

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

O. GURNÉ¹

Mots-clés : insuffisance cardiaque, inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants
Correspondance : Cliniques Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, service de Cardiologie,
B-1200 Bruxelles.

RÉSUMÉ

La décompensation cardiaque est un syndrome clinique dont l'incidence va croissant et qui est grevée d'une morbidité et d'une mortalité considérable. La base de son traitement médicamenteux repose sur une association comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un inhibiteur de l'angiotensine II en cas d'intolérance), un bêta-bloquant et des diurétiques (essentiellement les diurétiques de l'anse et la spironolactone). La digitale est de moins en moins utilisée.

La décompensation cardiaque est un syndrome clinique dont la prévalence va en augmentant, jusqu'à atteindre 1 à 3 % de la population générale, probablement en bonne partie suite au vieillissement de celle-ci. Son origine est le plus souvent liée dans nos régions à une pathologie coronarienne (environ 75 %) et les progrès réalisés dans la prise en charge et le traitement des syndromes coronariens aigus avec une diminution de la mortalité ont eu comme conséquence indirecte de créer une population avec dysfonction ventriculaire gauche plus ou moins sévère, à risque donc de développer des symptômes d'insuffisance cardiaque.

Le traitement des patients avec dysfonction ventriculaire gauche sévère s'est considérablement amélioré ces dernières années. Naguère, n'était disponible que la digitale et le traitement diurétique. Progressivement, l'arrivée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, puis de la spironolactone, un inhibiteur de l'aldostérone, et enfin celle des bêta-bloquants ont profondément modifié notre approche et ont relégué pratiquement la digitale aux oubliettes. Récemment, notre arsenal s'est complété avec les inhibiteurs de l'angiotensine II et nous disposerons prochainement de l'éplérénone, qui semble bénéficier des mêmes avantages que la spironolactone avec moins d'inconvénients.

Le but de cette revue est de faire, à la lueur des études récentes, le point sur les traitements médicamenteux de la décompensation cardiaque liée à une dysfonction systolique.

LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

Ils sont devenus la pierre angulaire du traitement de nos patients depuis l'étude CONSENSUS, chez des patients en insuffisance cardiaque très sévère et depuis l'étude SOLVD, avec son bras traitement (patients symptomatiques) et son bras prévention (patients asymptomatiques). Des études comme SAVE ou encore AIRE ont confirmé ces données en post infarctus. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent donc être donnés en première ligne, en les associant aux diurétiques en cas de surcharge volémique uniquement, de façon systématique à tous les patients sauf contre-indication (allergie, insuffisance rénale sévère, sténose bilatérale des artères rénales). Leur dosage doit être progressivement augmenté et comme l'étude ATLAS l'a démontré, il faut tendre vers des doses élevées, en fonction de la tolérance du patient (hypotension si symptomatique), qui ont été validées par de grandes études multicentriques et non pas titrer la dose en fonction uniquement de l'amélioration des symptômes du patient. Un contrôle de la fonction rénale, et en particulier de la kaliémie, est indispensable.

¹ Service de Cardiologie, Cliniques Universitaires St-Luc, B-1200 Bruxelles.

LES INHIBITEURS DE L'ANGIOTENSINE II

Ils ont un mécanisme d'action et une efficacité comparable aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, mais leur efficacité n'est pas supérieure, comme l'a démontré la seule étude comparative à l'heure actuelle, l'étude ELITE 2 avec le Losartan. Alors qu'un doute était né quand à leur utilisation en parallèle avec un bêtabloquant dans cette étude, la récente étude CHARM (CHARM-alternative) avec le Candesartan n'a pas montré d'interaction négative à ce niveau. Leur première utilité est donc tout naturellement en cas d'intolérance des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, comme par exemple en cas de toux rebelle.

Une seconde indication pourrait être d'optimiser encore le traitement, chez un patient déjà traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion. En effet, un effet d'échappement a été décrit, avec des taux d'angiotensine II qui peuvent augmenter progressivement déjà dans les mois qui suivent l'instauration d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, ce qui a évidemment une valeur pronostique négative. L'étude Val-HeFT a d'abord montré que, même s'il n'y avait pas d'effet sur la mortalité des patients, une réduction encourageante de 27 % du nombre de patients devant être hospitalisé pour insuffisance cardiaque était obtenue dans le bras traité par Diovan (2 X 160 mg/jour). Malheureusement, tout comme dans l'étude ELITE-2, une interaction négative était objectivée avec un traitement par bêtabloquant. L'étude CHARM (CHARM-added) tout récemment publiée a elle aussi objectivé avec le Candesartan une réduction significative d'un indice composite, associant mortalité cardio-vasculaire et nécessité d'hospitaliser le patient pour insuffisance cardiaque. De nouveau, aucune interaction négative n'a été trouvée dans cette étude avec l'utilisation des bêtabloquants. La raison de cette différence entre l'étude CHARM et les études ELITE-2 et Val-HeFT n'est pas connue.

