cardiopathie dilatée, ischémie chronique, cardiomyopathie restrictive). Chez de nombreux patients, l'insuffisance cardiaque est bien sûr mixte.

1.2. EPIDEMIOLOGIE

1.2.1. Incidence et prévalence

L'incidence et la prévalence de l'insuffisance cardiaque sont importantes.

Dans l'étude de Framingham [5] aux Etats Unis, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 0,8 % chez les sujets de 50-60 ans et elle augmente de façon exponentielle pour atteindre 9 % entre 80- 90 ans. L'incidence annuelle moyenne est de 0,3 % chez les sujets de 35-64 ans et elle atteint 1 % chez ceux de 65-80 ans. On note également une augmentation de la proportion de femmes avec l'âge.

En Europe la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale varie de 0,4 à 2 % [6]. La Société Européenne de Cardiologie représentant des pays avec une population globale de plus de 900 millions d'habitants, il y aurait donc au moins 10 millions de patients insuffisants cardiaques dans ces pays. La prévalence des patients avec une insuffisance cardiaque asymptomatique serait à peu près semblable [7, 8].

1.2.2. Pronostic

L'insuffisance cardiaque est une maladie sévère. Son pronostic est constamment mauvais si la pathologie sous-jacente n'est pas corrigée. Dans les grands essais thérapeutiques qui incluent des patients, en général d'âge inférieur à 70 ans, pour lesquels l'insuffisance cardiaque est essentiellement due à une altération de la fonction systolique (fraction d'éjection inférieure à 40 %), la mortalité à un an varie de 5 % chez les sujets asymptomatiques à 40 % chez les patients symptomatiques au repos. Il est par ailleurs probable que la mortalité soit plus élevée encore chez les patients âgés de plus de 70 ans. Dans l'étude de Framingham, le taux de mortalité a augmenté avec l'âge dans les deux sexes, de 27 % par décennie chez les hommes et de 61 % chez les femmes, soit des taux environ trois fois plus élevés que chez des sujets témoins du même âge. Des études récentes ont confirmé le mauvais pronostic à long terme des patients avec dysfonction du myocarde asymptomatique [9]. Aucune amélioration au cours du temps n'a été trouvée dans l'étude de Framingham [10]. Par contre, une étude écossaise montre des taux de survie, après sortie d'hôpital entre 1986 et 1995, qui suggèrent une amélioration du pronostic dans le temps [11].

1.2.3. Coût

L'insuffisance cardiaque est enfin une maladie coûteuse, essentiellement en raison de la fréquence des hospitalisations qu'elle impose. Aux Etats Unis, elle est la deuxième cause d'hospitalisation après la grossesse. Son coût dépasse celui des infarctus et de tous les cancers combinés. Selon l'INSERM, en France, en 1992, le coût total de l'affection a été de 4,6 milliards de francs dont 3,5 revenaient au coût des hospitalisations [2].

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

1.3.1. Le débit cardiaque

Lors de chaque systole, chaque ventricule éjecte une certaine quantité de sang appelé volume d'éjection systolique (VES). Au bout d'une minute, il aura éjecté F fois cette quantité, F correspondant à la fréquence cardiaque (Fc). [1].

Le débit cardiaque (DC) est donc donné par la formule :

$$\text{DC (l/min)} = \text{Fc} \times \text{VES (ml)}$$

On appelle index cardiaque (IC) le débit rapporté à la surface corporelle. L'IC est exprimé en l/min/m². Ainsi, l'adaptation du débit cardiaque peut se faire par modifications de la fréquence et/ou du volume d'éjection systolique.

Le volume d'éjection systolique dépend de 3 facteurs.

1. La précharge : elle est définie comme l'ensemble des facteurs qui déterminent le degré de dilatation du ventricule en diastole. Elle dépend donc :
 - du contenu, qui est fonction du volume sanguin, du tonus veineux et de la posture (augmentation du retour veineux en décubitus),
 - du contenant (oreillette et ventricule dans leurs fonctions diastoliques) : le remplissage du ventricule se réalise en

plusieurs étapes. La première est un **remplissage passif** (onde E mitrale) expliqué par la relaxation ventriculaire (débutant après la contraction systolique) responsable d'une dépression intra-ventriculaire qui permet un appel de sang de l'oreillette vers le ventricule. En cas de trouble de la relaxation, ce remplissage passif est limité et altéré. Ce remplissage passif est complété en télédiastole par la **systole auriculaire**. La disparition de la participation auriculaire au remplissage ventriculaire (par exemple lors d'un passage en fibrillation auriculaire) est un facteur fréquent de décompensation cardiaque. De plus, le fonctionnement auriculaire systolique peut être gêné par une incapacité du ventricule à se laisser distendre en télédiastole (trouble de la compliance), ce qui augmente les pressions de remplissage.

- Le travail systolique du ventricule est fonction de son niveau de remplissage lors de la diastole précédente et il répond à la loi de Franck Starling. Si le remplissage est insuffisant (hypovolémie, excès de diurétiques), le DC diminue. Si le remplissage est trop important (excès de sel ou de perfusion), le DC augmente initialement puis s'altère (distension trop importante des fibres myocardiques) et les pressions de remplissage s'élèvent.

2. La post-charge : elle se définit comme l'ensemble des forces qui s'opposent à l'éjection ventriculaire lors de la systole. Chez le sujet sain, ces forces sont représentées surtout par les résistances artériolaires (systémiques pour le ventricule gauche et pulmonaires pour le ventricule droit). Ainsi, tout obstacle à l'éjection ventriculaire augmente la post-charge et oblige le ventricule à augmenter son inotropisme (généralement en s'hypertrophiant) pour maintenir son VES et donc son DC constant. C'est, par exemple, le cas de l'hypertension artérielle systémique non corrigée ou du rétrécissement aortique. Au cours de l'insuffisance ventriculaire gauche, les

médicaments diminuant la post-charge vont améliorer l'éjection ventriculaire.

3. La contractilité myocardique ou inotropisme : elle dépend de l'état de la fibre myocardique. La destruction de ces fibres (infarctus du myocarde par exemple) est responsable d'une altération de la contractilité et donc d'une diminution du VES.

1.3.2. Les mécanismes d'adaptation des insuffisances ventriculaires gauches : avantages et inconvénients

Au cours de l'évolution de l'insuffisance ventriculaire gauche, toute une série de mécanismes compensateurs artériels et périphériques, neurohormonaux et métaboliques interviennent, responsables pour l'essentiel de l'expression clinique de la pathologie. Chacun a ses avantages et ses inconvénients [1, 12]. Il faut séparer les mécanismes d'adaptations précoces, faisant suite à une insuffisance ventriculaire aiguë, et les mécanismes d'adaptation retardés, observés dans l'insuffisance ventriculaire chronique. Beaucoup d'entre eux, initialement bénéfiques, se sont révélés souvent délétères au long cours. Une partie du traitement consistera à contrer ces mécanismes.

Mécanismes d'adaptation précoces

1. Stimulation neurohormonale

A ce stade, il s'agit essentiellement de la stimulation adrénérgique [13].

Elle a une triple action :

- l'action chronotrope positive, permettant le maintien du débit cardiaque au regard d'un volume systolique diminué,
- l'augmentation de la contractilité,
- la vasoconstriction artériolaire qui a pour double but de maintenir une pression aortique suffisante à la vascularisation des territoires privilégiés (essentiellement coronaire et cérébral) et de distribuer le débit systémique. Elle est donc inhomogène.

Ainsi, les perfusions rénales (oligurie) et cutanées (thermorégulation) sont précocement diminuées.

2. Dilatation du ventricule gauche

C'est un mécanisme d'adaptation précocement mis en jeu. Dénommé régulation hétérométrique de Franck-Starling ou réserve de pré-charge, il correspond à l'augmentation de la force de contraction des sarcomères secondaires à leur étirement. Cette dilatation a un corollaire délétère : l'augmentation importante et aiguë de la pression télédiastolique du ventricule gauche (par réduction de la distensibilité des fibres étirées) et donc des pressions pulmonaires, favorisant les signes congestifs.

Mécanismes d'adaptation retardés : le syndrome d'insuffisance cardiaque chronique

1. Remodelage ventriculaire gauche

Le remodelage ventriculaire gauche correspond aux modifications de masse et de géométrie du ventricule gauche qui s'observent dans l'insuffisance ventriculaire gauche chronique. Il s'agit d'un mécanisme spécifique d'adaptation, compensateur d'une insuffisance ventriculaire gauche aiguë pour lesquels les mécanismes initiateurs persistent [14]. La finalité de ce remodelage est de permettre un accroissement du travail cardiaque tout en maintenant normales les contraintes développées. Le muscle s'hypertrophie dans les surcharges de pression et se dilate dans les surcharges de volume.

2. Modifications neurohormonales

L'insuffisance cardiaque chronique s'accompagne d'une hyperactivité de divers systèmes neurohormonaux, globalement corrélé au degré d'insuffisance circulatoire et au pronostic de la maladie [15]. Dans l'ensemble, ces systèmes ont pour but de maintenir une pression artérielle systémique par le biais d'une vasoconstriction généralisée et d'augmenter la volémie. Il existe un déséquilibre entre les systèmes vasodilatateurs et vasoconstricteurs avec classiquement une

activation plus précoce des systèmes vasodilatateurs et une prépondérance, dans les formes évoluées, des systèmes vasoconstricteurs.

- l'activation noradrénergique se poursuit tout au long de la maladie. A terme, elle perd son efficacité quand la réserve contractile est virtuelle du fait de la raréfaction myocytaire et quand la réponse chronotrope est altérée du fait d'une réduction du nombre et de la sensibilité des bêtarécepteurs adrénergiques myocardiques. La vasoconstriction artérielle augmente la post-charge cardiaque et favorise l'épuisement myocardique. L'augmentation des catécholamines circulantes entraîne une surcharge calcique intracellulaire favorisant ainsi la mort cellulaire et la survenue de troubles du rythme. Le taux plasmatique de noradrénaline a une bonne valeur pronostique dans la maladie. **C'est la meilleure compréhension du rôle délétère de cette stimulation noradrénergique chronique qui est la base du traitement par les bêtabloquants de l'insuffisance cardiaque chronique.**

- les peptides natriurétiques ont une action vasodilatatrice et surtout natriurétique qui malheureusement s'altère progressivement. Leur stimulus est essentiellement l'augmentation de pression et la distension des fibres myocardiques.

- **l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone** est cyclique [16]. Elle est marquée à chaque poussée congestive de la maladie et dans l'insuffisance cardiaque terminale. Elle est freinée par un mécanisme de rétro-contrôle négatif dès lors qu'une rétention hydrosodée diminue la sécrétion de rénine. Le traitement diurétique est un stimulant puissant du système. L'augmentation de la rénine plasmatique entraîne une augmentation de la formation de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I. L'angiotensine II a des actions nombreuses et incomplètement connues. Elle est en particulier responsable d'une vasoconstriction artérielle et de la sécrétion d'aldostérone par la médullo-surrénale. Elle entraîne donc directement une rétention hydrosodée et une hypokaliémie. L'angiotensine II agit également sur la réactivité des microvaisseaux coronaires, facilite la transmission nerveuse sympathique, favorise l'hypertrophie des cellules musculaires lisses et des myocytes, la génération de radicaux libres oxygénés et l'apoptose. Ce système a également des interactions avec d'autres systèmes, en particulier celui des kinines. Une augmentation de l'activité de l'enzyme de

conversion favorise la dégradation de bradykinine, substance vasodilatatrice, en particulier au niveau rénal, et favorise la production d'oxyde nitrique. Ce dernier a un rôle très certainement important dans la vasodilatation artérielle, la relaxation des fibres myocardiques et le processus d'hypertrophie myocytaire. L'aldostérone aurait par ailleurs une action fibrosante dans certaines études expérimentales [2].

- l'endothéline, vasoconstricteur puissant, sécrétée par les cellules endothéliales, est augmentée dans l'insuffisance cardiaque chronique et semble un important facteur pronostique [17]. Elle joue un rôle paracrine et intervient probablement dans la vasoconstriction artérielle systémique et dans les anomalies de la répartition du débit systémique par son action vasoconstrictrice au niveau de la microcirculation. Des médicaments bloqueurs spécifiques des récepteurs de l'endothéline sont actuellement en cours d'évaluation.

De façon générale, ces divers systèmes neurohormonaux sont étroitement intriqués avec des régulations croisées. Ils jouent un rôle essentiel dans la pérennisation de la maladie et ils sont la principale cible des traitements modernes de l'insuffisance cardiaque.

1.4. CONSEQUENCES VISCERALES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les signes cliniques sont liés :

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

1.4.1. L'insuffisance ventriculaire gauche

- En amont du VG : il existe une élévation de pression dans l'oreillette gauche et dans le capillaire pulmonaire responsable d'une transsudation liquidienne du capillaire dans l'interstitium pulmonaire puis dans les alvéoles responsable de la dyspnée. Cette dyspnée est un symptôme cardinal de l'insuffisance cardiaque gauche. Il s'agit d'abord d'une dyspnée d'effort. L'orthopnée se

développe en position horizontale et est calmée en position verticale. Elle évolue parallèlement à l'augmentation de la pression capillaire pulmonaire. Elle oblige le patient à dormir avec des oreillers. La toux de décubitus est un équivalent de l'orthopnée. La gêne fonctionnelle bénéficie d'une classification de la NYHA (New York Heart Association) représentée dans le tableau x.

Tableau x :Classification fonctionnelle de la NYHA.

Classe NYHA	Gêne fonctionnelle
Stade I	Absence de gêne sauf pour des efforts importants et inhabituels
Stade II	Limitation survenant à l'effort (marche rapide, montée des escaliers)
Stade III	Limitation des gestes de la vie courante
Stade IV	Gêne au moindre effort et dyspnée permanente au repos

- En aval du VG : la redistribution des circulations locales se fait au profit du cœur et du cerveau aux dépens des territoires musculaires, cutanés, splanchniques et rénaux. L'asthénie est constante [18].

1.4.2. L'insuffisance ventriculaire droite

En amont du VD, l'hyperpression veineuse touche le territoire cave : hépatomégalie, turgescence des veines jugulaires et oedèmes des membres inférieurs

1.5. PRINCIPALES ETIOLOGIES

1.5.1. Insuffisances cardiaques gauches

Maladie coronaire

L'insuffisance coronaire est la cause principale d'insuffisance cardiaque en France, tout autant que dans d'autres pays à haut niveau socio-économique où elle

représente plus de 70 % des insuffisances cardiaques. Les mécanismes qui entraînent une insuffisance cardiaque sont multiples. Il peut s'agir d'un aspect séquellaire d'un ou plusieurs IDM amputant d'autant la masse contractile. Les zones akinétiques sont le plus souvent le siège d'un mouvement retardé, anormal pendant la relaxation. La distensibilité de la zone nécrosée est souvent réduite. A l'extrême, une zone anévrysmale, fibreuse, se comporte pour le reste du ventricule comme une surcharge de volume [2].

Même en l'absence de nécrose myocardique, une ischémie diffuse altère à la fois les propriétés de contraction et de relaxation du muscle ventriculaire gauche. S'y associent, de façon fréquente, des petits foyers de nécrose et/ou d'apoptose souvent associés à de la fibrose interstitielle.

Le myocarde sain subit alors un phénomène d'hypertrophie compensatrice de façon à maintenir le volume systolique et les contraintes ventriculaires gauches. Cette hypertrophie s'accompagne malheureusement généralement d'une altération supplémentaire des propriétés diastoliques de la chambre ventriculaire gauche. Enfin, avec le temps, cette hypertrophie devient insuffisante, expliquant l'apparition des signes d'insuffisance cardiaque [2].

