

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Bêtabloquants : jusqu'où en augmenter les doses, pourquoi ne pas les arrêter ?

RÉSUMÉ : Le traitement bêtabloquant est le traitement le plus efficace pour diminuer la mortalité des patients en insuffisance cardiaque par dysfonction systolique. Il faut donc en faire profiter pleinement les patients. Aucun paramètre clinique ne permet de savoir que la dose optimale est atteinte chez un patient donné, car d'une part l'amélioration est retardée (après 3 mois) et d'autre part l'effet aigu est opposé à l'effet chronique. Il faut donc prescrire les doses dont on a démontré l'efficacité, et ne limiter l'augmentation des doses qu'en cas de mauvaise tolérance. Encore faut-il s'assurer que l'intolérance n'est pas simplement transitoire en essayant à nouveau après un certain temps.

Etant donné le bénéfice du traitement ainsi que le délai d'action des molécules, qui font que le bêtablocage est poursuivi au moins 24 heures après la dernière prise (c'est-à-dire pendant la période la plus critique d'une décompensation), la question s'est posée de savoir si arrêter le traitement bêtabloquant en cas de décompensation cardiaque aiguë était licite. La réponse est négative dans l'étude B-CONVINCED.



→ G. JONDEAU

Unité insuffisance cardiaque,
Hôpital Bichat, PARIS.

Le traitement bêtabloquant est le traitement le plus efficace dont on dispose aujourd'hui dans l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique. Toutes les études convergent pour rapporter une diminution de mortalité de l'ordre de 34 % (**fig. 1**) [1, 2]. Qui plus est, cette différence de mortalité persiste au cours du temps ; dans les études de mortalité, la courbe de survie du groupe de patients recevant le traitement bêtabloquant se sépare et continue de se séparer de la courbe de survie des patients recevant le placebo, ce qui n'est pas le cas pour les IEC par exemple.

Le traitement bêtabloquant illustre parfaitement la différence existant entre l'insuffisance cardiaque aiguë et l'insuffisance cardiaque chronique (**fig. 2**) : alors que c'est le meilleur traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par dysfonction systolique, il est contre-indiqué de le débiter chez un patient en insuffisance cardiaque aiguë si la FEVG est basse. Il ne pourra être institué que lorsque l'état du patient aura été stabilisé, car son action hémodynamique aiguë est l'aggravation de la dysfonc-

tion systolique. D'ailleurs, les courbes de survie ne commencent à diverger qu'après 3 mois. C'est cette complexité qui explique la difficulté de la démonstration de son bénéfice chez les patients.

Pour comprendre ce paradoxe, il faut en fait appréhender l'insuffisance cardiaque chronique par dysfonction systolique comme une maladie hormonale (**fig. 3**). En effet, l'aggravation de la pathologie cardiaque se traduit par une dilatation progressive du ventricule gauche, laquelle peut être parfaitement asymptomatique pendant une longue période, après un infarctus du myocarde par exemple (c'est la phase de remodelage ventriculaire gauche). Au cours de cette dilatation progressive, il y a une activation du système rénine-angiotensine (notamment tissulaire) et du système sympathique qui va favoriser l'hypertrophie myocytaire dont le but est de normaliser la fonction systolique, mais qui en fait va favoriser la mort progressive des myocytes, comme le ferait la stimulation inotrope dans un contexte de carence en oxygène. C'est pourquoi l'effet de la stimulation hor-

