

réalités

→ Mensuel # 276 • Avril 2011

CARDIOLOGIQUES



Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements dont nous disposons aujourd'hui ?

Un numéro thématique coordonné par le Pr J.L. Dubois-Randé

Droit de réponse :

A propos de la controverse sur JUPITER et les statines

www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

Accueil

Dossiers ▾

Articles ▾

Revue de presse

Formation ▾

Recommandations ▾

Congrès ▾

Passerelles ▾

Version Premium

Nouveau site de Réalités cardiologiques
www.realites-cardiologiques.com

Une version premium du site vous est réservée avec un contenu spécifique, très riche.

Inscrivez-vous et surfez en toute liberté en découvrant toutes les fonctionnalités du site.

Inscription gratuite

Revue de Presse

La Revue de Presse

Toutes les semaines, nous vous proposons de recevoir par mail une courte analyse d'articles publiés dans la presse cardiologique internationale.

L'inscription à la Revue de Presse est gratuite et réservée aux membres premium.

Les flux

Abonnez-vous directement aux flux d'informations et vous serez régulièrement avertis de la publication sur le site des articles dans les sous-spécialités qui vous intéressent particulièrement.

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

Les cours de Réalités Cardiologiques

A partir du mois de Mai, découvrez les deux cours que Réalités Cardiologiques vous propose sur son site :

● Cours d'Echocardiographie

Après un premier cours sur l'Evaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche (PRVG), nous vous proposerons très prochainement un cours consacré à

L'Evaluation de la morphologie et de la fonction systolique du ventricule gauche

Les cours d'échographie sont présentés par Catherine Meuleman et Ariel Cohen, Service de Cardiologie de l'hôpital Saint Antoine à Paris. Conçus de manière très pédagogique, ils proposent une formation théorique et pratique avec de nombreux cas cliniques.

● Cours d'ECG de l'enfant

L'ECG de l'enfant présente des particularités qui rendent son interprétation difficile. Dans ce cours qui vous est proposé sur 6 mois, A. Maltret (hôpital Necker, Paris) a sélectionné des tracés illustrant les principaux diagnostics et pièges à connaître en ECG pédiatrique

Retrouvez ce cours sur www.realites-cardiologiques.com Rubrique Formation/Les cours de Réalités Cardiologiques

L'accès aux Cours de Réalités Cardiologiques nécessite une inscription Premium, totalement gratuite

La webothèque de Réalités Cardiologiques

La webothèque de Réalités Cardiologiques se construit progressivement. Vous pourrez y retrouver des films expliquant les principales techniques de Cardiologie.

Un premier film est déjà en ligne. Il s'agit de **L'implantation percutanée transfémorale d'une bioprothèse aortique** réalisé dans le service de Cardiologie du Pr Hélène Eltchaninoff de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen.

Prochainement à l'affiche :

Techniques ablatives dans la FA

Ce film sera en ligne très prochainement. Il a été réalisé dans le service de Cardiologie de l'hôpital Lariboisière à Paris, sous la direction de F. Extramiana.

Dénervation rénale

Procédure Mitraclip

Retrouvez ces films sur www.realites-cardiologiques.com
Rubrique Formation/La webotheque de Réalités Cardiologiques

L'accès à la Webothèque de Réalités Cardiologiques nécessite une inscription Premium, totalement gratuite.

Et aussi...

- ✓ Accès à tous les articles sur votre smartphone.
- ✓ Accès à toutes les archives.
- ✓ Possibilité de télécharger tous les articles en PDF.
- ✓ Possibilité de feuilleter en ligne le magazine et tous ses suppléments.



Retrouvez les comptes-rendus du congrès de l'American College of Cardiology sur le site.
Rubrique : **Congrès**

Nous voudrions profiter de la refonte totale du site de Réalités Cardiologiques pour vous demander de nous aider à améliorer la Revue afin qu'elle soit encore plus proche de vos.... Réalités.

Participez à l'enquête de satisfaction et gagnez un des lots mis en jeu.

Répondre



DROIT DE REPONSE

À la suite de la publication dans notre numéro de février 2011 d'un Billet du Mois sous la plume du Dr F. Diévert, le Dr M. de Lorgeril nous a demandé de publier un Droit de Réponse. C'est une règle absolue dans la presse – et donc de la presse médicale – de donner la possibilité à toutes les sensibilités de s'exprimer. Ce Droit de Réponse est publié dans la Revue au même niveau que le Billet du Mois. Tant le Billet du Mois que ce Droit de Réponse ne reflètent que la pensée de leurs auteurs [Note de la Rédaction].