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle reste une cause fréquente d'insuffisance cardiaque. Néanmoins, ce n'est plus le mécanisme prédominant comme c'était le cas il y a une vingtaine d'années. En règle générale, l'hypertension artérielle est un processus chronique réalisant une surcharge de pression pour le ventricule gauche. Elle est donc à l'origine d'un processus d'hypertrophie qui se fait généralement sur le mode concentrique, du moins dans un premier temps. Cette hypertrophie permet le maintien du volume systolique en regard d'une augmentation de la post-charge ventriculaire. Néanmoins, comme dans tout remodelage concentrique, le ventricule hypertendu est moins compliant avec souvent une relaxation prolongée. Ceci explique que les manifestations d'insuffisance cardiaque surviennent souvent à l'occasion d'un trouble du rythme ou d'une surcharge hydrosodée. Parallèlement,

l'augmentation de pression artérielle altère les propriétés systoliques de la chambre ventriculaire gauche, surtout si l'hypertrophie est dépassée ou absente.

L'hypertension artérielle systolique des sujets âgés entraîne exactement les mêmes conséquences pour le ventricule gauche que l'hypertension artérielle diastolique.

Valvulopathies gauches

Les valvulopathies représentent la troisième cause d'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés. Si les causes rhumatismales tendent à disparaître, les causes dégénératives augmentent rapidement.

Le rétrécissement aortique du sujet âgé, calcifié, s'observe ainsi avec une prévalence croissante à mesure que la population vieillit. Les caractéristiques de l'insuffisance cardiaque qui en découle sont les mêmes que celles d'une surcharge de pression comme dans l'hypertension artérielle.

Les insuffisances aortiques n'entraînent que tardivement une insuffisance cardiaque. Elles produisent une surcharge de volume du ventricule gauche qui se traduit, à l'échelon cellulaire, par une réplication en série des sarcomères. De ce fait, le ventricule de l'insuffisance aortique présente une dilatation-hypertrophie (diminution du rapport épaisseur/rayon). Les causes principales d'insuffisance aortique, outre la maladie rhumatismale, sont les endocardites et les dilatations anévrysmales de l'anneau aortique.

L'insuffisance mitrale provoque une insuffisance cardiaque car une partie importante du sang est refoulée vers l'oreillette gauche et la circulation pulmonaire en systole et non vers le versant systémique de la circulation. Les conséquences sont une hypertrophie excentrique. Les causes essentielles sont dégénératives (rupture de cordages), ischémiques, infectieuses et rhumatismales [2].

Cardiomyopathies

Il s'agit d'atteinte intrinsèque du muscle cardiaque. Un grand nombre de

maladies générales peuvent atteindre le myocarde et être à l'origine d'une insuffisance cardiaque : hémochromatose, amylose, sarcoïdose, maladies infiltratives, fibroses endomyocardiques, connectivites. La cardiomyopathie diabétique est assez fréquente mais souvent associée à une cardiopathie ischémique. Les myocardites et les séquelles de myocardites sont également fréquentes. Il s'agit le plus souvent de myocardites virales.

Les cardiomyopathies toxiques sont également fréquentes. En premier lieu, la cardiomyopathie alcoolique, assez fréquente en France, se traduit par une cardiomyopathie dilatée hypokinétique. Sa caractéristique essentielle est sa fréquente régression lors du sevrage. Les anthracyclines peuvent également être à l'origine, en cas de traitement poursuivi à doses trop importantes, d'une cardiomyopathie en règle générale extrêmement sévère.

Souvent, aucune cause n'est retrouvée. Ce cadre des cardiomyopathies dilatées idiopathiques reste encore large et représente une déception pour le cardiologue. La biopsie myocardique n'est que de peu d'intérêt dans ce cadre. Il est probable qu'une partie de ces cardiomyopathies ont un déterminisme génétique.

1.5.2. Insuffisances cardiaques droites

La majorité des insuffisances cardiaques droites sont secondaires à des insuffisances cardiaques gauches, réalisant une insuffisance cardiaque globale.

Les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) précapillaires représentent une grande cause d'insuffisance cardiaque droite sans insuffisance cardiaque gauche. Elles sont le plus souvent secondaires à une pathologie respiratoire chronique. La maladie thromboembolique est également une cause fréquente d'HTAP. Parfois, aucune cause n'est retrouvée, définissant alors l'HTAP idiopathique.

Les sténoses et fuites de la valve pulmonaire sont rares et le plus souvent d'origine congénitale.

Les insuffisances tricuspides sévères peuvent également être à l'origine

d'une insuffisance cardiaque droite. Elles sont relativement rares, secondaires à des endocardites infectieuses le plus souvent, post-traumatiques ou éventuellement liées à un syndrome carcinoïde.

2. DEUXIEME PARTIE :
TRAITEMENT DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Au cours de la dernière décennie, l'approche thérapeutique de l'IC s'est considérablement modifiée. Le traitement actuel ne se préoccupe pas seulement d'améliorer les symptômes, mais se concentre à prévenir le passage d'une dysfonction cardiaque asymptomatique à une IC symptomatique, à influencer sur la progression de la maladie et à réduire la mortalité. Comme il s'agit là d'un processus plutôt lent, l'effet de ces nouvelles thérapeutiques préventives peut seulement devenir apparent après un certain temps par contraste avec les effets plus rapides d'un traitement purement symptomatique. On doit donc identifier des objectifs à court et long termes avec des thérapeutiques individualisées.

2.1. DIURETIQUES

Un diurétique est un médicament natriurétique par définition, c'est-à-dire qu'il augmente l'élimination urinaire du sodium et, par conséquent, il provoque une élimination hydrique associée [18]. Les diurétiques sont la base du traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. On en distingue quatre classes :

- les diurétiques proximaux qui comprennent les diurétiques osmotiques et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique que nous ne traiterons pas, car non utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque,

- les diurétiques de l'anse de Henlé qui agissent au niveau de la branche ascendante,

- les thiazidiques qui agissent au niveau du segment de dilution,

- les diurétiques épargneurs de potassium qui agissent sur le tube distal.

Par ailleurs, en diminuant la concentration du sodium intra-cellulaire donc du calcium intra-cellulaire, les diurétiques entraînent une relaxation du muscle lisse vasculaire artériel et veineux abaissant de ce fait la pré et la post-charge ventriculaire.

Le schéma 1 représente les différents sites d'action des diurétiques au niveau du néphron.

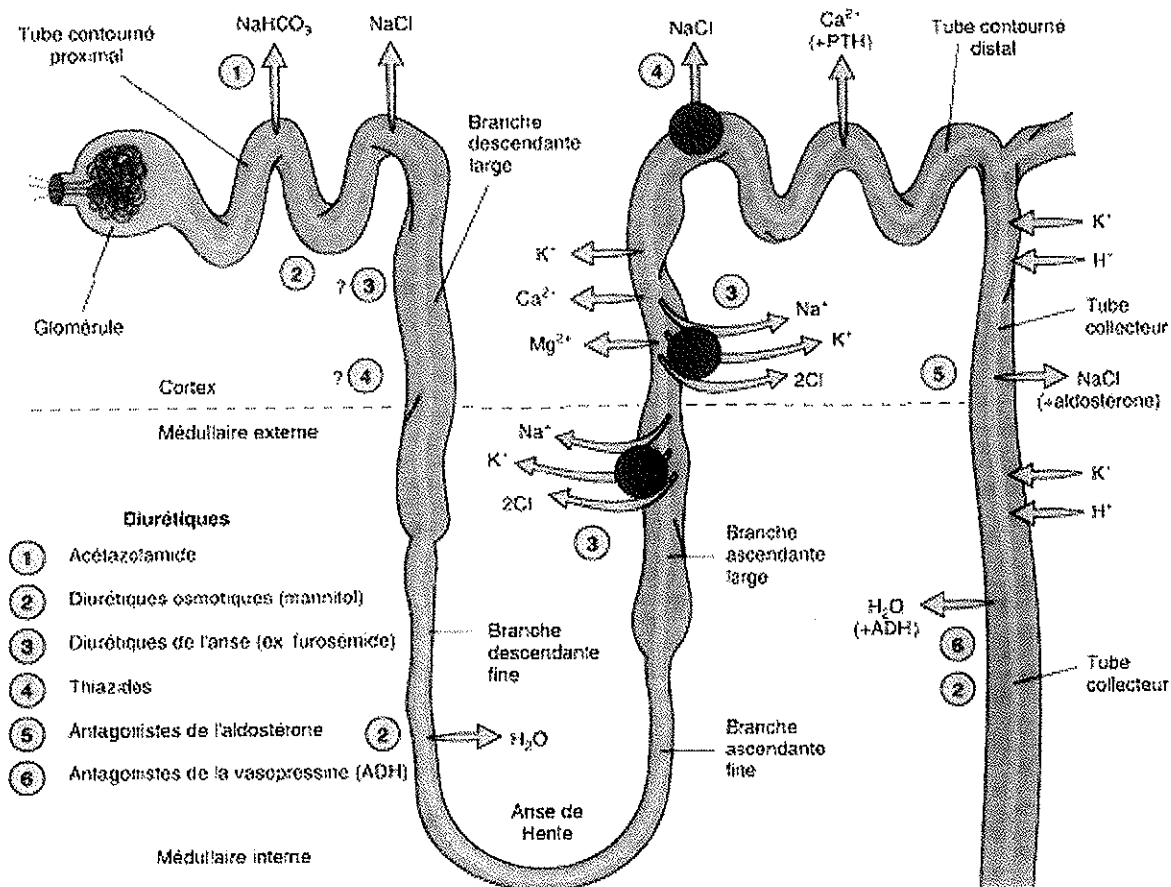


Schéma 1 : sites d'action des diurétiques au niveau d'un néphron [91]

2.1.1. Diurétiques de l'anse de Henlé

Mode d'action

Ils agissent de 3 manières :

- en augmentant la natriurèse de manière intense, rapide et dose-dépendante par inhibition de la réabsorption du sodium filtré au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé,
- en augmentant l'élimination du potassium, des ions H^+ et de la calciurie,
- par vasodilatation systémique avec baisse de la volémie et du

débit cardiaque par réduction du retour veineux puis baisse des résistances artérielles et augmentation du débit sanguin rénal.

Présentation et posologie

DCI	Spécialités	Posologie
VOIE ORALE		
bumétanide	Burinex® : cp 1 et 5 mg	1 à 5 mg/j
furosémide	Lasilix Faible® : cp 20 mg Lasilix® : cp 40 mg ; sol.buv 10 mg/ml Lasilix Retard® : gél. 60 mg Lasilix Spécial® : cp 500 mg	20 à 60 mg/j (faible dose) 125 à 500 mg/j (forte dose)
pirétanide	Eurelix® : gél. LP 6 mg	6 mg/j
VOIE INJECTABLE		
bumétanide	Burinex® : amp. 2 mg	0,5 à 2 mg/j
furosémide	Furosémide Lavoisier® : amp. 20 mg Furosémide Renaudin® : amp. 20 mg Lasilix® : amp. 20 mg Lasilix Special® : amp. 250 mg	20 à 60 mg/j 1 à 1,5 g (forte dose IV)

Effets indésirables

- quelques rares cas d'hypersensibilités avec réactions cutanées ont été rapportés.
- hyponatrémie et hypovolémie accompagnées d'hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du traitement.
- hypokaliémies pouvant être particulièrement graves chez les insuffisants cardiaques et pouvant, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes surtout lorsqu'il y a une association avec des

antiarythmiques du groupe de la quinidine.

- une hyperuricémie et une hyperglycémie peuvent être observées.

Contre-indications

- encéphalopathie hépatique.
- hypersensibilité aux sulfamides.
- obstacles sur les voies urinaires excrétrices en cas d'oligurie.
- hypovolémie ou déshydratation.
- grossesse (relative) et allaitement.

Interactions médicamenteuses

- lithium : augmentation de la lithémie.
- médicaments pourvoyeurs de torsades de pointe.
- AINS et salicylés à forte dose : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS).
- hypokaliémiantes (laxatifs stimulants, corticoïdes).
- aminosides : augmentation des risques néphro et ototoxiques des aminosides.
- IEC : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë.

Surveillance

- clinique : poids ; diurèse ; pression artérielle couché et debout ; fréquence cardiaque.
- biologique : ionogramme (kaliémie) ; urée ; créatinine ; uricémie ; glycémie ; profil lipidique.

2.1.2. Diurétiques thiazidiques et apparentés

Mode d'action

Ils agissent par :

- augmentation de la natriurèse, limitée, non dose-dépendante, par inhibition de la réabsorption du sodium filtré au niveau du segment cortical de dilution,
- augmentation de l'élimination du potassium et des ions H⁺ et par diminution de la calciurie.

Présentation et posologie

DCI	Spécialités	Posologie
Ciclétanine	Tenstaten® : gél. 50 mg	50 à 100 mg/j
Hydrochlorothiazide	Esidrex® : cp 25 mg	12,5 à 25 mg/j
Indapamide	Fludex® : cp 2,5 mg ; cp LP 1,25 mg	1,25 à 2,5 mg/j
Xipamide	Lumitens® : cp 20 mg	40 à 80 mg/j

Effets indésirables

- hyponatrémie, hypovolémie.
- hypokaliémie.
- hyperuricémie, hyperglycémie.
- hypersensibilité (réactions cutanées).
- augmentation des lipides plasmatiques.

Contre-indications

- insuffisance rénale sévère.
- encéphalopathie hépatique et insuffisance hépatique sévère.
- hypokaliémie.
- allergie aux sulfamides.
- grossesse et allaitement.

Interactions médicamenteuses

- lithium : augmentation de la lithémie.
- médicaments pourvoyeurs de torsades de pointe.
- AINS et salicylés à forte dose : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices dues aux AINS)
- hypokaliémiants (laxatifs stimulants, corticoïdes).
- IEC : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë.

Surveillance

- clinique : poids ; diurèse ; pression artérielle couchée et debout ; fréquence cardiaque.
- biologique : ionogramme (kaliémie) ; urée ; créatinine ; uricémie ; glycémie ; profil lipidique.

2.1.3. Diurétiques épargneurs de potassium

Mode d'action

Ils agissent par :

- augmentation (faible) de la natriurèse par inhibition de la réabsorption du sodium filtré au niveau du tube distal et du segment cortical du tube collecteur.
- diminution de l'élimination du potassium et des ions H⁺.

Présentation et posologie

DCI	Spécialités	Posologie
VOIE ORALE		
spironolactone	Aldactone® : cp 25, 50 et 75 mg Flumach® : cp 50 et 75 mg Practon® Gé : cp 50 mg Spiroctan® : gél. 50 et 75 mg Spironone® Gé : cp 75 mg	25 à 100 mg/j
Amiloride	Modamide® : cp 5 mg	5 à 10 mg/j
VOIE INJECTABLE		
Canrénone	Soludactone® : fl. 100 et 200 mg	400 à 800 mg/j

Effets indésirables

- hyperkaliémie (favorisée par : diabète, traitement AINS ou IEC).
- acidose métabolique.
- troubles endocriniens : impuissance et gynécomastie (homme) ; troubles des règles.

Contre-indications

- insuffisance rénale sévère ou aiguë.
- hyperkaliémie.
- stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- hypersensibilité aux produits.
- autres diurétiques hyperkaliémiants, sels de potassium.
- grossesse et allaitement (relatives).

Interactions médicamenteuses

- médicaments hyperkaliémiants : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les IEC, les ARA II, les AINS, les

héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

- lithium : augmentation de la lithémie.

Surveillance

- clinique : poids ; diurèse ; pression artérielle couchée et debout ; fréquence cardiaque.
- biologique : ionogramme (kaliémie) ; urée ; créatinine ; uricémie ; glycémie ; profil lipidique. (manuel de thérapeutique)

2.1.4. Diurétiques : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, la prise au long cours de diurétiques de l'anse ou de thiazidiques augmente le risque de décès par troubles du rythme.

● C'est ce qui ressort de l'étude de Cooper [19] qui a analysé rétrospectivement les 6797 patients des études SOLVD (fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35%) : les patients traités par diurétiques à l'état basal étaient plus exposés à un risque de décès d'origine rythmique que ceux qui n'en recevaient pas (3,1 vs 1,7 décès par troubles du rythme pour 100 années/patients ; $p = 0,0001$). En analyse univariée, la prise de diurétiques vs absence de diurétiques augmente significativement le risque relatif de survenue d'un décès d'origine rythmique ($p = 0,0001$). En analyse multivariée, après correction pour les facteurs confondants liés à la gravité de l'insuffisance cardiaque et à la comorbidité, l'augmentation du risque relatif de décès par mort subite reste significative ($p = 0,009$) sous diurétiques. En fait, seuls les diurétiques hypokaliémians s'accompagnent d'un tel risque (RR 1,33 ; $p=0,02$), probablement par le biais de perturbations électrolytiques.