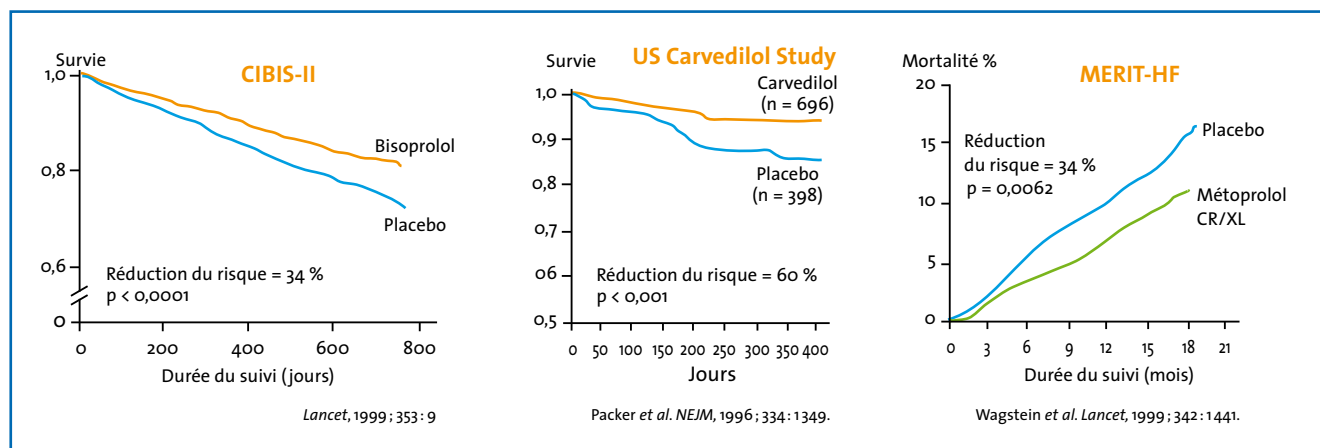


FIG. 1 : Effet des bêtabloquants sur la mortalité.

Chronique		Aiguë
Non	Vasodilatateurs	Oui
Non	Inotropes	Oui (rarement)
Oui	Blocage hormonal	Non
Oui	Diurétiques Education	Oui

FIG. 2 : Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique versus aiguë.

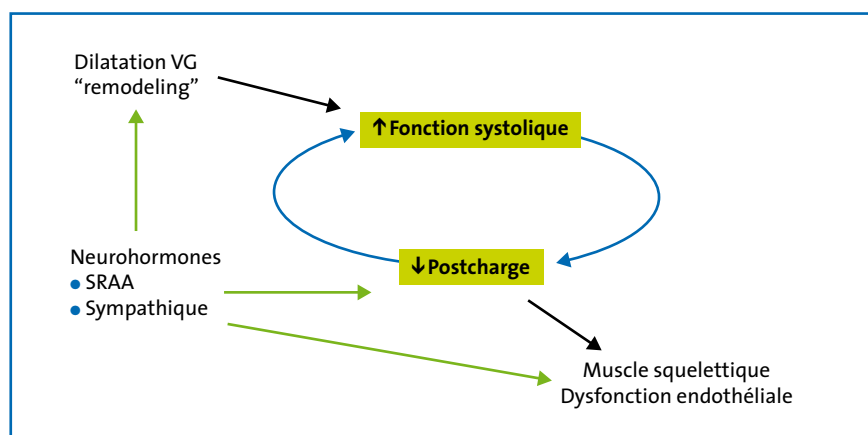


FIG. 3 : Progression de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique.

monale, notamment des systèmes sympathique et rénine-angiotensine, devient délétère : les cellules sont stimulées et "s'épuisent". Les protéger de toute stimulation inutile devient donc l'objectif à atteindre et par conséquent la base même des traitements les plus efficaces

de la maladie : les IEC (les premiers dont l'effet sur la mortalité a été reconnu), les bêtabloquants, et plus récemment les anti-aldostérones. En effet, tous ces traitements bloquent les effets des systèmes hormonaux mis en jeu par l'organisme pour corriger le défaut primitif du myo-

carde, à savoir la diminution de sa force de contraction.

Ce schéma est fondamental : l'accepter implique de considérer que le traitement optimal sera celui qui limitera le plus complètement la stimulation inappropriée des myocytes, c'est-à-dire celui qui bloquera le plus complètement la stimulation hormonale délétère au long cours. Il s'agit donc de bloquer aussi complètement que possible le système rénine-angiotensine (IEC ou ARAII et anti-aldostérones) et surtout le système sympathique (bêtabloquants).

Quelle est la dose optimale de β bloquants chez les patients en IC par dysfonction systolique ?

La logique de l'explication précédente, validée par les études de mortalité, est de conclure que c'est la dose qui permet le bêtablocage le plus complet qui est la plus efficace. Les études conduites chez l'Homme qui ont convaincu la communauté médicale du bien-fondé de ce traitement sont les essais dans lesquels une dose cible d'une molécule donnée était testée. Ainsi, la dose de bisoprolol était de 10 mg dans les études CIBIS, celle de métoprolol de 200 mg dans l'étude