A propos de la controverse sur JUPITER et les statines



→ M. DE LORGERIL

CNRS UMR 5525 – UJF – INP
Faculté de Médecine, Université de Grenoble,
LA TRONCHE

Ce texte est un **droit de réponse** au Billet du Mois de F. Diévert publié dans le numéro de *Réalités Cardiológicas* de février 2011 et titré **Le retour de la théorie du complot**. Je laisse de côté les complots – comme si les Laboratoires et l'Agro-business n'avaient pas de stratégies industrielles secrètes... – car ce sujet mérite plus que des généralités [1, 2].

À propos des statines, F. Diévert pose deux bonnes questions : la première concerne les méta-analyses et la seconde interroge, à propos de l'essai JUPITER, la validité des essais cliniques *commerciaux*. Il nous laisse sans réponse satisfaisante, ce qui est un peu étonnant après les calamiteuses *Affaires Mediator*, rimonabant et glitazones pour faire bref.

Nous allons aider F. Diévert. Il note à propos du rôle de l'industrie dans les essais cliniques : “*Dans l'hypothèse où Merck serait à l'origine des bénéfices enregistrés dans les études 4S et HPS, comment expliquer que les études SEAS et ENHANCE qu'il a aussi prises en charge n'aient pas eu un résultat favorable ?*”. Il réitère à propos de BMS (j'abrège), puis de Pfizer : “*Dans l'hypothèse où le Laboratoire serait à l'origine des bénéfices dans CARDS, ASCOT... comment expliquer qu'il ait contribué à démontrer... l'augmentation de la mortalité avec le torcetrapib ?*” Il finit avec AstraZeneca qui ne pourrait

pas, selon lui, être à l'origine des bénéfices enregistrés avec JUPITER puisqu'il a aussi publié des essais défavorables à la rosuvastatine (CORONA, GISSI-HF et AURORA).

La réponse est simple : elle se trouve dans l'historique des essais cliniques.

Entre les résultats favorables du début de l'ère des statines – de 4S (1994) à TNT (2005) – puis les résultats négatifs (sauf JUPITER) des années 2007-2010, **une nouvelle Réglementation des essais cliniques a été imposée** par les Autorités Sanitaires en Europe et aux Etats-Unis [3]. En préparation avant le scandale des coxibs en 2004-2005, sa mise en application a été accélérée à partir de 2006 [3]. Il y a eu évidemment une période intérimaire (2005-2006) où certains essais publiés sont encore de la “vieille école” – l'essai TNT [4] en 2005 n'a pas d'enregistrement officiel – tandis que d'autres sont déjà sous la nouvelle Réglementation, avec un numéro d'enregistrement. Par exemple, SPARCL [5] en 2006 a le code [ClinicalTrials.gov number, NCT00147602] qui figure sur la 1^{re} page de la publication.

Pourquoi une nouvelle Réglementation et un enregistrement obligatoire ?

Pour lutter contre une vraie calamité en recherche clinique : le biais de publication. Soit un nouveau médicament à commer-

cialiser ; on lance 5 ou 10 essais mais on ne publie que ceux qui sont favorables au médicament, les autres sont *interrompus* ou bien *oubliés* (c'est-à-dire non publiés). Je pense inutile d'expliquer pourquoi ces pratiques sont inacceptables. La nouvelle **Réglementation** oblige désormais à déclarer – et rendre public – tous les essais, les protocoles, les dates de début et de fin, et donc les dates approximatives de publication [3]. C'est une vraie contrainte et Merck l'a bien compris quand il s'est vu accusé de dissimuler les résultats de l'essai ENHANCE fin 2007. Je raconte cette trouble *affaire* – et le lien avec la nouvelle **Réglementation** – dans mon dernier livre [2] mais les lecteurs sceptiques peuvent vérifier ailleurs [6-8].