En contraste, les diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés à un diurétique hypokaliémiant, ne s'accompagnent pas d'un risque relatif accru de

décès par troubles du rythme ($p = 0,6$).

● C'est ce que montre également l'étude rétrospective de Neuberger [20] menée sur les 1153 patients (classe NYHA IIIb-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 30\%$) de l'étude PRAISE I traités pour la plupart par furosémide 10-480 mg/j : les fortes posologies de diurétiques ont été un marqueur indépendant de mort subite ($p = 0,023$) et de décès de toutes étiologies ($p = 0,012$).

L'adjonction d'un antagoniste de l'aldostérone au traitement de l'insuffisance cardiaque sévère diminue la mortalité.

● C'est ce qu'a montré l'étude RALES [21] menée sur 1663 patients en insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$). Dans cette étude, la spironolactone 25-50 mg/j (dose moyenne : 26 mg/j) prescrite vs placebo en sus du traitement standard (IEC, furosémide, voire digitaliques) avec un suivi moyen de 24 mois, a significativement diminué de 30 % le risque relatif de mortalité totale (35 % vs 46 % ; $p < 0,001$). Cette diminution de mortalité a été attribuée à une réduction de 36 % du risque relatif de décès par insuffisance cardiaque progressive (15,4 % vs 22,5 % ; $p < 0,001$) et de 29 % de celui de décès par mort subite d'origine cardiaque (10 % vs 13 % ; $p = 0,02$). Ainsi, l'adjonction de spironolactone au traitement de 1000 patients en insuffisance cardiaque sévère permettrait en 2 ans d'éviter 77 décès et 290 hospitalisations non suivies de décès.

● C'est ce qu'a montré l'étude EPHEsus [22] menée sur 6642 patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$) et des signes d'insuffisance cardiaque, inclus 3 à 14 jours après un infarctus myocardique aigu ; avec un suivi de 16 mois, l'adjonction d'éplérénone (en moyenne : 43 mg/j) vs placebo a diminué de 15 % la mortalité totale ($p = 0,008$) et de 17 % la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,005$).

2.2. TONICARDIAQUES

Par son effet inotrope positif, le traitement tonicardiaque a pour but de réduire le volume télésystolique, d'augmenter le volume d'éjection systolique et, indirectement, de diminuer le volume télédiastolique ventriculaire gauche, donc les signes congestifs.

2.2.1. Les digitaliques

Mode d'action

- *inotropisme positif* : par inhibition de la pompe Na^+/K^+ des cardiomyocytes, les digitaliques sont à l'origine d'une stimulation des échanges $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ qui a pour conséquence d'augmenter la concentration calcique intra-cellulaire. Il en résulte une augmentation de la contractilité et du débit cardiaque.
- *effet chronotrope négatif* : en déprimant le nœud sinusal, les digitaliques ont une action bradycardisante.
- *ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire* : cela permet une diminution de la fréquence cardiaque en cas de trouble rythmique supra-ventriculaire [18].

Présentation et posologie

D.C.I	Spécialité	Posologie
VOIE ORALE		
Digoxine	Hémigoxine Nativelle® cp 0,125	1 cp/j
	Digoxine Nativelle® cp 0,25 mg	1 cp/j en 1 ou 2 prises
	Digoxine Nativelle® pédiatrique sol. 50 µg/ml	7-15 µg/kg/j en 3 prises
VOIE INJECTABLE		
Digoxine	Digoxine Nativelle® amp. 500 µg	½ à 1 amp./j
	Digoxine Nativelle® pédiatrique amp. 50 µg	5-15 µg/kg/j en 3 injections

Effets indésirables

- hyperexcitabilité ventriculaire.
- troubles digestifs : nausées ; vomissements ; diarrhée ; anorexie.
- dyschromatopsie ; céphalées ; confusion ; vertige ; convulsions ; troubles psychiatriques.
- signe évocateur de surdosage : coloration en jaune de la vision.

Contre-indications

- bloc auriculo-ventriculaire des 2^{ème} et 3^{ème} degrés non appareillés.
- hyperexcitabilité ventriculaire ; tachycardie et fibrillation ventriculaire.

- tachycardies sinusales.
- syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie restrictive.
- sels de calcium par voie IV et sultopride (risque de troubles du rythme graves).
- allergie ; grossesse et allaitement (envisagé seulement si nécessaire).

Interactions médicamenteuses

- les médicaments hypokaliémiants (diurétiques, laxatifs, corticoïdes) : augmentation de la toxicité des digitaliques.
- bêtabloquants et inhibiteurs calciques « bradycardisants » : bradycardie sévère.
- réduction des doses en cas de traitement par quinidines et amiodarone car risque de troubles de l'automatisme et de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.(manuel thérapeutique)

Digitaliques : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque

Ce qui est acquis

La digoxine ne modifie pas la mortalité globale mais réduit significativement le risque combiné d'hospitalisations et de décès par aggravation de l'insuffisance cardiaque.

C'est ce qu'a montré l'étude DIG [23] menée sur 6800 patients en insuffisance cardiaque chronique. Dans cette étude, la digoxine 0,125-0,50 mg/j administrée vs placebo en sus d'un traitement par IEC et diurétiques, avec un suivi de 4 ans, n'a pas modifié la mortalité globale (34,8 % vs 35,1 % ; $p = 0,80$) mais a diminué significativement de 25 % ($p < 0,001$) le risque relatif de survenue combinée de décès et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Question non résolue : une digoxinémie basse (0,5-0,9 ng/ml) est-elle bénéfique chez les patients en insuffisance cardiaque ?

Dans l'étude d'Adams, le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque était significativement moindre pour une digoxinémie peu élevée.

Dans cette analyse de régression multiple [24] effectuée à partir des données de deux essais randomisés, **PROVED** et **RADIANCE**, il n'a pas été possible d'objectiver de corrélation entre la digoxinémie considérée comme une variable continue et l'un quelconque des critères cliniques de ces études. L'analyse multivariée a montré que le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque était significativement moindre pour toutes les tranches de digoxinémie chez les patients traités vs non traités par la digoxine ; plus précisément, le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque au cours du suivi était significativement moindre ($p = 0,018$) chez les patients qui avaient une digoxinémie peu élevée (0,5-0,9 ng/ml) vs ceux qui étaient sous placebo.

Dans l'analyse de Rathore, l'élévation de la digoxinémie était corrélée à celle de la mortalité.

Dans cette analyse rétrospective [25] des données de 3782 patients de sexe masculin inclus dans l'étude **DIG** avec une fraction d'éjection ventriculaire $\leq 45\%$, le pronostic a été corrélé à 3 catégories de taux de digoxinémie (0,5-0,8 ng/ml ; 0,9-1,1 ng/ml ; $\geq 1,2$ ng/ml) vs placebo. Globalement, avec un suivi de 37 mois, l'élévation de la digoxinémie était corrélée à celle de la mortalité (29,9 % si 0,5-0,8 ng/ml ; 38,8 % si 0,9-1,1 ng/ml ; 48,0 % si $\geq 1,2$ ng/ml [$p = 0,006$]). Plus précisément, les taux de digoxinémie $\geq 1,2$ ng/ml vs placebo s'associaient à une augmentation de 11,8 % (5,7 %-18,0 %) du nombre absolu de décès. En contraste, les taux de 0,5-0,8 ng/ml vs placebo s'associaient à une diminution de 6,3 % (2,1 %-10,5 %) de la mortalité. Des taux de digoxinémie compris entre 0,9 et 1,1 ng/ml ne se sont pas accompagnés d'une diminution de la mortalité (dans ce groupe elle a augmenté de 2,6 %).

2.2.2. La dobutamine

Mode d'action

- effet bêta-1 stimulant myocardique, inotrope positif dose-dépendant : augmentation du débit cardiaque ; baisse des pressions de remplissage et des résistances artérielles périphériques et pulmonaires.
- effet modéré sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, et la consommation d'O₂ par le myocarde.

Présentation et posologie

Dobutrex® : fl. 250 ml → 2,5 à 15 µg/kg/mn à la seringue électrique après dissolution de 250 mg dans 250 ml de glucose à 5 % (= 1000 µg/ml).

Effets indésirables

- augmentation de la fréquence cardiaque.
- troubles du rythme ventriculaire.
- phlébite et douleur au point d'injection en cas d'extravasation.

Contre-indications

- obstacle mécanique au remplissage ou à l'éjection du VG.
- allergie.
- prudence en cas de grossesse et d'allaitement.

Dobutamine : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque

Il n'est pas démontré que la dobutamine administrée au long cours, en perfusion IV hebdomadaire, améliore le pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique.

C'est ce que suggère l'étude DICE [26] menée sur 38 patients en insuffisance cardiaque chronique sévère (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 30 % [en moyenne : 22 +/- 1]) stabilisée depuis au moins 48

heures par un traitement oral maximal. Dans cette étude, avec un suivi de 6 mois, l'administration de dobutamine en perfusion IV discontinue et ambulatoire de 2,5-5 µg/kg/min, 48 heures par semaine, au moyen d'une pompe portable vs traitement standard optimal, a eu tendance à diminuer le nombre des hospitalisations itératives pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, sans cependant améliorer l'état fonctionnel ni diminuer significativement la mortalité.

2.2.3. Les nouveaux inotropes

On avait fondé beaucoup d'espoir sur de nouveaux inotropes dont on pensait qu'ils seraient plus puissants et mieux tolérés que les digitaliques. On distingue les sympathomimétiques et les inhibiteurs de la phosphodiesterase.

- *les sympathomimétiques* activent la synthèse de l'AMP-cyclique par stimulation des récepteurs béta-1 myocardiques (préaltérol, L-dopa, xamotérol, ibopamine) ou béta-2 vasculaires qui sont également responsables d'une vasodilatation artérielle (salbutamol, terbutaline, pirbutérol).

L'étude PRIME II [27] a montré que la prescription au long cours d'ibopamine a un effet défavorable sur le pronostic. Cette étude a été menée sur 1906 patients en insuffisance cardiaque sévère (classe NHYA III (60 %), III/IV (32 %), IV (8 %) ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 % (en moyenne : 26 +/- 8,5 %)). Dans cette étude, avec un suivi d'environ un an, l'adjonction au traitement conventionnel optimum d'ibopamine *per os* 300 mg/j vs placebo a augmenté significativement de 26 % le risque relatif de décès (RR 1,26 ; p = 0,017)

- *Les inhibiteurs de la phosphodiesterase* prolongent l'action de l'AMP-cyclique en inhibant la phosphodiesterase, enzyme responsable de sa dégradation (amrinone, énoxinome, milrinone, pimobendan, vesnarinone), et ils sont à la fois inotropes et vasodilatateurs.

Ce qui est acquis

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase améliorent à court terme les symptômes et les signes de l'insuffisance cardiaque.

C'est ainsi que dans la Western Enoximone Study [28] menée sur 164 patients en insuffisance cardiaque légère à moyenne (classe NYHA II et III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 45 %), l'énoximone 150 mg/j, prescrite en sus du traitement conventionnel vs placebo, avec un suivi de 12 semaines, a amélioré les symptômes et les signes d'insuffisance cardiaque et augmenté significativement ($p = 0,012$) la durée de l'effort à la 4^{ème} semaine (l'effet n'était plus significatif après la 12^{ème} semaine).

La prescription au long cours des inhibiteurs de la phosphodiesterase n'est pas recommandé parce que leur efficacité s'atténue avec le temps en raison de la désensibilisation des récepteurs bêta-adrénergiques et parce qu'ils risquent d'être délétères en raison de leurs effets secondaires (chute tensionnelle, troubles digestifs, thrombopénie et surtout effet arythmogène) responsables d'une mortalité particulièrement nette chez les patients en insuffisance cardiaque évoluée.

C'est ainsi que dans l'étude PROMISE étude [29], menée sur 1088 patients en insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA IV), la milrinone *per os* 40 mg/j vs placebo, avec un suivi de 6 mois, a augmenté significativement de 53 % ($p = 0,006$) le nombre de décès.

Dans l'étude PICO [30], menée sur 317 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 45 % [en moyenne : 27 %]), l'adjonction au traitement conventionnel de pimobendan vs placebo, avec un suivi d'au moins 6 mois, a amélioré significativement la durée d'effort de 6 % ($p = 0,03$) sans modifier significativement la consommation maximale d'oxygène à l'acmé du test et a multiplié par 1,8 (0,9-3,5) le risque de décès.

Dans l'étude VEST [31], menée sur 3833 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 30 %) malgré un traitement optimal, la vesnarinone 60 ou 30 mg/j prescrite vs placebo en sus de la thérapeutique conventionnelle, avec un suivi moyen de 286 jours, s'est

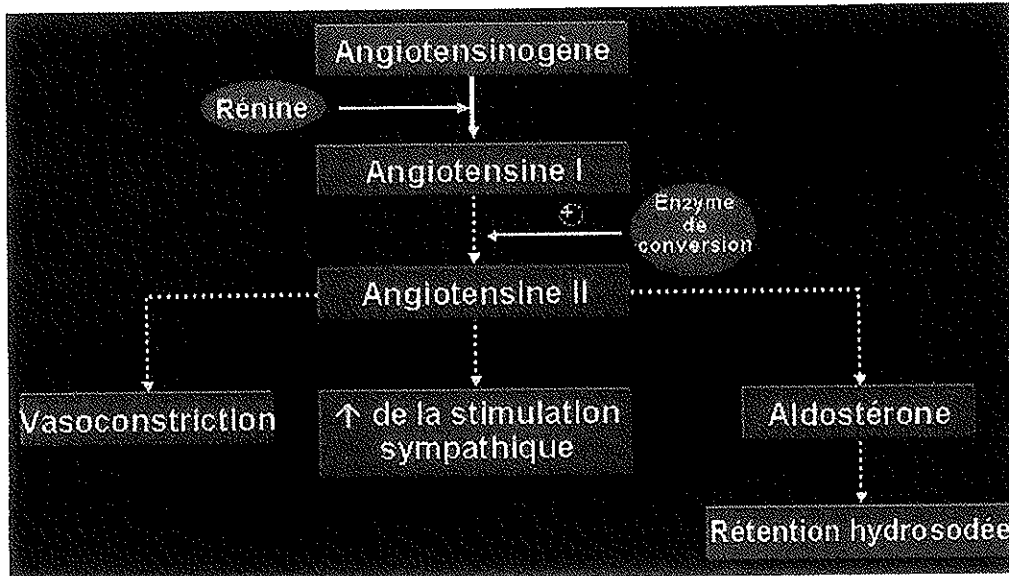
accompagnée, à la posologie de 60 mg/ j, d'un taux plus élevé de décès (22,9 % vs 18,9 % ; $p = 0,02$) notamment par mort subite présumée résulter d'un trouble du rythme. Mais elle a amélioré la qualité de vie à la 8^{ème} ($p < 0,001$) et à la 16^{ème} ($p = 0,003$) semaine après la randomisation. A la posologie de 30 mg/j, la vesnarinone a eu tendance à avoir le même effet qu'à celle de 60 mg/j, mais sans différence significative par rapport au placebo.

Malgré des résultats décevants, les études cliniques sur les nouveaux inotropes se poursuivent dans plusieurs directions [32], notamment : l'utilisation de posologies moindres, l'association aux bêtabloquants et le développement de nouvelles molécules telles le lévosimendan qui accroît la sensibilité au calcium des myofilaments cardiaques sans augmenter la concentration calcique intracellulaire et qui a un effet vasodilatateur.