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

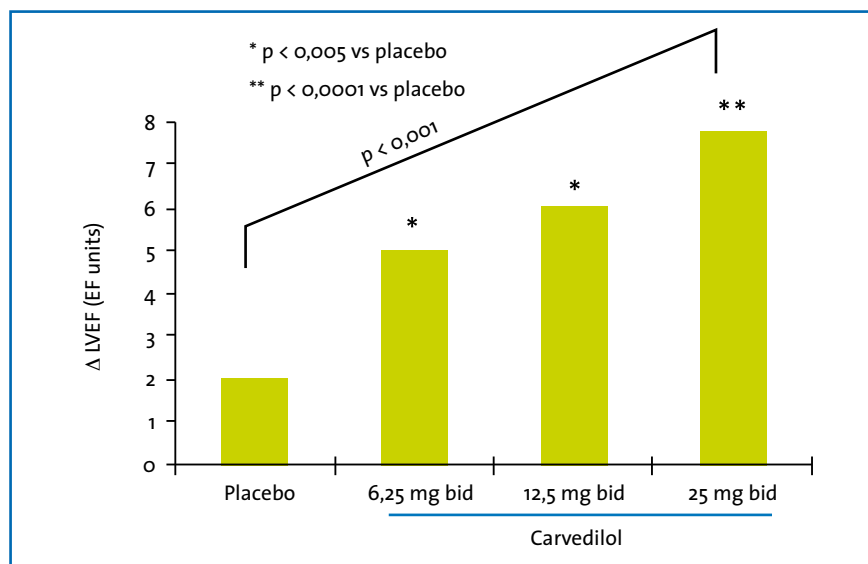


FIG. 4 : Etude MOCHA. Relation dose/variation de la FE.

MERIT, et la dose de carvedilol de 25 mg x 2 chez les patients de moins de 80 kg et de 50 mg x 2 chez ceux de plus de 80 kg. Il s'agit donc d'un critère de dose et non d'un critère de bêtablochage (par exemple : la différence de fréquence cardiaque jour/nuit, ou la fréquence maximale atteinte au cours d'un effort). Au cours de ces études, les doses cibles n'ont pas été atteintes par tous les patients, si bien que la démonstration du bénéfice des bêtabloquants a été faite avec des doses variables, dépendant en fait de la tolérance de la molécule par le patient, mais visant à atteindre une dose cible choisie car permettant *a priori* un bêtablochage complet chez la majorité des patients (dose déterminée à partir des données pharmacologiques). Une seule étude a testé de façon prospective l'effet de différentes doses d'un bêtabloquant, et cette étude a montré que le bénéfice en termes d'amélioration de la fraction d'éjection était d'autant plus important que la dose de bêtabloquant était élevée (fig. 4) [3].

On peut donc comprendre qu'il faut augmenter les doses autant que possible, c'est-à-dire tant que le patient le tolère, en arrêtant cette augmentation lorsque l'on est convaincu que le bêtablochage obtenu

est le plus complet que puisse accepter le patient. La pharmacologie nous apprend que ce bêtablochage est en règle obtenu pour les doses cibles des études chez la plupart des patients. Mais il faut garder à l'esprit que certains patients seront plus rapidement bêtabloqués et que d'autres nécessiteront des doses plus élevées (les patients obèses par exemple). Dans cette optique, il me semble logique si on a des arguments permettant de penser que le bénéfice offert au patient n'est pas optimal, c'est-à-dire que le bêtablochage n'est pas complet, de dépasser la dose habituellement recommandée.

A l'inverse, si le patient ne tolère pas la pleine dose, mieux vaut lui prescrire une dose plus faible qu'arrêter le traitement. Il faut néanmoins s'assurer que l'intolérance au traitement par bêtabloquant ne témoigne pas d'une erreur thérapeutique ou de la présence d'un problème transitoire, qui est parfois très difficile à évaluer en pratique clinique. L'augmentation des posologies peut par exemple être limitée par une hypovolémie (pouvant aggraver la sensation de fatigue ou favoriser l'apparition de vertiges) dont le traitement sera la réduction de la dose du diurétique. Cette hypovolé-

mie est soupçonnée devant l'absence de tout signe de congestion chez un patient sévère, devant une tension artérielle très basse, la prise d'une forte dose de diurétique surtout si y est associée un anti-aldostérone, et enfin si le patient sort d'une phase de décompensation lors de laquelle le traitement diurétique a dû être augmenté au moins transitoirement (il est parfois difficile de s'arrêter à temps et les besoins en diurétiques peuvent diminuer après que la phase de décompensation est terminée). Il peut également s'agir d'une infection intercurrente, de la prise inopinée d'anti-inflammatoires, etc.

Ailleurs, il pourra s'agir d'une congestion mal évaluée. L'attitude préconisée sera ici l'augmentation de la dose de diurétiques permettant d'augmenter dans un deuxième temps les doses de bêtabloquant. Les symptômes sont souvent une dyspnée, des signes de congestion.