La nouvelle **Réglementation** n'était pas dirigée contre les statines, mais elle nous a ouvert les yeux. La remise en question des essais testant les statines publiés avant 2006 constitue une sorte d'effet collatéral. Un seul exemple pour être bref : quel crédit accorder à 4S une fois constaté qu'entre 1985 et 2000, un seul essai testant la simvastatine (4S) a été publié par Merck [9] ? En 2002, le groupe d'Oxford a certes – mais indépendamment de Merck – publié HPS. Mais l'essai est ininterprétable car il comporte un cocktail d'antioxydants et

nous n'avons jamais eu les résultats de la comparaison directe de la simvastatine contre placebo... Un leader mondial détenteur d'un brevet prometteur n'aurait conduit qu'un seul essai? Et seulement en Scandinavie? Rien en Amérique du Nord, sa région d'origine? Relire la méthodologie de 4S n'est pas non plus anodin: l'unique statisticien était un employé de Merck [9]. Après les *affaires* Vioxx et ENHANCE – Merck encore – nous savons que c'est très suspect. Aucun sponsor ne s'autoriserait aujourd'hui une telle inconséquence.

La période transitoire 2005-2006 est difficile à analyser, je le discute ailleurs [2]. Toutefois, le seul essai positif en 2006 est SPARCL dont l'analyse statistique est grossièrement biaisée [5].

Autre question: que risquerions-nous à ne pas respecter la nouvelle **Réglementation**?

Des poursuites criminelles, de très fortes amendes, probablement la prison pour les personnes reconnues coupables, et un discrédit extraordinaire pour le sponsor. C'est un peu théorique mais assez dissuasif pour qu'aux Etats-Unis l'ambiance ait dès lors radicalement changé. Il y a donc un *avant* et un *après* la nouvelle Réglementation: tous les essais avec des médicaments anti-cholestérol publiés à partir de 2007 sont négatifs [10] et il serait malvenu d'évoquer la malchance ou les contextes cliniques.

Et cela nous amène à la controverse autour de JUPITER, et des statines en général, puisque c'est le seul essai positif depuis 2007. JUPITER est un essai testant la plus puissante des statines, la rosuvastatine [11]. L'efficacité clinique est si fulgurante que l'essai est interrompu après moins de 2 ans! Malheureusement, il y a des biais manifestes dans JUPITER [12] et personne n'est venu contester nos chiffres et analyses; sauf le principal investigateur évidemment qui, en la circonstance, dévoila quelques données confidentielles pour se disculper [13].

Mais ces révélations de dernière heure ne clarifient rien et ne justifient pas des manipulations des courbes de mortalité [14].

Pourquoi un industriel s'est-il commis dans une telle bavure? La réponse se trouve à nouveau dans l'historique, ce que chacun peut vérifier. Début 2008, devant la négativité d'ENHANCE, des voix se lèvent aux Etats-Unis disant qu'aucun médicament anti-cholestérol ne devrait être commercialisé sur son seul effet anti-cholestérol. On devrait exiger la démonstration d'un effet clinique, au moins sur le risque d'infarctus. A la même période, la rosuvastatine est déjà commercialisée alors que les trois essais cliniques testant son efficacité clinique (CORONA, GISSI-HF et AURORA) sont négatifs. Devait-on retirer la rosuvastatine du marché? Disons-le sans rhétorique, JUPITER a donc servi à sauver la rosuvastatine...

Au point où nous en sommes, les lecteurs ont déjà compris ce qu'il fallait penser des méta-analyses (c'était notre première question): celles incluant les essais d'*avant* la nouvelle **Réglementation** ne concernent que des essais positifs – évident *biais de publication* – et les résultats sont royalement en faveur des statines. Plus on avance dans le temps, plus la proportion d'essais négatifs augmente et moins les résultats sont favorables; d'où la confusion! En toute objectivité et prudence scientifique, on ne devrait désormais considérer que les essais publiés *après* la nouvelle **Réglementation**, donc au mieux après 2007; et constater que tous les essais sur les statines et autres médicaments anti-cholestérol sont négatifs ou biaisés.

Il faut s'habituer à l'idée que le dossier justifiant la prescription de statines en prévention primaire et secondaire – de l'infarctus et aussi de l'accident vasculaire cérébral – n'est pas scientifiquement fondé et que notre communauté médicale a été trompée.