2.3. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)

2.3.1. Rappel sur le système Rénine-Angiotensine-Aldosterone

C'est un système essentiel, autorégulé, intervenant dans le contrôle de la pression artérielle et de l'équilibre ionique. La sécrétion de rénine s'effectue au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire rénal et elle est stimulée par toute baisse de pression dans l'artère rénale afférente du glomérule. La rénine transforme alors l'angiotensinogène (sécrétée au niveau du foie) en angiotensine 1. L'angiotensine 1 est transformée par l'enzyme de conversion en angiotensine 2 qui possède des propriétés vasoconstrictrices. L'angiotensine 2 entraîne, d'autre part, la sécrétion d'aldostérone qui, en agissant sur le tubule, augmente la réabsorption de sodium et augmente l'excrétion de potassium.



De plus, l'enzyme de conversion inactive les bradykinines qui ont des propriétés vasodilatatrices.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone a donc comme effet :

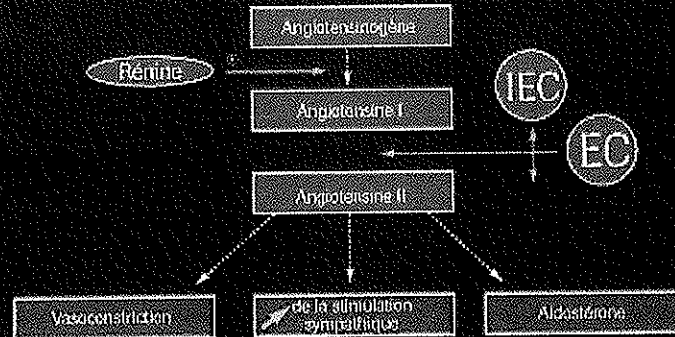
- de provoquer une rétention sodée et une fuite potassique,
- de sécréter des substances vasoconstrictrices,
- d'inhiber les systèmes vasodilatateurs [18]

2.3.2. Mode d'action

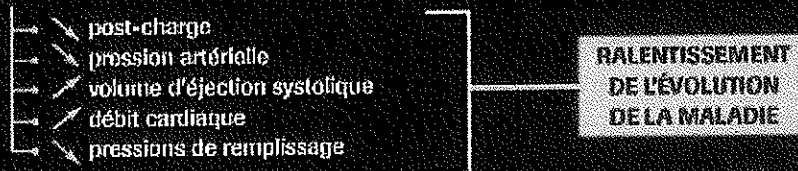
En inhibant l'enzyme de conversion, les IEC diminuent la sécrétion d'angiotensine 2 ainsi que la sécrétion d'aldostérone. De plus ils provoquent une accumulation des bradykinines. Ils luttent donc contre les effets vasoconstricteurs et de rétention sodée du système et ils favorisent la vasodilatation liée aux bradykinines. Les IEC ont donc des propriétés hypotensives. De plus, en diminuant la résistance vasculaire périphérique, les IEC entraînent une baisse de la post-charge ventriculaire gauche qui conduit à une amélioration du débit cardiaque. Les IEC possèdent enfin des actions sur la paroi ventriculaire gauche (aide au remodelage) ainsi que sur la paroi vasculaire [18]

Réponse à l'activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone dans l'I.C. : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ⁽³⁾

⇒ Mode d'action



⇒ Conséquences hémodynamiques



2.3.3. Présentation et posologie

Bien que les différents produits d'une même classe thérapeutique aient plusieurs points communs, ils peuvent différer significativement en clinique. Actuellement, selon Furberg et Pitt [33], seuls 5 IEC (captopril, énalapril, lisinopril, ramipril et trandolapril) ont significativement amélioré la survie et réduit la morbidité des patients présentant une insuffisance cardiaque.

D.C.I	Spécialité	Posologie
captopril	Captolane® : cp 25 et 50 mg	50-100 mg/j en 2 ou 3 prises
	Lopril® : cp 25 et 50 mg	
cilazapril	Justor® : cp 0,5 ; 1 et 2,5 mg	1 à 2,5 mg/j
énalapril	Rénitec® : cp 5 et 20 mg	10 à 20 mg/j
fosinopril	Fozitec® : cp 10 et 20 mg	10 à 20 mg/j
lisinopril	Prinivil® : cp 5 et 20 mg	5 à 20 mg/j
	Zestril® : cp 5 et 20 mg	
perindopril	Coversyl® : cp 2 et 4 mg	2 à 4 mg/j
quinapril	Acuitel® : cp 5 et 20 mg	5 à 40 mg/j
	Korec® : cp 5 et 20 mg	
Ramipril	Triatec® : cp 2,5 ; 5 et 10 mg	1,25 à 10 mg/j
	Triatec Faible® : cp 1,25mg	
trandolapril	Gopten® : cp 0,5 et 2 mg	0,5 à 2 mg/j
	Odrik® : cp 0,5 et 2 mg	

2.3.4. Effets indésirables

- allergie : rash, œdème de Quincke.
- toux (accumulation de bradykinine).
- hypotension artérielle (dans l'insuffisance cardiaque congestive, avec effet première dose).

- agueusie, protéinurie, cytopénie (leucopénie, thrombopénie), surtout avec le captopril.

2.3.5. Contre-indications

- allergie.
- grossesse et allaitement.
- sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose unilatérale sur rein unique.
- hyperkaliémie.
- association aux diurétiques hyperkaliémiants, aux sels de potassium et au lithium.

2.3.6. Interactions médicamenteuses

- agents hyperkaliémiants (diurétiques anti-aldostérone).
- diurétiques : chute de la pression artérielle et insuffisance rénale fonctionnelle par baisse du débit rénal.
- AINS : baisse du débit rénal par activité anti-prostaglandine.
- lithium : risque d'accumulation.

2.3.7. Les IEC : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque

Ce qui est acquis

Les IEC améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque congestive à tous les stades de son évolution.

- Insuffisance cardiaque sévère

Dans l'étude CONSENSUS [34], menée sur 253 patients en insuffisance cardiaque chronique sévère (classe NYHA IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30 %), l'adjonction au traitement conventionnel (digoxine et diurétiques) d'énalapril 2,5-40 mg/j vs placebo a amélioré significativement les symptômes et diminué à 6 et 12 mois le risque de décès de respectivement 40 % ($p = 0,002$) et 31 % ($p = 0,001$). Le suivi à 10 ans des patients de cette étude [35] montre que l'effet bénéfique obtenu sous énalapril pendant les 6 premiers mois se maintient pendant au moins 4 ans, soit encore 3,5 ans après la fin de l'essai.

● Insuffisance cardiaque légère à moyenne

Dans l'étude SOLVD [36], menée sur 2569 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), l'adjonction au traitement conventionnel (digoxine et diurétiques) d'énalapril 2,5-20 mg/j vs placebo, avec un suivi de 41,4 mois, a diminué significativement de 16 % ($p = 0,0036$) le nombre des décès (notamment par insuffisance cardiaque progressive) et de 26 % ($p = 0,0001$) le risque combiné de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Dans l'étude VheFT II [37], menée sur 804 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %) l'adjonction au traitement conventionnel (digoxine et diurétiques) d'énalapril 20 mg/j vs placebo s'est montrée plus efficace que l'association hydralazine 300 mg/j – dinitrate d'isosorbide 160 mg/j ; en effet, avec un suivi de 2,5 ans, l'énalapril a diminué significativement de 28 % ($p = 0,016$) la mortalité, surtout par mort subite.

● Dysfonction ventriculaire gauche isolée

Dans l'étude SAVE [38] menée sur 2231 patients qui avaient fait un infarctus du myocarde aigu et présentaient une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %), en l'absence de manifestation clinique d'insuffisance cardiaque congestive, le captopril 12,5-150 mg/j initié à une posologie croissante vs placebo, en sus du traitement conventionnel en moyenne 11 jours après l'infarctus, avec un suivi de 42 mois, a significativement diminué de 19 % ($p = 0,019$) la mortalité totale, de 21 % ($p = 0,014$) la mortalité d'origine

cardiovasculaire et de 25 % ($p = 0,015$) le risque de récurrence d'infarctus mortels ou non mortels.

La prescription d'IEC reste encore limitée à moins de 2/3 des patients

- En effet, selon les résultats de l'enquête européenne Euro-Heart Failure [39] menée sur 11304 patients en insuffisance cardiaque évalués pendant 6 semaines dans 115 hôpitaux de 24 pays, il apparaît que seuls 61,8 % des patients étaient traités par un IEC.

Les IEC sont moins efficaces chez les sujets de race noire

C'est ce qui ressort de l'analyse rétrospective des études SOLVD réalisée par Exner [40]. Dans cette étude menée sur 1196 patients de race blanche appariés à 800 patients de race noire qui avaient tous une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %, avec un suivi de 34 mois, l'énalapril 2,5-20 mg/j vs placebo a réduit de 44 % ($p < 0,001$) le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les sujets de race blanche mais n'a pas diminué significativement chez les sujets de race noire ($p = 0,74$). Il faut noter qu'à un an, l'énalapril avait réduit significativement la PAS d'en moyenne 5,0 +/- 17,1 mmHg et la PAD de 3,6 +/- 10,6 mmHg uniquement dans la population des patients de race blanche.

Question non résolue

Quelle est la dose optimale d'IEC ?

Le rapport dose/efficacité a été abordé par 2 études qui avaient pour but de déterminer si de faibles doses d'IEC étaient aussi efficaces que de fortes doses pour réduire la morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque.

- L'étude Network [41] menée à partir d'un réseau de médecins généralistes et hospitaliers sur 1532 patients âgés en moyenne de 70 ans, en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-IV), a comparé entre elles différentes posologies d'énalapril (5, 10 et 20 mg/j) administrées en sus du

traitement conventionnel. L'étude n'est pas parvenue à démontrer une relation entre la posologie et la réponse au traitement. En effet, avec un suivi de 6 mois, les faibles posologies (5 mg/j) ont été aussi efficaces que les posologies moyennes (10 mg/j) ou fortes (20 mg/j) pour réduire le risque relatif de survenue d'un premier événement, à savoir décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ou aggravation de l'insuffisance cardiaque.

- En contraste, l'étude ATLAS [42] a montré que de fortes doses de lisinopril (en moyenne : 33,5 mg/j) diminuaient davantage le risque d'événement clinique majeur que de faibles doses (en moyenne : 4,5 mg/j). Dans cette étude menée sur 3614 patients en insuffisance cardiaque chronique moyenne à sévère (classe NYHA II-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30 %), le lisinopril à fortes doses, 32,5 à 35 mg/j vs faibles doses 2,5 à 5,0 mg/j, prescrit en sus du traitement conventionnel (diurétique associé ou non à un digitalique), avec un suivi de 46 mois, n'a pas modifié de façon significative le risque de décès. Il a eu seulement tendance à le diminuer de 8 % ($p = 0,128$) mais a réduit significativement de 24 % le nombre des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ($p = 0,002$), de 16 % le taux des hospitalisations pour causes cardiovasculaires ($p = 0,05$) et de 12 % le risque combiné de décès et d'hospitalisations de toute étiologie ($p = 0,002$). Ainsi, dans cette étude, des doses élevées de lisinopril ont eu un effet significativement plus marqué sur la morbi-mortalité tout en restant bien tolérées.

2.4. LES ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II (ARAII)

Si le traitement de l'insuffisance cardiaque par les IEC est largement répandu, il n'assure pas constamment un blocage satisfaisant du système rénine-angiotensine-aldostérone et n'est pas toujours bien toléré. Il est donc légitime d'évaluer la place que peuvent y avoir les ARA II, notamment en cas de contre-indication ou d'intolérance aux IEC. Il faut toutefois préciser qu'à ce jour, seul le candésartan a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour l'indication insuffisance cardiaque (juillet 2005) en cas d'intolérance aux IEC ou en cas d'insuffisance cardiaque non stabilisée avec un traitement considéré comme

optimal.

2.4.1. Mode d'action

Ils agissent par :

- baisse de la pression artérielle par inhibition des récepteurs AT 1 de l'angiotensine II quand le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé : hypertension artérielle à rénine haute ; insuffisance cardiaque,
- inhibition de la sécrétion surrénalienne d'aldostérone (baisse de la rétention hydrosodée),
- vasodilatation artérielle (inhibition de la vasoconstriction due à l'angiotensine II).

2.4.2. Présentation

DCI	Spécialités
Candésartan	Atacand® : cp 4 et 8 mg Kenzen® : cp 4 et 8 mg
Eprosartan	Tévéten® : cp 4 et 8 mg
Irbésartan	Aprovel® : cp 75 ; 150 et 300 mg
Losartan	Cozaar® : cp 50 mg
Telmisartan	Micardis® : cp 4 et 8 mg Pritor® : cp 4 et 8 mg
Valsartan	Nisis® : cp 40 et 80 mg Tareg® : cp 40 et 80 mg

2.4.3. Effets indésirables

- céphalées, vertiges.
- hypotension orthostatique.
- rares cas d'hypersensibilités.
- hyperkaliémie.

2.4.4. Contre-indications

- hypersensibilité.
- insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse et allaitement.
- sténose bilatérale rénale ou sténose unilatérale sur rein unique.
- diurétiques hyperaliémiants, potassium et lithium.

2.4.5. Interactions médicamenteuses

Certains médicaments, ou classes thérapeutiques, sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les AINS, les héparines de bas poids moléculaire ou non fractionnées, la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime.

2.4.6. Les ARA II : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque

Ce qui est acquis

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, le candésartan et le losartan ne se sont pas montrés supérieurs aux IEC en terme de réduction de la mortalité ou du nombre des hospitalisations.

● Dans l'étude pilote RESOLVD [43] menée sur 768 patients âgés en moyenne de 63 ans, en insuffisance cardiaque chronique (essentiellement classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %) avec un suivi de 43 semaines, il n'a pas été noté de différence significative entre le candésartan 4-16 mg/j et l'énalapril 20 mg/j quant à la mortalité (6,1 % vs 3,7 % sous énalapril ; $p = 0,15$) et quant au taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive (13,1 % vs 6,4 % sous énalapril ; $p = 0,09$).

● Dans l'étude ELITE-II [44] menée sur 3152 patients âgés en moyenne de 71,5 ans, en insuffisance cardiaque chronique symptomatique (pour la plupart, classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %), avec un suivi de 555 jours, le losartan 25-50 mg/j vs captopril 150 mg/j n'a pas modifié le risque relatif de décès de toutes causes (17,7 % vs 15,9 % ; $p = 0,16$) et celui de mort subite ou d'arrêt cardiaque réanimé avec succès (9,0 % vs 7,3 % ; $p = 0,08$).

● Dans la méta-analyse de Jong [45] portant sur 17 essais regroupant 12469 patients, les ARA II ne se sont pas montrés plus efficaces que les IEC sur la diminution de la mortalité ou des hospitalisations.

Il s'avère, aujourd'hui, qu'en cas d'intolérance aux IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II représentent, dans l'insuffisance cardiaque chronique, une alternative thérapeutique efficace qui réduit la morbi-mortalité cardiovasculaire.

● C'est ce que suggérait déjà l'analyse rétrospective des 366 patients de l'étude VAL-HeFT qui étaient dans cette situation. Dans cette analyse [46] de l'étude VAL-HeFT, avec un suivi de 23 mois, le valsartan 160 mg x 2/j vs placebo a diminué de 33,1 % la mortalité totale (17,3 % vs 27,1 % ; $p = 0,017$) et de 44,0 % le critère associant mortalité et morbidité (24,9 % vs 42,5 % ; $p < 0,001$). Cet effet favorable a été noté aussi bien sous (140 patients) que sans (226) traitement concomitant par bêtabloquants.

● C'est ce qu'a confirmé l'étude CHARM-Alternative. En effet, dans cette étude [47] menée sur 2028 patients âgés de 67 ans en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %) intolérants aux IEC (en raison d'une toux dans 72 % des cas), avec un suivi de 33,7 mois, le candésartan, à la dose initiale de 4 mg/j (81% des cas) ou 8 mg/j (19 % des cas) (dose cible : 32 mg/j) administré en une prise unique vs placebo en sus d'un traitement optimal, a diminué de 23 % le risque relatif de survenue du critère principal associant décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. Cet effet bénéfique, apparu dès le 3^{ème}-6^{ème} mois, s'est maintenu tout au long de l'étude et a également porté sur tous les composants du critère principal, à savoir la mortalité cardiovasculaire (21,6 % vs 24,8 %) et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive (20,4 % vs 28,2 %). Le taux d'arrêt des traitements de l'étude a été semblable dans les 2 groupes thérapeutiques (30 % vs 29%).