Enfin, il faut garder à l'esprit que l'état d'un patient n'est pas parfaitement stable au cours du temps, comme le soulignent d'ailleurs les exemples précédents, et il faut donc savoir augmenter la dose des bêtabloquants chez un patient qui ne l'a pas tolérée antérieurement si son état de santé s'améliore. Cette amélioration partielle peut d'ailleurs être le fruit d'une dose incomplète mais tolérée du bêtabloquant qui ne représente en fait qu'une partie du bénéfice des bêtabloquants, il ne faut donc pas en priver le patient.

On augmentera donc les doses de bêtabloquants chez les patients en insuffisance cardiaque jusqu'à ce que le bêtablochage soit complet, comme en atteste en général la dose optimale utilisée dans les grands essais, ou l'augmenter au mieux de ce que peut tolérer le patient. Il n'est pas licite, à ce jour, chez un patient contrôlé par la thérapeutique, de proposer un stimulateur cardiaque pour éviter les conséquences d'une bradycardie excessive lors de l'augmentation du traitement ; en effet, même s'il devient clair

que le bénéfice du traitement bêtabloquant n'est pas lié uniquement à la bradycardie (l'ivabradine, qui a une action uniquement bradycardisante, n'a pas d'effet équivalent sur la mortalité), il est également clair qu'une partie du bénéfice est liée à cette baisse de fréquence cardiaque (*cf.* également le bénéfice de l'ivabradine) et qu'il serait trop agressif de proposer une stimulation (avec ses risques propres) pour un bénéfice inconnu et non évalué jusqu'à ce jour.

Pourquoi ne faut-il pas arrêter les β bloquants en cas de décompensation ?

Les réponses sont multiples : pharmacologique d'abord, car l'effet inotrope négatif d'un bêtabloquant arrêté brutalement chez un patient qui le prend aux long cours ne se traduit pas par une stimulation inotrope immédiate à l'arrêt de la molécule. En fait, cet effet inotrope qui correspondrait à l'effet rebond est plus tardif et est observé vers le 3-5^e jour. Par ailleurs, les molécules utilisées ont souvent une demi-vie longue, ce qui explique que l'effet bloquant de la prise qui a précédé la décompensation cardiaque se fait encore sentir au moment le plus aigu de la décompensation cardiaque ; souvent en quelques heures la phase critique est terminée. Cela devient donc une réponse de bon sens : pourquoi arrêter le traitement après l'épisode aigu, puisque l'on n'est pas capable de l'arrêter à temps ?

La deuxième raison, physiopathologique, est qu'une décompensation cardiaque a généralement une cause aiguë, et que cette cause ne peut être un médicament que le patient reçoit depuis longtemps (ce ne pourrait être le traitement bêtabloquant que si la dose en a été augmentée récemment). Il est donc plus licite de traiter l'étiologie de la décompensation cardiaque aiguë qu'arrêter un traitement bénéfique au long cours et complexe à réintroduire.

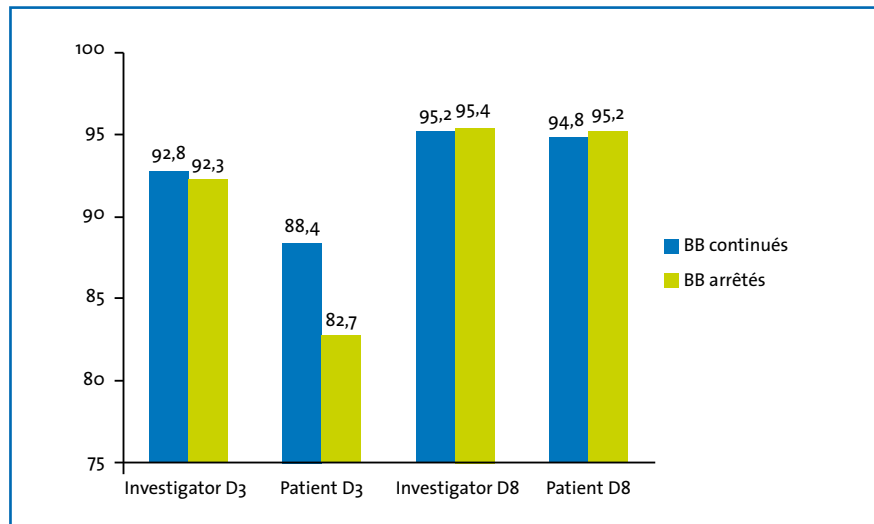


Fig. 5 : Etude B- CONVINCED. Pourcentage d'amélioration de la dyspnée et du bien-être global

La troisième raison, également physiopathologique, est que l'effet d'un traitement bêtabloquant chronique est différent de son effet aigu, comme le démontre le temps nécessaire à obtenir un bénéfice chez les patients, ce qui explique d'ailleurs que les cardiologues aient mis longtemps avant d'en comprendre le bénéfice.