F. Diévert va sans doute commenter cette nouvelle **Réglementation**, et tous

les essais négatifs, avec des arguments auxquels je ne pourrai répondre dans *Réalités Cardiologiques*. C'est le principe du *Droit de réponse*. Mais je l'incite à la prudence; et ceux qui souhaiteront connaître mes réponses à ses réponses les trouveront sur mon blog à l'adresse suivante: michel.delorgeril.info

Références

1. DE LORGERIL M. Dites à votre médecin que le cholestérol est innocent. Th Souccar Ed, 2007.
2. DE LORGERIL M. Cholestérol, mensonges et propagande. Th Souccar Ed, 2008.
3. BOLLAPRAGADA S. Review of new regulations for the conduct of clinical trials of investigational medicinal products. *BJOG*, 2007; 114: 917.
4. LA ROSA JC. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425.
5. AMARENCO P. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006; 355: 549.
6. MITKA M. Controversies surround heart drug study. Questions about Vytorin and trial sponsors' conduct. *JAMA*, 2008; 299: 885.
7. GREENLAND P. Critical lessons from ENHANCE trial. *JAMA*, 2008; 299: 953.
8. O'RIORDAN M. Congress continues to probe Merck and Shering-Plough: angry emails highlight ENHANCE controversy. www.medscape.com/viewarticle/572392
9. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet*, 1994; 344: 1383.
10. DE LORGERIL M. Disappointing recent cholesterol-lowering drug trials: is it not time for a full reappraisal of the cholesterol theory? *World Rev Nutr Diet*, 2009; 100: 80.
11. RIDKER P. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195.
12. DE LORGERIL M. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases and the rosuvastatin-JUPITER controversy. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1032.
13. RIDKER P. The JUPITER Trial: responding to the critics. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 135.
14. DE LORGERIL M. Jupiter still in the dark. <http://michel.delorgeril.info/index.php?post/2010/11/04/JUPITER%3A-STILL-IN-THE-DARK-ANSWERS-OF-DE-LORGERIL-M-TO-THE-RECENT-ARTICLE-OF-RIDKER-P-IN-THE-AMERICAN-JOURNAL-OF-CARDIOLOGY-%28NOVEMBER-2010%29>

réalités

CARDIOLOGIQUES

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vergès

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : cardio@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Guitard, Fanny Massot

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

IMPRIMERIE

Imprimeries de Champagne
Z.I. Les Franchises
Rue de l'étoile – 52200 Langres
Commission Paritaire : 0112 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2011



Avril 2011 #276

↳ DROIT DE RÉPONSE

- 4 A propos de la controverse sur JUPITER et les statines
M. De Lorgeril

↳ LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

- 7 Editorial : D'immenses progrès
J.L. Dubois-Randé
- 8 Bêtabloquants : jusqu'où en augmenter les doses, pourquoi ne pas les arrêter ?
G. Jondeau
- 13 Système rénine-angiotensine-aldostérone : comment associer les médicaments ?
P. De Groot

- 17 Biomarqueurs : leur place dans le suivi du patient insuffisant cardiaque
F. Beauvais

- 23 Echocardiographie : utilité pour l'adaptation du traitement dans l'insuffisance cardiaque
E. Donal

- 27 Dépistage des syndromes d'apnées dans l'insuffisance cardiaque
T. Damy

- 32 Traitements "électriques" de l'insuffisance cardiaque
N. Lellouche, M. Hassine

- 36 Greffe cardiaque et assistance chronique : état actuel
J.N. Trochu, N. Piriou, J.C. Roussel, F. Valleix, F. Floch, S. Pattier, M. Michel, M. Treilhaud, J.P. Gueffet

- 42 En pratique, on retiendra

↳ ACTUALITÉS

- 44 Risque cardiovasculaire, athérosclérose et lipides : actualités en 2011 (Congrès SFD 2011 – Genève)
B. Vergès

Un bulletin d'abonnement est en page 22.
Image de couverture :
© Misha – Fotolia.com

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Editorial

D'immenses progrès



→ **J.L. DUBOIS-RANDE**
Service de Cardiologie,
CHU Henri Mondor, CRETEIL.

Les progrès réalisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ont été particulièrement pertinents au cours de ces dix dernières années.