● C'est ce qu'a montré l'étude ARCH-J. Dans cette étude [48] menée sur 305 patients qui présentaient une insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %), avec un suivi de 6 mois, l'adjonction au traitement médical classique de candésartan 4 mg/j pendant 2 à 4 semaines puis 8 mg/j, en une prise, vs placebo, a réduit significativement de 66,7 % (7,4 % vs 22,2 % ; $p < 0,001$) le risque de survenue d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque traduite par la nécessité d'avoir recours à une hospitalisation ou à une augmentation de la thérapeutique et a diminué de 52,8 % (10,8 % vs 22,9 % ; $p < 0,01$) l'incidence des évènements cardiovasculaires.

Chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, l'adjonction d'un ARA II à un IEC permet de réduire significativement davantage la mortalité d'origine cardiovasculaire et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

● Cela a été montré dans l'étude VAL-HeFT [49] menée sur 5010 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe II-III-IV ; fraction d'éjection

ventriculaire gauche < 40 %) âgés de 62 ans, avec un suivi de 23 mois. L'adjonction de valsartan 160 mg x 2/j vs placebo au traitement conventionnel n'a pas modifié la mortalité totale (critère principal) mais a réduit significativement de 13,2 % ($p = 0,009$) l'autre critère principal de morbi-mortalité, essentiellement en raison d'une diminution de 27,5 % ($p = 0,001$) du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Il a également amélioré significativement la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($p = 0,001$), la classe NYHA ($p = 0,001$), les symptômes et signes d'insuffisance cardiaque ($p = 0,01$) et la qualité de vie appréciée sur le questionnaire du Minnesota ($p = 0,005$).

● Cela a été confirmé par l'étude CHARM-Added [50] menée sur 2548 patients âgés de 64 ans en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %, tous déjà traités par un IEC), avec un suivi de 41 mois. Le candésartan à la posologie initiale de 4 mg (86 % des cas) ou 8 mg/j (14 %) (dose cible : 32 mg/j), administré en une prise unique vs placebo en sus d'un traitement optimal, a diminué de 15 % le risque relatif de survenue du critère principal associant mortalité d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (37,9 % vs 42,3 % ; $p = 0,011$).

● Cela a également été démontré dans l'étude CHARM-global [51] menée sur 7601 patients âgés de 66 ans en insuffisance cardiaque chronique (classe II-III-IV) quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire, avec un suivi de 37,7 mois, l'adjonction de candésartan à la posologie initiale de 4 mg/j (80 % des cas) ou 8 mg/j (20 % des cas) (dose cible : 32 mg/j) vs placebo en sus du traitement optimal a eu tendance à diminuer la mortalité totale (23,0 % vs 25 % ; $p = 0,05$) et a diminué significativement la mortalité d'origine cardiovasculaire (18,2% vs 20,3 % ; $p = 0,012$) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive (19,9 % vs 24,2 % ; $p < 0,0001$) avec un nombre plus élevé d'arrêt de traitement en fin d'étude (23 % sous candésartan vs 19 % sous placebo ; $p = 0,0001$) en raison d'un taux significativement plus élevé d'hypotension artérielle, d'augmentation du taux de la créatininémie et d'hyperkaliémie.

Dans l'insuffisance cardiaque du sujet âgé, le losartan est mieux toléré que le captopril.

● C'est ce qu'a montré l'étude ELITE-I [52]. Dans cette étude de tolérance, avec un suivi de 48 semaines, le losartan 50 mg/j, prescrit vs captopril 150 mg/j en sus du traitement conventionnel, a été significativement mieux toléré. En effet, si le pourcentage de patients présentant une élévation persistante de la créatininémie a été le même (10,5 %) dans les deux groupes, le losartan a été à l'origine de moins de sorties d'étude pour effets secondaires que le captopril (12,2 % vs 20,8 % ; $p = 0,002$). C'est ce qu'a confirmé l'étude ELITE-II dans laquelle le losartan 50 mg/j vs captopril 150 mg/j a diminué significativement le nombre des patients qui ont interrompu l'étude en raison de la survenue d'effets secondaires (9,7 % vs 14,7 % ; $p < 0,001$) et notamment de toux (0,3 % vs 2,7 % ; $p < 0,001$).

Question non résolue

Les ARA II peuvent-ils être recommandés en première intention dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu compliqué d'une dysfonction ventriculaire gauche et/ou d'une insuffisance cardiaque ?

● Dans l'étude OPTIMAAL [53], le losartan s'est montré moins bénéfique que le captopril. Dans cette étude menée sur 5477 patients dans les 10 premiers jours d'un infarctus aigu jugé à haut risque en raison d'un âge > 50 ans associé à une insuffisance cardiaque congestive ou à une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 35 %), avec un suivi moyen de 2,7 ans, le captopril (augmenté progressivement jusqu'à 50 mg x 3/j) vs losartan (jusqu'à 50 mg/j) a tendance à diminuer la mortalité totale (16,4 % vs 18,2 % ; $p = 0,07$) et l'incidence des morts subites ou arrêts cardiaques récupérés (7,4 % vs 8,7 % ; $p = 0,072$). Le losartan a été mieux toléré et a été à l'origine d'une fréquence plus faible d'arrêts de traitement (17 % vs 23 % ; $p < 0,0001$).

● Dans l'étude VALIANT [54], le valsartan s'est montré aussi efficace que le captopril en prévention de la mortalité globale. Dans cette étude menée sur

14703 patients inclus dans les 10 jours après un infarctus du myocarde aigu compliqué de dysfonction systolique ventriculaire gauche et/ou d'une insuffisance cardiaque avec un suivi de 24,7 mois, le valsartan, administré en sus du traitement optimal à la posologie initiale de 20 mg/j augmentée progressivement pour atteindre si possible 160 mg x 2/j vs captopril à la posologie initiale de 6,25 mg/j augmentée progressivement si possible jusqu'à 50 mg x 3/j, a eu le même effet sur la mortalité globale (19,9 % vs 19,5 % ; $p = 0,98$). Les effets secondaires les plus fréquents étaient, sous valsartan, l'hypotension artérielle et la dysfonction rénale et, sous captopril, la toux, les éruptions cutanées et la dysgueusie.

2.5. LES INHIBITEURS CALCIQUES

2.5.1. Mode d'action

Ils agissent par inhibition de l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses de la paroi des artères et dans les cellules myocardiques. On en distingue 2 classes :

- les inhibiteurs calciques « bradycardisants » à tropisme cardiaque : ils sont inotropes négatifs, dromotropes négatifs, chronotrope négatifs (bradycardie modérée) et vasodilatateurs (ils ne seront pas traités dans ce travail),
- les dihydropyridines, à tropisme vasculaire : ils sont vasodilatateurs (avec tachycardie réflexe).

2.5.2. Présentation des dihydropyridines

D.C.I	Spécialités
amlodipine	Amlor® : gél. 5 et 10 mg
félodipine	Flodil LP® : cp 5 mg
isradipine	Icaz LP® : gél. 2,5 et 5 mg
lacidipine	Caldine® : cp 2 et 4 mg
lercanidipine	Lercan® : cp 10 mg et 20 mg Zanidip® : cp 10 mg et 20 mg
nicardipine	Loxen® : cp 20 mg Loxen LP® : gél. 50 mg
nifédipine	Adalate® : caps. 10 mg Adalate LP® : cp 20 mg Chronadalate LP® : cp 30 mg
nitrendipine	Baypress® : cp 10 et 20 mg Nidrel® : cp 10 et 20 mg

2.5.3. Effets indésirables des dihydropyridines

- céphalées, flush, vertiges.
- oedèmes des membres inférieurs.

2.5.4. Contre-indications

- hypersensibilité aux dihydropyridines.
- infarctus du myocarde aigu.
- insuffisance cardiaque décompensée.
- angor instable.

2.5.5. Interaction médicamenteuse

Avec le dantrolène (pefusion) : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont fréquemment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

2.5.6. Les inhibiteurs calciques : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque

Ce qui est acquis

Les dihydropyridines de deuxième génération peuvent être utilisées sans inconvénient dans l'insuffisance cardiaque chronique mais elles n'en améliorent pas le pronostic.

● Dans l'étude PRAISE I [55], menée sur 1153 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30 %), l'adjonction d'amlodipine 5-10 mg/j vs placebo au traitement conventionnel avec un suivi de 13,8 mois, a eu tendance à diminuer de 9 % le taux combiné de décès et d'un événement mortel et non mortel de façon inattendue. Chez les patients ayant une cardiopathie non ischémique, l'amlodipine a réduit significativement de 31 % ($p = 0,034$) le risque combiné d'événements mortels et non mortels et de 46 % ($p < 0,001$) celui de décès alors qu'elle n'a pas modifié ces paramètres chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.

Cette constatation a conduit au lancement de l'étude PRAISE II (American College of Cardiology, Anaheim, 2000) menée sur 1652 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30 %) d'origine non ischémique. Dans cette étude, l'adjonction au traitement

conventionnel d'amlodipine 5-10 mg/j vs placebo, avec un suivi de 48 mois, n'a pas modifié la mortalité totale (33,7 % vs 31,7 % ; $p = 0,32$) qui a cependant augmenté significativement dans le sous-groupe des patients dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était < 21 % (44,9 % vs 38,7 % ; $p = 0,05$). L'analyse combinée des résultats des essais PRAISE I et II montre que l'amlodipine a un effet neutre sur la mortalité de l'insuffisance cardiaque chronique (33,4 % sous amlodipine vs 34,0 % sous placebo ; $p = 0,81$).

● Dans l'étude VheFT III [56], menée sur 450 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %), l'adjonction de félodipine 5-10 mg/j vs placebo au traitement conventionnel, avec un suivi moyen de 18 mois, a réduit significativement la pression artérielle qui est restée plus basse pendant la majeure partie de l'étude, a augmenté significativement à 3 mois la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($p = 0,001$) et a réduit le taux plasmatique du facteur atrial natriurétique. Ces effets favorables n'ont pas persisté à plus long terme et, globalement, la félodipine n'a modifié ni la mortalité (13,8 % vs 12,8) ni le taux d'hospitalisations (43 % vs 42 %) ; cependant, elle a prévenu la dégradation de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie.

● Dans ce contexte, les résultats très attendus de l'étude MACH I [57] réalisée avec le mibéfradil, un nouvel inhibiteur calcique, ont été décevants. Dans cette étude menée sur 2590 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), le mibéfradil 50-100 mg/j (un bloqueur sélectif des canaux calciques de type T, puissant vasodilatateur périphérique et coronaire, bradycardisant mais dépourvu d'activité inotrope négative) prescrit versus placebo en sus du traitement conventionnel, avec un suivi de 3 ans, n'a modifié ni la mortalité totale qui était semblable dans les deux groupes de traitement ($p = 0,151$), ni la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,246$), ni la morbi-mortalité cardiovasculaire ($p = 0,783$). L'étude a été interrompue au bout de deux ans car l'association mibéfradil-antiarythmiques de classe I ou III a augmenté significativement le risque de décès, probablement par effet pro-arythmique (torsades de pointe).

2.6. LES BETABLOQUANTS

2.6.1. Mode d'action

Tous les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs, spécifiques et réversibles des récepteurs bêta-adrénergiques des catécholamines. Ces récepteurs sont de deux types : β_1 au niveau du muscle cardiaque et du rein, β_2 au niveau cardiaque et extra-cardiaque (bronches, vaisseaux, muscles utérin...). Le tableau suivant met en avant les résultats de la stimulation des récepteurs ainsi que ceux de leur blocage.

STIMULATION	BLOCAGE (effets des bêtabloquants)
Effet chronotrope positif (fréquence cardiaque)	Effet chronotrope négatif
Effet inotrope positif (force de contractilité)	Effet inotrope négatif
Vasodilatation	Vasoconstriction
Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Augmentation de sécrétion de rénine	Diminution de sécrétion de rénine

On distingue les bêtabloquants selon leurs caractéristiques pharmacologiques :

- cardiosélectivité : affinité préférentielle pour les récepteurs β_1 cardiaques, mais cette cardiosélectivité n'est jamais absolue,
- activité spécifique intrinsèque (ASI) : ils bloquent les récepteurs β en les activant partiellement (effet agoniste/antagoniste) ; ils stimulent donc au repos le tonus adrénergique, limitant la bradycardie de repos,
- effet stabilisateur de membrane,
- effet alpha-bloquant : effet vasodilatateur.

2.6.2. Présentation des bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque

DCI	Spécialités	posologies
Métoprolol	Selozok® LP : cp 23,75 ; 95 et 190 mg.	23,75 à 190 mg/j
Bisoprolol	Cardensiel® : cp 1,25 ; 2,5 ; 3,75 ; 5 ; 7,5 et 10 mg. Cardiocor® : cp 1,25 ; 2,5 ; 3,75 ; 5 ; 7,5 et 10 mg.	1,25 à 10 mg/j 1,25 à 10 mg/j
Carvédilol	Kredex® : cp 6,25 ; 12,5 et 25 mg.	3,125 mg 2 fois/j à 50 mg 2 fois/j

Le métoprolol se caractérise par 3 propriétés pharmacologiques : cardiosélectivité, effet antiarythmique et absence d'ASI.

Le bisoprolol se caractérise par une très forte cardiosélectivité et une absence d'ASI.

Le carvédilol se caractérise par une composante bêtabloquante et une composante alpha bloquante. Il ne possède pas d'ASI.

Les posologies des bêtabloquants doivent être adaptées à chaque patient.

2.6.3. Les effets indésirables

Ils sont déduits des effets systémiques :

- majeurs : essentiellement cardiaques (décompensation cardiaque gauche congestive, dysfonction sinusale, bloc auriculo-ventriculaire), vasculaires (aggravation d'un syndrome de

Raynaud pré-existant) mais aussi pulmonaires (asthme décompensé jusqu'à l'asthme aigu grave),

- mineurs : assez nombreux et variables selon les bêtabloquants, on retiendra essentiellement les effets centraux avec les bêtabloquants liposolubles (insomnie, cauchemars, asthénie, dépression), les troubles vasculaires des extrémités, la baisse de la libido avec impuissance, les réactions allergiques...

2.6.4. Contre-indications

- asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- bloc auriculo-ventriculaire.
- bradycardie sévère.
- maladie du noeud sinusal.
- pression artérielle systolique < 85 mmHg.
- choc cardiogénique.
- angor de Prinzmetal.
- phénomène de Raynaud.
- phéochromocytome non traité.

2.6.5. Interactions médicamenteuses

- floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions vasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- cimétidine : augmentation des concentrations du carvédilol pouvant être préjudiciables dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque par diminution de son métabolisme

hépatique par la cimétidine. Utiliser un autre antisécrétoire gastrique.

- paroxétine, fluoxétine, quinidine : risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment risque de bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine, la fluoxétine ou la quinidine.

2.6.6. Les Béta-bloquants : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque a longtemps été une contre-indication formelle à l'utilisation des béta-bloquants, notamment en raison de leur effet inotrope négatif. Cependant, on sait aujourd'hui que la dysfonction ventriculaire gauche stimule les systèmes neurohormonaux (dont le système sympathique), créant à la longue une situation délétère qui aggrave à son tour l'insuffisance cardiaque. Le paradoxe de leur prescription dans cette situation n'est donc qu'apparent et de nombreux essais cliniques ont désormais clairement démontré que les béta-bloquants associés aux IEC et aux diurétiques, avec ou sans digitaliques, améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique.

Ce qui est acquis

Les béta-bloquants améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique en réduisant significativement la morbi-mortalité.

C'est à Waagstein [58] que revient le mérite d'avoir utilisé pour la première fois le métoprolol, un béta-bloquant cardiosélectif, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Etudes MDC et CIBIS I

Deux grandes études randomisées, MDC et CIBIS I, vont marquer le début des années 1990 en confirmant l'effet bénéfique des béta-bloquants sur la morbidité

de l'insuffisance cardiaque chronique, mais aucune de ces deux études n'était parvenue à objectiver une diminution de la mortalité.