LES BÊTA-BLOQUANTS

Jadis contre-indiqués dans le traitement de la décompensation cardiaque, de nombreux travaux réalisés ces dernières années ont largement démontrés qu'ils devraient être prescrits si possible

à tous les patients en insuffisance cardiaque, sauf contre-indication ! La situation en pratique journalière est toutefois différente, car on constate au niveau de registre un sous-emploi de ces molécules, non seulement en terme d'utilisation, mais également en terme de doses utilisées.

D'abord utilisés prudemment chez des patients atteints de cardiomyopathie dilatée idiopathique, leur usage s'est répandu grâce à de nombreuses études randomisées, avec le Métoprolol (MERIT-HF), le Bisoprolol (CIBIS II) et enfin le Carvedilol (US Carvedilol Studies). Dans l'ensemble, non seulement une réduction de la morbidité et en particulier du besoin de recourir à une hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été objectivée, mais également une réduction tout à fait si significative de la mortalité a été démontrée. Alors que les premières études réalisées portaient surtout chez des patients avec une décompensation cardiaque légère à modéré (stade II à III de la NYHA), l'étude COPERNICUS réalisés avec le Carvedilol a étendu ses résultats favorables aux patients les plus sévèrement atteints (stade IV). Inversement, les bêtabloquants sont recommandés également chez les patients asymptomatiques avec une dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde dans le contexte de la cardiologie moderne, à savoir après thrombolyse, angioplastie éventuelle et chez des patients tous traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion, contrairement aux études « historiques » qui datent de l'ère pré thrombolyse (ISIS1,...).

La question du choix du bêtabloquant est restée longtemps une énigme, mais un début de solution a peut-être été donné par l'étude COMET qui a comparé le Carvédilol, un bêtabloquant non sélectif, avec également des propriétés alpha-bloquantes et antioxydantes, avec le métoprolol, un bêtabloquant b1 sélectif. Une réduction significative de la mortalité de 17 % a été objectivée en faveur du Carvédilol, ce qui est un argument à l'encontre des b1 sélectifs, mais on peut toujours discuter sur le fait que le Bisoprolol n'est pas le Métoprolol et que le Métoprolol utilisés dans l'étude Comet n'étaient pas la forme retard...

Dans la pratique quotidienne, les bêtabloquants sont largement sous-employés comme en témoignent les registres réalisés. Les recommandations internationales sont pourtant très claires : les bêtabloquants devraient être prescrits chez tous les patients, sauf contre-indication absolue,

comme les broncho-pneumopathie obstructives avec composante spastique sévère ou en cas de bradycardie symptomatique. Avant d'initier un traitement par bêtabloquant, il est essentiel que le patient soit impérativement sevré de toute thérapie intraveineuse et stabilisé par un traitement associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un diurétique si nécessaire. Il importe, surtout sur les patients plus sévères, d'initier le traitement par de faibles doses (par exemple deux fois 3,125 mg de Carvédilol) qu'on augmentera très progressivement, à intervalles de deux semaines environ, avec surveillance clinique précise du patient (prise de poids, bradycardie, hypotension, fatigue ou dyspnée). Suivant les cas, les traitements associés, en particulier les doses de diurétique, devront être adaptés. De ce fait, il est essentiel de prévenir le patient des difficultés à instaurer ce type de traitement mais également de ne pas se décourager (le patient est le médecin !) durant cette période de titration. De la même façon qu'avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, on essaiera d'atteindre, en tenant compte de la tolérance au traitement, les doses recommandées et validées par les études randomisées multicentriques (50 mg par jour de Carvédilol en deux prises par exemple).

LES INHIBITEURS DE L'ALDOSTÉRON

Depuis l'étude RALES, la spironolactone fait partie du traitement classique du patient en insuffisance cardiaque sévère. Dans cette étude, des patients en stade III et IV avaient été inclus et une réduction de 30 % de la mortalité avait été objectivée grâce à de petites doses de spironolactone (25 mg par jour). Cette réduction de mortalité portait non seulement sur la mortalité liée à la progression de la insuffisance cardiaque (-36 %) mais également sur la mortalité liée aux morts subites, potentiellement d'origine arythmique (-29 %). Parallèlement, une réduction de 35 % du besoin d'hospitaliser les patients pour décompensation cardiaque était observée. Il est important de souligner dans cette étude que de faibles doses de spironolactone ont été utilisées et que vu l'association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un contrôle étroit de la fonction rénale et de la kaliémie a été réalisé. Grâce à cela, l'association a été supportée sans trop de complications.