Les autres raisons sont plus pragmatiques : l'arrêt d'un traitement diminue les chances qu'un patient de le recevoir par la suite car il faut le réintroduire et les registres montrent que cela se fait souvent moins qu'il ne le faudrait. Il faut reconnaître que ce n'est pas simple : recommencer d'emblée à pleine dose ? Redébuter à très faible dose et refaire le protocole d'augmentation progressive ? Adopter une position intermédiaire ? Pourquoi alors priver un patient d'un traitement qui lui est bénéfique ? Parce que l'on a peur d'un effet délétère aigu ?

L'étude B-CONVINCED, réalisée par le groupe Insuffisance Cardiaque et Cardiomyopathie de la société Française de Cardiologie, montre que la poursuite du traitement bêtabloquant chez les patients qui en recevaient avant une décompensation cardiaque aiguë

(œdème pulmonaire) ne s'accompagne d'aucun retard à l'amélioration symptomatique (*fig. 5*), d'aucune prolongation de l'hospitalisation, d'aucune augmentation du risque de réhospitalisation après la sortie du patient [4]. Par contre, après 6 mois, le patient chez lequel le traitement bêtabloquant n'a pas été arrêté reçoit plus souvent un traitement bêtabloquant, et à plus forte dose, ce qu'on sait être bénéfique dans cette population avec altération de la fonction systolique. Ces résultats sont en accord avec toutes les données des registres effectuées chez les patients insuffisants cardiaques décompensés.

Conclusion

On peut donc répondre aux questions posées chez les patients en insuffisance cardiaque par dysfonction systolique : **il faut augmenter les doses jusqu'à obtenir le bêtablocage le plus complet possible et il ne faut pas arrêter le traitement en cas de décompensation cardiaque aiguë.**

Chez les **patients en insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée**, les choses sont beaucoup moins claires. La physiopathologie en est com-

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

plètement différente, et l'hypothèse hormonale n'est pas validée aujourd'hui. Il est ici essentiel de traiter l'hypertension artérielle, le grand pourvoyeur de cette pathologie, et le traitement bêtabloquant est utile dans cette optique ainsi que dans l'optique de ralentir une fibrillation auriculaire trop rapide. La préservation d'un temps diastolique suffisant est en effet importante lorsque les troubles de relaxation ventriculaire gauche sont présents, ce qui est souvent le cas dans ce type d'insuffisance cardiaque. Quoi qu'il en soit, les bêtabloquants sont donnés ici souvent dans le but d'obtenir un effet quantifiable, et la dose est déterminée par l'effet obtenu (bradycardie en cas de FA par exemple). Le cadre est donc

très différent de ce que nous avons vu plus haut. En cas de décompensation cardiaque aiguë, il n'y a aucune raison d'arrêter cette thérapeutique puisque l'effet inotrope négatif n'est pas craint.

Bibliographie

1. LEIZOROVICZ A, LECHAT P, CUCHERAT M *et al.* Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J*, 2002; 143: 301-307.
2. HJALMARSON A, GOLDSTEIN S, FAGERBERG B *et al.* Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized

Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 2000; 283: 1295-1302.

3. 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: 2807-2816.
4. JONDEAU G, NEUDER Y, EICHER JC *et al.* B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2186-2192.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

réalités CARDIOLOGIQUES

Dieu se rit des hommes qui se plaignent des conséquences dont ils chérissent les causes

Bossuet

Accueil

Dossiers

Articles

Revue de presse

Formation

Recommandations

Congrès

Passerelles

Nouveau site de Réalités cardiologiques

www.realites-cardiologiques.com

Les flux

Le site internet de Réalités Cardiologiques s'enrichit régulièrement de nouveaux articles.

Vous pouvez suivre l'actualité des spécialités qui vous intéressent en **vous abonnant gratuitement à différents flux** :

- | | |
|--|---|
| ☐ Insuffisance coronaire | ☐ Chirurgie |
| ☐ Insuffisance cardiaque | ☐ Imagerie |
| ☐ Hypertension artérielle | ☐ Diabète et Métabolisme |
| ☐ Rythmologie | ☐ Autres : Neurologie, |
| ☐ Cardiologie interventionnelle | Néphrologie, |
| ☐ Vasculaire | Gérontologie... |
| ☐ Valvulopathies | ☐ Vidéos |
| ☐ Les cours | ☐ Revue de Presse |



Vous serez régulièrement averti par mail de la publication sur le site des articles dans les spécialités choisies.

Abonnez-vous gratuitement aux flux sur www.realites-cardiologiques.com