- Dans l'étude MDC [59] menée sur 383 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %), l'adjonction au traitement conventionnel de métoprolol (à une posologie progressivement croissante pour atteindre 100-150 mg/j en 1,5 mois) vs placebo, avec un suivi de 12 à 18 mois, n'a pas modifié la mortalité globale mais a eu tendance à réduire de 34 % ($p = 0,058$) le risque combiné de décès ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque telle qu'elle a nécessité une transplantation.

- Dans l'étude CIBIS I [60] menée sur 641 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %), l'adjonction au traitement conventionnel de bisoprolol 5 mg/j vs placebo, avec un suivi de 1,9 an, n'a pas réduit la mortalité mais a diminué l'incidence des hospitalisations pour poussée de décompensation cardiaque.

Etudes sous carvedilol

Des études ultérieures ont été menées avec le carvedilol, bêtabloquant de nouvelle génération doué de propriétés alphabloquantes (donc vasodilatatrices), anti-oxydantes et antiprolifératives. Elles ont été réalisées, d'une part, dans le cadre de l'US Carvedilol Heart Failure Study, étude globale qui regroupe celles effectuées dans trois catégories d'insuffisance cardiaque de gravité croissante, déterminées en fonction du résultat du test de marche de 6 minutes : insuffisance cardiaque légère (entre 426 et 550 m), insuffisance cardiaque modérée (entre 150 et 425 m ; études (MOCHA et PRECISE) et insuffisance cardiaque sévère (< 150 m). D'autre part, une autre fut l'étude australienne et néozélandaise ANZ-HeFT. Dans ces études, l'insuffisance cardiaque était secondaire à une cardiopathie ischémique ou non ischémique qui évoluait depuis au moins 3 mois et qui bénéficiait d'un traitement conventionnel associant diurétiques, IEC et, si nécessaire, digoxine.

ETUDE GLOBALE

- Dans l'US Carvedilol Heart Failure Study [61] menée sur 1094 patients en insuffisance cardiaque chronique (NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire

gauche < 35 %), le carvedilol administré progressivement en sus du traitement conventionnel pour parvenir à une posologie de 50-100 mg/j vs placebo, avec un suivi de 6,5 mois, a diminué significativement de 65 % ($p < 0,001$) la mortalité, a réduit de 27 % ($p = 0,036$) le risque d'hospitalisation pour affections cardiovasculaires et de 38 % ($p < 0,001$) le risque combiné de décès ou d'hospitalisation.

INSUFFISANCE CARDIAQUE LEGERE

● Dans l'étude insuffisance cardiaque légère [62] menée sur 366 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), l'adjonction au traitement conventionnel de carvedilol 50-100 mg/j vs placebo, avec un suivi de 12 mois, a diminué significativement de 48 % ($p = 0,008$) le risque relatif de progression de l'insuffisance cardiaque survenue dans 11 % des cas vs 21 % sous placebo. Il a également diminué significativement le risque relatif de mortalité globale (0,9 % vs 4,0 % ; $p = 0,048$) et amélioré la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le score d'insuffisance cardiaque et la classe fonctionnelle NYHA.

INSUFFISANCE CARDIAQUE LEGERE A MOYENNE

● Dans l'étude MOCHA [63] menée sur 345 sujets en insuffisance cardiaque chronique, légère à moyenne (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), le carvedilol utilisé à 3 posologies différentes, à savoir 12,5 mg/j 25 mg/j ou 50 mg/j vs placebo, avec un suivi de 6 mois, n'a eu aucun effet détectable sur le test d'effort sous-maximal. Cependant, il a amélioré significativement la fonction ventriculaire gauche ($p < 0,001$) et la survie ($p < 0,001$) proportionnellement à la dose utilisée. Au total, en combinant les 3 groupes traités, le carvedilol a diminué significativement de 73 % ($p < 0,001$) la mortalité actuarielle totale et de 58 % à 64 % ($p = 0,01$) le nombre des hospitalisations.

● Dans l'étude PRECISE [64] menée sur 278 patients en insuffisance cardiaque chronique, moyenne à sévère (classe NYHA II-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), le carvedilol 50-100 mg/j, administré vs placebo en sus du traitement conventionnel, a amélioré davantage les symptômes et s'est

accompagné de moins de cas de détérioration clinique évaluée sur les modifications de la classe fonctionnelle NYHA ($p = 0,014$) ou sur l'estimation des progrès appréciés par le patient ($p = 0,002$) ou par le médecin ($p < 0,001$). De plus, le carvélilol a augmenté significativement la fraction d'éjection ventriculaire gauche (de 8 % vs 3 % ; $p < 0,001$) et a diminué de façon significative le risque combiné de décès et d'hospitalisation pour événements cardiovasculaire (19,6 % vs 31,0 % ; $p = 0,029$).

- Dans l'étude ANZ-HeFT [65], menée sur 415 patients en insuffisance cardiaque secondaire à une cardiopathie ischémique, chronique (pour la plupart en classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %) et stable, le carvédilol 25-50 mg/j administré vs placebo en sus du traitement conventionnel a augmenté, au 12^{ème} mois, de 5,3 % la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($p < 0,0001$) et diminué les diamètres télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche mais n'a pas modifié le temps d'effort sur tapis roulant, la distance parcourue pendant le test de marche de 6 minutes et la classe NYHA. Au 19^{ème} mois, le carvédilol a diminué significativement de 26 % ($p = 0,02$) le risque relatif combiné de décès ou d'hospitalisations sans modifier le risque de décès et la fréquence des épisodes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque pris isolément.

INSUFFISANCE CARDIAQUE MOYENNE A SEVERE

- Dans l'étude insuffisance cardiaque sévère [66] menée sur 105 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), le carvédilol 12,50-50 mg/j administré vs placebo en sus du traitement conventionnel, avec un suivi de 6 mois, a augmenté significativement la fraction d'éjection ventriculaire gauche (+ 0,09 vs + 0,02 ; $p = 0,04$) et diminué le risque de détérioration clinique évaluée par les patients et par leur médecin. Cette étude, qui a été interrompue précocement, n'avait pas la puissance suffisante pour mettre en évidence une différence d'efficacité entre les deux groupes de traitement.

INSUFFISANCE CARDIAQUE SEVERE

● Dans l'étude COPERNICUS [67] menée sur 2289 patients en insuffisance cardiaque chronique sévère (à savoir présence depuis au moins deux mois d'une dyspnée ou d'une fatigue au repos ou pour un effort minime ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 25 % malgré un traitement maximum), le carvedilol administré vs placebo en sus du traitement conventionnel (à une posologie augmentée progressivement jusqu'à 50 mg/j), avec un suivi de 10,4 mois, a réduit de 35 % ($p = 0,0014$) le risque relatif de décès et de 24 % ($p < 0,001$) le risque combiné de survenue d'un décès ou d'une hospitalisation. Le traitement bêtabloquant a été bien toléré puisqu'il y a eu significativement moins d'abandons de l'étude pour effet secondaire ou pour toute autre raison sous carvedilol que sous placebo ($p = 0,02$).

Etudes CIBIS et MERIT-HF

Les études CIBIS II et MERIT-HF ont démontré simultanément, pour la première fois en 1999, que les bêtabloquants diminuaient la mortalité de l'insuffisance cardiaque chronique.

● Dans l'étude CIBIS II [68] menée sur 2647 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), l'adjonction au traitement conventionnel de bisoprolol à dose progressivement croissante (1,25-10 mg/j) vs placebo, avec un suivi de 1,3 an, a diminué de 34 % le risque relatif de décès de toutes causes ($p = 0,0001$), de 44 % le taux des morts subites ($p = 0,0011$) et de 29 % celui des décès d'origine cardiovasculaire ($p = 0,049$). Le taux d'abandons de l'étude a été d'environ 15 % dans chacun des deux groupes.

● Dans l'étude MERIT-HF [69] menée sur 3991 patients en insuffisance cardiaque chronique, moyenne à sévère (classe NYHA II-III ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %), l'adjonction au traitement conventionnel de métoprolol 12,5 à 200 mg/j à doses progressivement croissantes vs placebo, avec un suivi d'un an, a réduit significativement de 34 % le risque relatif de mortalité totale ($p = 0,0002$).

Etude BEST

L'étude BEST est le seul élément discordant dans ce concert de louanges et de certitudes.

- En effet, dans cette étude [70] menée avec le bucindolol (bétabloquant de 3^{ème} génération non cardiosélectif dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, doué d'une faible action vasodilatatrice) sur 2708 patients en insuffisance cardiaque chronique, modérée à sévère (classe NYHA III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), avec un suivi de 2,0 ans, l'adjonction au traitement conventionnel de bucindolol (à une posologie augmentée progressivement jusqu'à 100-200 mg/j) vs placebo n'a pas modifié significativement le risque relatif de mortalité totale (30 % vs 33 % ; p = 0,013) et a diminué de 13 % celui du critère combiné associant décès ou nécessité d'une transplantation cardiaque (32 % vs 35 % ; p = 0,04).

Comparaison carvédilol-métoprolol

L'étude COMET montre que le carvédilol améliore davantage la survie que le métoprolol.

- Dans cette étude [71] menée sur 3029 patients en insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II-III-IV ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %), l'adjonction au traitement optimal de carvédilol (dose cible : 25 mg x 2/j) vs métoprolol (dose cible : 50 mg x 2/j), avec un suivi de 58 mois, a diminué significativement de 17 % la mortalité totale (34 % vs 40 % ; p = 0,0017).

L'action des bétabloquants s'exerce de façon comparable chez les patients de race blanche et de race noire.

- C'est ce qu'a montré Yancy [72] dans une analyse rétrospective de l'US Carvédilol Heart Failure Study. Il faut rappeler qu'en contraste, les sujets de race noire répondent moins bien aux IEC que les sujets de race blanche.

Les bêtabloquants diminuent le coût du traitement de l'insuffisance cardiaque.

● C'est ce qu'a montré une étude prospective planifiée [73] des données de l'étude CIBIS II dans laquelle le bisoprolol, en diminuant significativement vs placebo le nombre et la durée des hospitalisations, a réduit de 5 à 10 % le coût des soins journaliers en France, en Allemagne et en Angleterre.

● Pareillement, dans une étude économique [74] de l'US Carvédilol Heart Failure program, le Carvédilol vs placebo a diminué le coût estimé des soins de 57 % ($p = 0,016$) pour les hospitalisations en rapport avec un événement cardiovasculaire et de 81 % ($p = 0,022$) pour celles concernant une insuffisance cardiaque.

La prescription de bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque chronique est encore très insuffisante.

● En effet, selon les résultats de l'enquête EuroHeart Failure [75] menée sur 11 304 patients en insuffisance cardiaque chronique évalués pendant 6 semaines dans 115 hôpitaux de 24 pays, il apparaît que seuls 36,9 % des patients étaient traités par un bêtabloquant. Dans cette étude, seuls 17,2 % des patients recevaient la trithérapie diurétiques, IEC et bêtabloquants.

2.7. VASODILATATEURS, AMIODARONE, ANTI-THROMBOTIQUES, ERYTHROPOÏÉTINE ET FER

2.7.1. Les vasodilatateurs

Depuis la parution de l'étude VHeFT I [76], les vasodilatateurs font partie intégrante du traitement de l'insuffisance cardiaque. Ils s'opposent notamment à la vasoconstriction périphérique secondaire à l'hyperactivité des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone qui est constante dans les

dysfonctions ventriculaires gauches. On distingue :

- des vasodilatateurs veineux : dérivés nitrés, molsidomine,
- des vasodilatateurs artériels : hydralazine.

L'association hydralazine-dérivés nitrés a été la première à montrer, dans l'étude VheFT I, qu'un traitement vasodilatateur pouvait améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique légère à moyenne. Lorsque les IEC peuvent être utilisés, les dérivés nitrés ne font habituellement pas partie du traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique. Leur utilisation se justifie chez les patients qui demeurent dyspnéiques et qui présentent des signes de congestion pulmonaire malgré un traitement optimal.

2.7.2. Amiodarone

L'amiodarone, anti-arythmique de classe III, est efficace sur les troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire, sans effet délétère sur la mortalité globale. C'est ce qui ressort des études EMIA [77] et AMIAT [78].

Il n'est pas démontré pour autant que l'amiodarone améliore la survie des patients en insuffisance cardiaque chronique, les études GESICA [79] et STAT-CHF [80] étant contradictoires. C'est ainsi que, dans l'étude GESICA, l'amiodarone a réduit significativement de 28 % ($p = 0,024$) la mortalité (réduction qui portait sur les morts subites et sur les décès secondaires à une insuffisance cardiaque progressive) et que dans l'étude STAT-CHF elle n'a pas modifié la mortalité globale. Les divergences notées entre les résultats des deux études s'expliquent probablement par le fait que la proportion de cardiopathies non-ischémiques était beaucoup plus importante dans l'étude GESICA que dans l'étude STAT-CHF.

2.7.3. Anti-thrombotiques

En l'absence d'essais prospectifs randomisés fiables permettant d'évaluer le rapport bénéfices/risques de ce traitement, on ne peut dire aujourd'hui de façon

définitive si la prescription systématique d'anticoagulants au long cours est justifiée dans l'insuffisance cardiaque.

2.7.4. Erythropoïétine et fer

Une anémie peut être la cause ou la conséquence d'une insuffisance cardiaque. Les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque chronique ont souvent un taux moyen d'hémoglobine de l'ordre de 12 g/dl, limite inférieure du taux considéré comme normal chez les adultes. L'étiologie de l'anémie est plurifactorielle : moindre nutrition, hémodilution, insuffisance rénale associée entraînant une diminution des taux d'erythropoïétine, dépression médullaire, déperdition sanguine gastro-intestinale liée à la prise d'aspirine. Il est désormais démontré que l'anémie est un facteur de risque indépendant de décès dans l'insuffisance cardiaque [81].

- Dans l'étude de Silverberg [82], il a été montré que la correction par EPO et fer de l'anémie, même modérée, qui accompagne l'insuffisance cardiaque améliore significativement la fonction ventriculaire gauche et la classe NYHA.

2.8. VOIES PHARMACOLOGIQUES NOUVELLES

2.8.1. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

La famille des endothélines, que l'on a découverte il y a une dizaine d'années, comprend quatre peptides, les endothélines 1,2,3 et 4. L'endothéline 1 a un puissant effet vasoconstricteur et proliférant cellulaire qui s'exerce par la stimulation des récepteurs Eta et Etb des cellules musculaires lisses vasculaires, augmentant ainsi la concentration intra-cellulaire du calcium. Dans l'insuffisance cardiaque chronique, l'endothéline 1 augmente les résistances périphériques et la rétention hydrique, contribuant à la diminution de la fonction ventriculaire gauche.

L'élévation de son taux plasmatique est corrélée aux symptômes, à la sévérité de la condition hémodynamique et elle a donc mauvais pronostic [83]. Les antagonistes de l'endothéline agissent au niveau de ces récepteurs et sont le bosentan, le tézosentan, l'enrasentan et le darusentan.

Ce qui ressort des différentes études

- Le bosentan prescrit vs placebo en sus du traitement standard est sans effet sur la morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque chronique : c'est ce que montrent les études, REACH 1 [84] et les études ENABLE 1 et 2 (American College of Cardiology, Atlanta, 2002).

- Le tézosentan a un effet mitigé dans l'insuffisance cardiaque chronique. En effet, il améliore significativement la condition hémodynamique des patients en insuffisance cardiaque chronique présentant une décompensation aiguë, mais il est resté sans effet sur la dyspnée et le pronostic à un mois : c'est ce que montrent l'étude RITZ I (Société Européenne de Cardiologie, Stockholm, 2001) et l'étude RITZ II (American College of Cardiology, Orlando, 2001).

- Les résultats ont également été décevants sous enrasentan et darusentan : c'est ce que montrent l'étude ENCOR (American College of Cardiology, Orlando, 2001) ainsi que l'étude EARTH (Société Européenne de Cardiologie, Berlin, 2002).