L'Eplérénone est aussi un inhibiteur sélectif de l'aldostérone mais dont l'action est plus spécifique du récepteur minéralocorticoïde, ce qui permet d'éviter en particulier un effet secondaire très gênant comme la gynécomastie qui était responsable dans l'étude RALES d'environ 10 % d'arrêt du traitement. Son efficacité a été démontrée dans l'étude EPHEBUS, chez des patients bénéficiant d'un traitement classique et ayant souffert récemment d'un infarctus du myocarde, avec dysfonction ventriculaire gauche significative (fraction d'éjection inférieure à 40 %) et signes d'insuffisance cardiaque. De nouveau, une réduction de 15 % de la mortalité globale était objectivée (- 21% de mort subite, - 20% de mortalité liée à l'insuffisance cardiaque).

DIGITALE

Classique autrefois, elle semble devoir être reléguée au second plan actuellement. Surtout chez les patients en fibrillation auriculaire, elle garde quelques adeptes pour ralentir la réponse ventriculaire. Toutefois, l'étude DIG a été relativement décevante : l'effet de la digitale sur la mortalité s'est révélée nulle, avec un petit avantage sur la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque qui était contrebalancé par une mortalité accrue par arythmie. Seul un effet favorable sur les besoins en hospitalisation pour insuffisance cardiaque était significatif. Le bénéfice du traitement par bêtabloquant, non seulement sur la mortalité mais également sur la morbidité liée à l'insuffisance cardiaque, est tel qu'il vaut probablement mieux privilégier ce type de traitement bradycardisant, avec une dose optimale supportée. La digitale pouvant garder une indication en cas de contre-indication absolue au bêtabloquant ou chez des patients restant encore tachycarde malgré une dose optimale de bêtabloquant, ce qui est relativement restreint. Enfin, en phase aigüe d'insuffisance cardiaque, il peut être parfois utile d'associer au traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et diurétique un digitalique (surtout pour les patients en fibrillation auriculaire rapide). Une fois le patient stabilisé, les bêtabloquants pourront alors être introduits en stoppant parallèlement la digitale.

CONCLUSION

Tout comme le traitement d'une néoplasie ou celui du SIDA, le traitement moderne de l'insuffi-

sance cardiaque repose donc sur une association de différentes molécules qui ont une action complémentaire et qui essentiellement contrecarrent l'activation neuro hormonale qui est bien connue dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et en particulier le système sympathique ainsi que l'axe Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

À côté de ces médicaments, il ne faudrait pas oublier des choses simples comme par exemple le régime sans sel, l'arrêt du tabac et des boissons alcoolisées. Une hygiène de vie reste un élément important chez ces patients qui sont par ailleurs souvent coronariens, avec des facteurs de co-morbidité comme le diabète et hypercholestérolémie.

Enfin, on ne saurait oublier le développement de Cliniques de l'insuffisance cardiaque qui ont déjà fait leurs preuves dans de nombreux pays, en particulier les pays scandinaves et anglo-saxons. Des essais cliniques en Belgique débutent dans différents centres. De nombreux modèles ont été décrits avec un rôle plus ou moins important à charge d'infirmiers-infirmières spécialisés en in-

suffisance cardiaque. Une réduction de la fréquence des hospitalisations (et donc des coûts générés par cette pathologie) ainsi qu'une amélioration symptomatique des patients a été fréquemment retrouvée et plus récemment cela s'est également traduit par des réductions de mortalité dans certaines publications. Un point central de ces Cliniques de l'insuffisance cardiaque est certainement l'éducation des patients eux-mêmes, qui passant par une meilleure compréhension de leur pathologie et de leur traitement, peut conduire à un certain degré de prise en charge de leur suivi et de leur traitement et certainement à une meilleure compliance thérapeutique. Parallèlement, une collaboration plus étroite entre les différentes personnes impliquées dans la prise en charge du patient est indispensable : médecin traitant, cardiologue, infirmier, assistant social, kinésithérapeute, diététicien,...

C'est tout l'enjeu d'une clinique intégrée de l'insuffisance cardiaque qui est la posé, avec une approche pluridisciplinaire du patient.