Ces résultats ont tempéré l'enthousiasme qui avait accueilli cette nouvelle classe thérapeutique et la question de savoir si elle a une place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque reste posée.

2.8.2. Les peptides natriurétiques

Le système peptidique natriurétique comprend le facteur atrial natriurétique, le peptide natriurétique cérébral (brain natriuretic peptide [BNP] sécrété principalement au niveau du ventricule gauche cardiaque) qui sont tous les deux des natriurétiques majeurs (par ailleurs, leur taux s'élève dans l'insuffisance cardiaque et ils sont donc des marqueurs sensibles et spécifiques de dysfonction ventriculaire

gauche) et le peptide natriurétique C d'origine endothéliale qui est électivement veino-dilatateur. Les peptides natriurétiques sont des inhibiteurs physiologiques du système rénine-angiotensine-aldostérone. De plus, ils ont une action cardiaque et vasculaire bénéfique puisqu'ils réduisent la pré- et la post-charge, diminuent la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux, restaurent la fonction endothéliale, réduisent la rétention sodée et diminuent la production d'endothéline. La stimulation de la sécrétion des peptides natriuretiques et l'inhibition de leur dégradation (elle est le fait d'une enzyme, l'endopeptidase neutre qui empêche leur action biologique) constituent un des axes prometteurs du traitement de l'insuffisance cardiaque [85]. L'inhibition des endopeptidases prolonge les effets natriurétiques et vasodilatateurs des peptides endogènes. Tel est le cas avec l'omapatrilate, premier produit de cette nouvelle classe thérapeutique, actif par voie orale avec une longue durée d'action, qui associe aux effets d'un IEC les effets natriurétiques et vasodilatateurs propres aux peptides natriurétiques. Quant au nésiritide, il est la dénomination générique du « brain natriuretic peptide exogène » qui est un peptide recombinant, identique au peptide natriurétique endogène sécrété par le ventricule en réponse à une augmentation de la contrainte pariétale, à une hypertrophie et à une surcharge volumique. Administré par voie IV, il s'oppose au système rénine-angiotensine-aldostérone et produit un effet diurétique et natriurétique ainsi qu'une vasodilatation.

Ce qui ressort des différentes études

- L'étude Natrecor [86] montre que le nésiritide améliore l'état hémodynamique des patients en insuffisance cardiaque chronique congestive. L'étude VMAC [87] montre que le nésiritide IV améliore plus la condition hémodynamique lors des poussées de décompensation aigüe d'une insuffisance cardiaque chronique.

- L'étude IMPRESS [88] montre que l'omapatrilate, inhibiteur de l'endopeptidase neutre et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, prolonge l'action du facteur atrial natriurétique et est aussi efficace que le lisinopril, un IEC, sur la tolérance à l'effort des patients en insuffisance cardiaque chronique. L'étude

OVERTURE [89] montre que l'omapatrilate diminue le risque de décès et d'hospitalisations et n'est pas moins efficace que l'énalapril.

3. TROISIEME PARTIE :
LE CONSEIL DU PHARMACIEN
DANS L'INSUFFISANCE
CARDIAQUE

Le pharmacien est souvent la première personne informée des symptômes d'alarme de l'insuffisance cardiaque. En particulier, la personne âgée vivant seule lui parlera de sa fatigue inhabituelle pour des efforts courants, d'un certain essoufflement et de ses chevilles qui enflent surtout le soir... Le pharmacien devra se souvenir que l'insuffisance cardiaque peut provoquer des signes de congestion veineuse systémique et/ou pulmonaire dont l'apparition peut être progressive ou brutale (OAP). L'insuffisance ventriculaire gauche pourra se manifester précocement par une fatigue à l'effort, une dyspnée apparaissant lors d'exercices modérés, une intolérance au froid, une tachycardie excessive (le patient dira qu'il a des palpitations). La dyspnée paroxystique nocturne et la toux s'observent chez un patient avec insuffisance ventriculaire gauche à la limite de la décompensation. Ces symptômes peuvent être des indices diagnostiques importants au stade précoce. L'œdème aigu du poumon est un épisode dramatique de l'insuffisance ventriculaire gauche. Il se manifeste essentiellement par une dyspnée intense avec cyanose, tachypnée, hyperpnée, anxiété, pâleur, sueurs et une lutte respiratoire souvent bruyante. Devant la gravité potentielle des signes de l'insuffisance cardiaque, le pharmacien devra inciter le patient à consulter au plus tôt son médecin, même si certains symptômes encore exprimés a minima semblent parfaitement bien supportés.

Si le patient est un insuffisant cardiaque connu, le rôle du pharmacien se limitera à contribuer à la qualité de l'observance thérapeutique. Il précisera les règles hygiéno-diététiques et il informera le patient sur le bon emploi des médicaments.

3.1. LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

Les mesures hygiéno-diététiques font partie intégrante de la prise en charge de l'insuffisant cardiaque et sont indissociables du traitement médicamenteux. Elles sont pour la plupart d'entre elles des recommandations thérapeutiques avec un

niveau de preuve classé C (jugement de consensus d'experts basé sur des essais et une expérience clinique).

3.1.1. Contrôle du poids

Les patients doivent vérifier leur poids de façon régulière (une fois par jour) et, en cas de gain de poids inexpliqué de plus de 2 kg en 3 jours, prévenir leur médecin traitant ou ajuster éventuellement leur dose de diurétiques.

3.1.2. Règles nutritionnelles

- *Sodium* : vérifier l'apport de sodium dans l'alimentation est surtout justifié dans l'insuffisance cardiaque avancée plutôt que dans les formes légères. Les sels de régime ne doivent être utilisés qu'avec prudence car ils peuvent contenir du potassium. S'ils sont en grande quantité associés à la prise d'un IEC, il peut y avoir une hyperkaliémie.

- *Liquides* : l'apport liquidien doit être réduit chez les patients avec insuffisance cardiaque avancée, avec ou sans hyponatrémie. Le volume exact de cette restriction reste peu précis, et en pratique, dans l'insuffisance cardiaque avancée, une restriction hydrique de 1,5 à 2 litres est conseillée.

- *Alcool* : une consommation modérée de boissons alcoolisées est permise, mais toute absorption d'alcool est interdite si on soupçonne une cardiomyopathie alcoolique. On a rapporté une amélioration du pronostic chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche ayant une consommation légère ou modérée de boissons alcoolisées.

3.1.3. Obésité

La réduction de poids devrait faire partie du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez le sujet avec surcharge pondérale (poids en kg divisé par le carré de la taille en mètres). Un index entre 25 et 30 indique une surcharge et un index > 30 correspond à une obésité.

3.1.4. Perte de poids anormale

Une malnutrition clinique ou infraclinique existe chez environ 50 % des malades avec insuffisance cardiaque sévère. La diminution de la graisse corporelle totale et de la masse corporelle qui accompagne la perte de poids est appelée cachexie cardiaque. Cet état est un facteur prédictif d'une survie réduite. Le but du traitement est d'accroître le poids corporel non-oedémateux, de préférence en augmentant la masse musculaire par une activité physique appropriée. De petits repas fréquents sont conseillés lorsque la réduction de l'alimentation provient des nausées, de la dyspnée ou d'une impression de satiété.

3.1.5. Tabac

Il faut dissuader le patient de fumer et on doit l'aider activement, y compris avec des substituts de la nicotine.

3.1.6. Voyages

Les sites en altitude élevée ou très chauds et humides sont à éviter. Les courts trajets par avion sont à préférer en général aux déplacements longs par transports terrestres. On doit mettre en garde les patients avec insuffisance cardiaque sévère contre les longs déplacements en avion et les problèmes qu'ils

peuvent entraîner (déshydratation, oedèmes des membres inférieurs, thromboses veineuses profondes). Il est aussi utile d'évoquer les effets potentiels des modifications de régime alimentaire sur l'équilibre gastro-intestinal au cours des voyages. L'administration de diurétiques et de vasodilatateurs peut aussi être adaptée en présence de pertes hydriques et sodées quand le climat est très chaud et humide.

3.1.7. Activité sexuelle

On ne peut dicter de recommandations formelles dans ce domaine. Celles-ci sont données pour rassurer le patient qui n'est pas trop sérieusement atteint mais qui est anxieux, pour rassurer le ou la partenaire qui est souvent encore plus anxieux(se), et il peut être souhaitable que le couple consulte un spécialiste. Conseiller, s'il y a lieu, la prise de dérivés nitrés avant un rapport sexuel et décourager les facteurs émotionnels importants. Les patients de la classe II de la NYHA sont à risque intermédiaire et ceux de la classe III-IV sont à haut risque de décompensation cardiaque déclenchée par l'activité sexuelle.

3.1.8. Vaccinations

On ne possède pas de preuve documentée des effets de la vaccination chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. La vaccination anti-grippale et contre les infections à pneumocoques peut réduire l'incidence des infections respiratoires, elles-mêmes facteurs d'aggravation de l'insuffisance.

3.1.9. Repos, activité physique et entraînement

● *repos* : le repos n'est pas souhaitable dans une insuffisance cardiaque chronique stable, alors qu'il l'est dans une insuffisance cardiaque aiguë ou lors

d'une décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique. Des exercices de mobilisation passive sont à pratiquer pour prévenir les effets négatifs du repos alité prolongé et pour atténuer le risque de thrombose veineuse. Si l'état clinique s'améliore, on peut reprendre une mobilisation active et des exercices respiratoires.

- *activité physique* : il faut inciter le patient, lorsque son état est stable, à effectuer une activité quotidienne et d'autres activités de loisir qui ne déclenchent pas de symptôme afin de prévenir le déconditionnement musculaire. Il faut éviter les efforts fatigants et isométriques et tout sport de compétition. Si le patient occupe un emploi, il faut évaluer sa charge de travail et le conseiller sur la poursuite de cette activité.

- *entraînement* : on doit favoriser des programmes d'entraînement physique chez les patients stables (classes II,III de la NYHA). En pratique clinique, l'intolérance à l'effort dans l'insuffisance cardiaque a des causes multiples. Des changements périphériques plus que la performance du ventricule gauche lui-même sont des déterminants de la capacité d'effort. Plusieurs petites études et quelques essais randomisés ont montré que l'activité physique régulière pouvait accroître la capacité à l'effort de 15 à 25 %, améliorer les symptômes et la qualité de vie perçue par les patients, dans les classes stables II et III (niveau de preuve B c'est-à-dire qu'il y a un essai randomisé et/ou une méta-analyse appuyant la recommandation). Aucun effet délétère significatif ni altération significative de l'état hémodynamique n'ont été rapportés avec l'entraînement physique. On peut pratiquer cet entraînement soit sur un mode continu, soit par intervalles avec une intensité de l'ordre de 60 à 80 % du pic de fréquence cardiaque prédéterminé. La méthode par intervalles (ou périodes) provoque une impulsion à l'effort plus intense sur les muscles périphériques que la méthode en continu sans causer un plus grand stress cardiovasculaire [90].

3.2. CONSEILS AFFERENTS AUX MEDICAMENTS

Ces conseils porteront essentiellement sur les médicaments intervenant dans le traitement dit « classique » ou « optimal » de l'insuffisance cardiaque chronique.

3.2.1. Les diurétiques

La prescription de diurétiques nécessite une surveillance clinique et biologique régulière :

- une déplétion sodée trop rapide (diurétique + régime désodé) provoquera une hypotension orthostatique,
- une déplétion potassique (thiazidiques, diurétiques de l'anse) se manifestera souvent par des signes peu spécifiques, comme une asthénie, une fatigabilité musculaire,
- les dérivés thiazidiques augmentent la calciurie et peuvent aggraver un diabète préexistant, voire une intolérance glucidique chez des sujets non diabétiques,
- une hyperuricémie le plus souvent asymptomatique est fréquente avec les diurétiques de l'anse et les dérivés thiazidiques, ces derniers entraînant également une élévation variable des triglycérides et du cholestérol total.

Dans le cas d'un traitement associant les diurétiques aux digitaliques, le risque d'hypokaliémie nécessite une complémentation en potassium. Tous les diurétiques peuvent déclencher une insuffisance rénale fonctionnelle avec hyponatrémie, par hypovolémie iatrogène.

3.2.2. Les digitaliques

Certaines conditions peuvent entraîner une mauvaise tolérance aux digitaliques : des conditions pathologiques (insuffisance rénale, hypothyroïdie), des médicaments favorisant une hypokaliémie (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs, corticoïdes, insuline) ou susceptibles d'augmenter les effets des digitaliques

(antiarythmiques : quinidine, amiodarone ; antiangoreux : vérapamil ; inhibiteurs calciques : bépridil, diltiazem). La digitalisation est toujours personnalisée et ajustée ; elle impose de ce fait une surveillance rigoureuse et régulière.

Le pharmacien doit connaître certains facteurs modifiant les paramètres pharmacocinétiques tels les interactions médicamenteuses, l'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'amaigrissement (les muscles représentent le principal réservoir des digitaliques), certains désordres ioniques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie), l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie.

L'index thérapeutique des digitaliques est étroit et il varie d'un sujet à l'autre et dépend beaucoup de l'état myocardique. Le dosage des digitaliques est un élément important de la surveillance du traitement. Le sujet âgé réunit souvent une insuffisance cardiaque, une fonte musculaire et une hypokaliémie.

Les signes d'une intoxication aux digitaliques sont :

- troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissement, diarrhées),
- céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision,
- troubles cardiaques surtout, avec perturbations de l'ECG, potentiellement graves, voire mortels : tous les troubles de la conduction et de l'excitabilité peuvent être observés.

Les circonstances d'apparition des effets iatrogènes provoqués par les digitaliques sont de 2 ordres :

- il existe une absorption massive ou accidentelle ou délibérée (autolyse),
- il existe une surcharge thérapeutique due à des circonstances physiologiques (âge) ou pathologiques (insuffisance rénale, hépatique) ou il s'agit encore du non-respect des interactions médicamenteuses : amiodarone, sels de calcium, hypokaliémifiants, bêtabloquants, pansements digestifs ; un non-respect des contre-indications formelles est plus exceptionnel.

3.2.3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Actuellement, les IEC sont largement utilisés en première intention dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Un régime peu salé et, plus encore, l'association à un diurétique potentialisent leur efficacité. Les IEC sont souvent bien tolérés et les effets indésirables sont rares à posologies moyennes (exception faite pour la survenue d'une toux). Ils présentent peu de contre-indications (sténose de l'artère rénale, allergie, grossesse).

Le pharmacien sera souvent le premier averti de la survenue d'une toux d'origine iatrogène. Tous les IEC sont susceptibles d'induire une toux non productive, diurne et nocturne, parfois insomniente et accompagnée d'une sensation d'irritation pharyngée. Cette toux résiste aux traitements antitussifs. Seul l'arrêt du traitement entraînera rapidement (quelques jours) la disparition de la symptomatologie. Il faut noter que si la toux est bien tolérée, il n'y a pas lieu de changer la médication ; dans le cas contraire, un autre IEC pourra éventuellement éviter cet effet, sinon il faudra recourir à une autre classe médicamenteuse. Le pharmacien devra prévenir le patient de la survenue possible de cet effet indésirable quand il honorera une première ordonnance d'IEC.

La kaliémie et la créatininémie sont régulièrement contrôlées en cas d'insuffisance rénale ou de néphropathie. Chez les sujets âgés, la posologie est adaptée après évaluation rénale. L'allaitement est déconseillé lors d'un traitement sous IEC. La prescription concomitante d'antidiabétiques (insuline, sulfonylurées) nécessite un renforcement de l'autosurveillance glycémique (majoration de l'effet hypoglycémique). L'association aux diurétiques peut engendrer une hypovolémie iatrogène. L'association aux diurétiques épargneurs de potassium ou aux associations les contenant est déconseillée car elle expose à l'hyperkaliémie, surtout en cas d'insuffisance rénale (pour les mêmes raisons : contre-indications des sels de potassium).

3.2.4. Les bêtabloquants

Le choix de la molécule est guidé par leurs caractéristiques pharmacologiques. Les accidents induits par les bêtabloquants sont exceptionnels si les contre-indications sont strictement respectées. L'asthme demeure une contre-indication formelle, même pour les bêtabloquants cardiosélectifs.

Le pharmacien se souviendra que les effets indésirables des bêtabloquants sont presque toujours directement liés à leurs propriétés pharmacodynamiques sur le cœur, les bronches, les vaisseaux et le métabolisme glucido-lipidique. Cependant, ces effets sont le plus souvent observés en cas d'inobservance thérapeutique.

A l'officine, il faudra se souvenir que :

- l'efficacité thérapeutique des bêtabloquants est lente à s'installer : un traitement ne doit pas être modifié avant une période d'essai (pouvant aller jusqu'à 2 mois, selon les cas),
- le traitement ne doit jamais être interrompu brutalement à cause du risque de rebond hypertensif ou de risque coronaire,
- la tolérance peut-être parfois médiocre avec possibilité de cauchemars, asthénie sexuelle, prise de poids, tendance dépressive, troubles gastro-intestinaux (gastralgies, nausées, diarrhées). Il suffira de rassurer le malade sur ces effets indésirables, le plus souvent bénins.

CONCLUSION

Comme le montre ce travail, la littérature est florissante d'études de grandes qualités réalisées sur des cohortes de milliers de patients. Ceci révèle l'ampleur de cette pathologie et l'intérêt financier qu'elle suscite pour les grands laboratoires pharmaceutiques. Les études menées sur des classes thérapeutiques existantes ont permis de confirmer la place première des IEC, et l'intérêt des ARA II en cas d'intolérance aux IEC ou en cas d'insuffisance cardiaque non stabilisée par un traitement optimal. Il est par ailleurs actuellement clairement établi que les bêtabloquants font partie intégrante de la prise en charge médicamenteuse du patient, faisant ainsi tomber le mythe de la contre-indication absolue dans cette pathologie. En effet le but de la prise en charge actuelle étant de limiter la progression de la maladie, il n'est plus question en phase chronique d'augmenter l'inotropisme par des digitaliques mais plutôt de diminuer au maximum le travail du cœur. Les diurétiques gardent une place importante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il semblerait par ailleurs plus intéressant d'utiliser les diurétiques antagonistes de l'aldostérone plutôt que les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques, en raison de leur potentiel arythmogène en respectant bien sûr les contre-indications et notamment l'insuffisance rénale. Les nouvelles molécules n'ont quant à elle pour l'instant pas fait la preuve de leur efficacité (résultats plutôt décevants quant aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline et encourageant pour les peptides natriurétiques), mais nous attendons avec impatience les résultats des études à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Braunwald E. Physiopathology of heart failure ; in : Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia : Saunders, WB 2001 : 503-33
2. Cohen-Solal A, Logeart D, Ennezat PV, Alonso C. Insuffisance cardiaque. Ed Estem ; in Cœur et Médecine interne ; 785-803.
3. Braunwald E. Ins cardiaque. Ed McGraw-Hill. In Harrison Médecine interne ; 1491-505.
4. European study group on diastolic heart failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998 ; 19 :990-1003
5. Ho , Pinsky J, Kannel W et al. The epidemiology of heart failure : the Framingam study. J Am Coll Cardiol 1993 ; 22 (suppl A) : 6A- 13A
6. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretics peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997 ; 350 : 1349-1353
7. Mc Donagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction in an urban population. Lancet 1997 ; 350 : P829-P833
8. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. Eur Heart J 1999 ; 20 : 447-55
9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et aal. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure : a population based study. Heart 2000 ; 83 : 505-10
10. Murdoch DR, Love MP, Robb SD et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortalité in Scotland. Eur Heart J 1998 ; 19 : 1929-35
11. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S et al. Evidence of improving prognosis in heart failure : trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation 2000 ; 102 : 1126-31
12. Aumont MC, Cohen Solal A, Dahan M et al. Insuffisance ventriculaire gauche et modifications de la fonction du ventricule gauche pendant son éjection et son remplissage. In : Swinghedauw B, ed. Hypertrophies et

- insuffisances cardiaques. Paris : Inserm 1990 : 449-78
13. Cohn J, Levine T, Olivari M et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984 ; 311 : 819-23
 14. Cohn J. Structural basis oh heart failure : ventricular : remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995 ; 91 : 2504-7
 15. Packer M. neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988 ; 77 : 721-730
 16. Cohen-Solal A. inhibiteurs de l'enzyme de conversion et insuffisance cardiaque. In Michel J, Cohen-solal A, Plouin F, ArnalJ, ed. Médecine cardiovasculaire du Système Rénine Angiotensine. Paris : Pradel, 1992 : 400
 17. Kiowski W, Sütsch G, Hunzinker P et al. Evidence for endothelin-I-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995 ; 346 : 732-6
 18. Acar P, Hulot JS. Réussir l'internat ; Cardiologie. Ellipses Ed 2001.
 19. Cooper HA, Dries DL, Davis CE et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999 ; 100 : 1311-5
 20. *Circulation* 1998 ; 98 suppl I : I-300
 21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N.Engl.J.Med.*1999 ; 341 : 709-17
 22. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.*2003 ; 348 : 1309-21
 23. No authors listed. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N.Engl.J.Med.* 1997 ; 336 : 525-533
 24. Adams KF Jr, Gheorghide M, Uretsky BF et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002 ; 39 : 946-53
 25. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin

- concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003 ; 289 : 871-8
26. Oliva F, Latini R, Politi A et al. Intermittent 6-month low dose dobutamine infusion in severe heart failure : DICE multicenter trial. *Am. HEART J.*1999 ; 138 : 247-53
 27. Ampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet* 1997 ; 349 : 971-7
 28. Narahara KA. Oral enoximone therapy in chronic heart failure : a placebo-controlled randomized trial. The westren Enoximone Study Group. *Am.Heart J.*1991 ; 121 : 1471-9
 29. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N. Engl. J. Med.*1991 ; 325 : 1468-75
 30. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure : main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996 ; 76 : 223-31
 31. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH et al. A dose dependant increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998 ; 339 : 180-6
 32. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure : an evidenc- based approach. *Am. Heart J.* 2001 ; 142 : 393-401
 33. Furberg et Pitt (J. Am. Coll. Cardiol. 2001 ; 37 : 1456-1460)
 34. No authors listed. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalaril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1987 ; 316 : 1429-35
 35. *Eur. Heart J.*1999 ; 20 : 136-139
 36. No authors listed. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1991 ; 325 : 292-302
 37. Cohn JM, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive

- heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991 ; 325 : 303-10
38. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye IA et al. Effect of enalapril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 327 : 669-77
39. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2 : treatment. *Eur. Heart J.* 2003 ; 24 : 464-74
40. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ et al. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2001 ; 344 : 1351-7
41. No authors listed. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 481-9
42. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999 ; 100 : 2312-8
43. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure : randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999 ; 100 : 1056-64
44. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000 ; 355 : 1582-7
45. Jong P, Demers C, McKelvie RS et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure : meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002 ; 39 : 463-70
46. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002 ;

40 : 1414-21

47. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 772-6
48. Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003 ; 5 : 669-77
49. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001 ; 345 : 1667-75
50. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 767-71
51. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003 ; 362 : 759-66
52. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997 ; 349 : 747-52
53. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction : the OPTIMAAL randomized trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet* 2002 ; 360 : 752-60
54. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Vasartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N. Engl. J. Med.* 2003 ; 349 : 1893-906
55. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group.* *N. Engl. J. Med.* 1996 ; 335 : 1107-14
56. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril : V-HeFT III. *Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group.* *Circulation* 1997 ; 96 : 856-63

57. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure : the MACH-1 study. Mortality assesment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000 ; 101 : 758-64
58. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1975 ; 37 : 1022-36
59. Waagstein F, Bristow MR, Swedverg K et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993 ; 342 :1441- 6
60. No authors listed. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994 ; 90 : 1765-73
61. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996 ; 334 : 1349-55
62. Colucci WS, Packer M, Bristow MR et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996 ; 94 : 2800-6
63. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996 ; 94 : 2807-16
64. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD et al. Double blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996 ; 94 : 2793-9
65. No authors listed. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic feart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997 ; 349 : 375-80
66. *J. Card. Fail.* 1997 ; 3 : 173-9

67. Packer, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med* 2001 ; 344 : 1651-8
68. No authors listed. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 9-13
69. No authors listed. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999 ; 353 : 2001-7
70. No authors listed. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001 ; 344 : 1659-67
71. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 7-13
72. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001 ; 344 : 1358-65
73. No authors listed. Reduced costs with bisoprolol treatment for heart failure: an economic analysis of the second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II). *Eur. Heart J.* 2001 ; 22 : 1021-31
74. Fowler MB, Vera-Llonch M, Oster G et al. Influence of carvedilol on hospitalizations in heart failure: incidence, resource utilization and costs. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001 ; 37 : 1692-9
75. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur. Heart J.* 2003 ; 24 : 464-7
76. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* 1986 ; 314 : 1547-52
77. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997 ; 349 : 667-74

78. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997 ; 349 : 675-82
79. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) *Lancet* 1994 ; 344 : 493-8
80. Sinh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 1995 ; 333 : 77-82
81. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2002 ; 4 : 681-6
82. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001 ; 37 : 1775-80
83. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT et al. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001 ; 37 : 1493-505
84. *Circulation* 1998 ; 98 suppl I : I-3
85. Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL et al. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001 ; 104 : 1856-62
86. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natreacor Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34 : 155-62
87. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 287 : 1531-40

88. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 615-20
89. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002 ; 106 : 920-6
90. Komajda M, Forette F, Aupetit JF et al. Recommendations for the diagnosis and management of cardiac failure in the elderly subject. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004 ; 97 : 803-22
91. www.nephrohus.org. Consulté le 23/08/2005

Ouvrages consultés

- Manuel de thérapeutique. Khalifa P. Ed Vernazobres-Grego 2003.
- Vidal 2005.
- Dorosz 2005.
- Conseils à l'officine. Guide du suivi pharmaceutique. Belon JP. Masson 5^{ème} édition.

TABLES DES MATIERES

Introduction	2
1. Première partie : généralités sur l'insuffisance cardiaque.....	4
1.1. DEFINITIONS	5
1.1.1. Insuffisance cardiaque chronique	5
1.1.2. Insuffisance cardiaque gauche, droite ou globale.....	5
1.1.3. Insuffisance cardiaque systolique / diastolique	6
1.2. EPIDEMIOLOGIE	6
1.2.1. Incidence et prévalence	6
1.2.2. Pronostic	7
1.2.3. Coût.....	8
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	8
1.3.1. Le débit cardiaque.....	8
1.3.2. Les mécanismes d'adaptation des insuffisances ventriculaires gauches : avantages et inconvénients	10
1.4. CONSEQUENCES VISCERALES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.	13
1.4.1. L'insuffisance ventriculaire gauche.....	13
1.4.2. L'insuffisance ventriculaire droite.....	14
1.5. PRINCIPALES ETIOLOGIES	14
1.5.1. Insuffisances cardiaques gauches	14
1.5.2. Insuffisances cardiaques droites	17
2. Deuxième partie : traitement de l'insuffisance cardiaque.....	19
2.1. DIURETIQUES.....	20
2.1.1. Diurétiques de l'anse de Henlé.....	21
2.1.2. Diurétiques thiazidiques et apparentés	24
2.1.3. Diurétiques épargneurs de potassium	25
2.1.4. Diurétiques : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque.....	27
2.2. TONICARDIAQUES.....	29

2.2.1. Les digitaliques.....	29
2.2.2. La dobutamine	33
2.2.3. Les nouveaux inotropes	34
2.3. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC).....	36
2.3.1. Rappel sur le système Rénine-Angiotensine-Aldosterone	36
2.3.2. Mode d'action.....	37
2.3.3. Présentation et posologie	39
2.3.4. Effets indésirables.....	39
2.3.5. Contre-indications.....	40
2.3.6. Interactions médicamenteuses	40
2.3.7. Les IEC : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque.....	40
2.4. LES ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II (ARAI)	43
2.4.1. Mode d'action.....	44
2.4.2. Présentation.....	44
2.4.3. Effets indésirables.....	45
2.4.4. Contre-indications.....	45
2.4.5. Interactions médicamenteuses	45
2.4.6. Les ARA II : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque.....	45
2.5. LES INHIBITEURS CALCIQUES	50
2.5.1. Mode d'action.....	50
2.5.2. Présentation des dihydropyridines.....	51
2.5.3. Effets indésirables des dihydropyridines.....	51
2.5.4. Contre-indications.....	51
2.5.5. Interaction médicamenteuse	52
2.5.6. Les inhibiteurs calciques : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque	52
2.6. LES BETABLOQUANTS	54
2.6.1. Mode d'action.....	54

2.6.2.	Présentation des bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque.....	55
2.6.3.	Les effets indésirables	55
2.6.4.	Contre-indications.....	56
2.6.5.	Interactions médicamenteuses	56
2.6.6.	Les Bêtabloquants : le point sur les dernières études dans l'insuffisance cardiaque.....	57
2.7.	VASODILATATEURS, AMIODARONE, ANTI-THROMBOTIQUES, ERYTHROPOÏËTINE ET FER.....	63
2.7.1.	Les vasodilatateurs.....	63
2.7.2.	Amiodarone	64
2.7.3.	Anti-thrombotiques.....	64
2.7.4.	Erythropoïétine et fer.....	65
2.8.	VOIES PHARMACOLOGIQUES NOUVELLES	65
2.8.1.	Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline.....	65
2.8.2.	Les peptides natriurétiques	66
3.	Troisième partie : le conseil du pharmacien dans l'insuffisance cardiaque.....	69
3.1.	LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	70
3.1.1.	Contrôle du poids.....	71
3.1.2.	Règles nutritionnelles	71
3.1.3.	Obésité	72
3.1.4.	Perte de poids anormale.....	72
3.1.5.	Tabac.....	72
3.1.6.	Voyages	72
3.1.7.	Activité sexuelle	73
3.1.8.	Vaccinations	73
3.1.9.	Repos, activité physique et entraînement	73
3.2.	CONSEILS AFFERENTS AUX MEDICAMENTS	74
3.2.1.	Les diurétiques.....	75
3.2.2.	Les digitaliques.....	75

3.2.3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	77
3.2.4. Les bêtabloquants	78
Conclusion.....	79
Bibliographie.....	81

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 328

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

AUTEUR

Xavier ETCHECOPAR

TITRE

LE POINT SUR LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE
CARDIAQUE EN 2005

RESUME

L'insuffisance cardiaque chronique est un véritable problème de santé publique dont la prévalence est en constante augmentation dans les pays industrialisés du fait du vieillissement de la population. Cette pathologie a donc été l'objet de nombreuses études afin d'améliorer la prise en charge des patients. La thérapeutique a été considérablement modifiée durant ces dix dernières années. Ce travail s'attache à faire le point sur les différents traitements médicamenteux utilisés en 2005 dans l'insuffisance cardiaque chronique en s'appuyant sur les résultats des différentes études. La prise en charge actuelle ne s'attache pas seulement à améliorer les symptômes mais elle permet également et surtout de ralentir la progression de la maladie et ainsi de prolonger la survie. Les bêta-bloquants et les IEC sont actuellement la base du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, ceci ne pouvant à l'heure actuelle plus être contesté. Les ARA II semblent être une alternative en cas d'intolérance aux IEC ou en cas d'insuffisance cardiaque chronique non contrôlée malgré un traitement optimisé. De nouvelles molécules sont par ailleurs en cours d'évaluation (antagonistes des récepteurs de l'endothéline et peptides natriurétiques). Le pharmacien a un rôle à la fois de dépistage des premiers symptômes de la maladie afin d'orienter au plus vite le patient vers un spécialiste, mais aussi de conseil pour une prise optimale des traitements ainsi qu'une application rigoureuse des règles hygiéno-diététiques.

MOTS-CLES

Insuffisance cardiaque, IEC, ARA II, bêtabloquants, règles hygiéno-diététiques

JURY

Président : Monsieur le Professeur J. Buxeraud

Juges : Monsieur F. Comby (Maître de Conférences), Madame M. Valleron (Pharmacien)