Les grands systèmes physiologiques dominant comme cible thérapeutique et les études récentes touchant la fréquence cardiaque ou le blocage supplémentaire du système rénine-angiotensine par les bloqueurs de l'aldostérone montrent l'importance de bien coordonner les traitements médicamenteux dans l'insuffisance cardiaque. En particulier, la notion de dose ou d'arrêt des médicaments est cruciale.

Le principe de donner les bonnes doses est essentiel. En effet, par les essais cliniques et les registres récents, l'ensemble des médicaments est souvent bien prescrit, mais les doses apparaissent parfois plus faibles que celles recommandées. En plus de l'approche médicamenteuse se sont superposées ces dernières années d'autres méthodes thérapeutiques dont l'approche par la stimulation cardiaque du traitement de l'insuffisance cardiaque et également la correction d'un certain nombre de facteurs dont l'apnée du sommeil. La surveillance biologique de l'efficacité de ces traitements a fait également d'importants progrès.

Ce numéro de *Réalités Cardiologiques* permet de faire une synthèse des traitements dans l'insuffisance cardiaque. Les auteurs sont particulièrement investis comme spécialistes du domaine.

Bonne lecture à tous.

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-

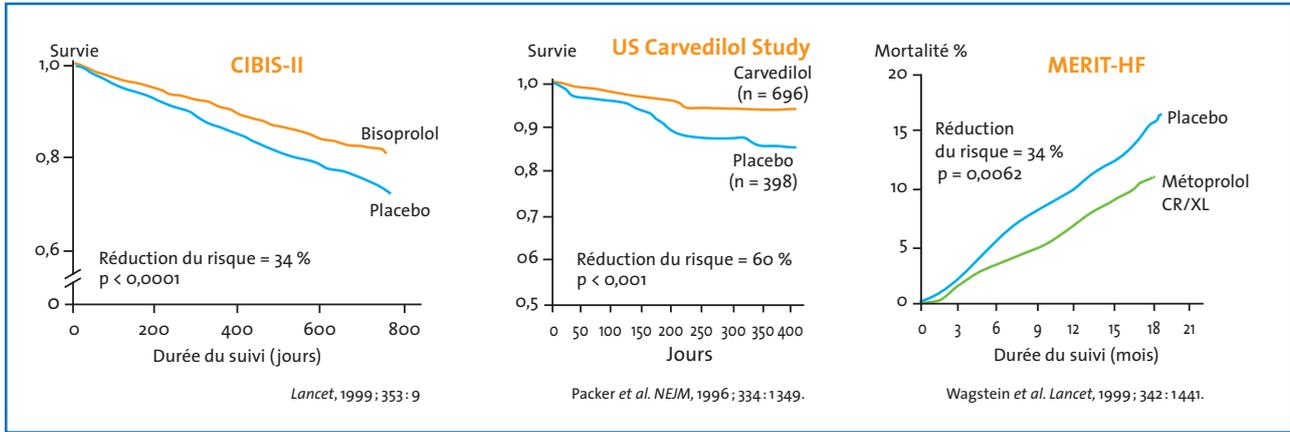


FIG. 1: Effet des bêtabloquants sur la mortalité.

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.

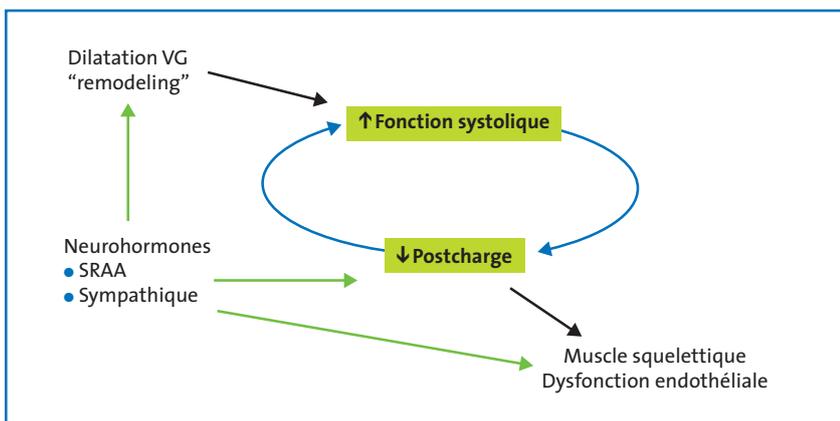


FIG. 3: Progression de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique.

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 βbloquants 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

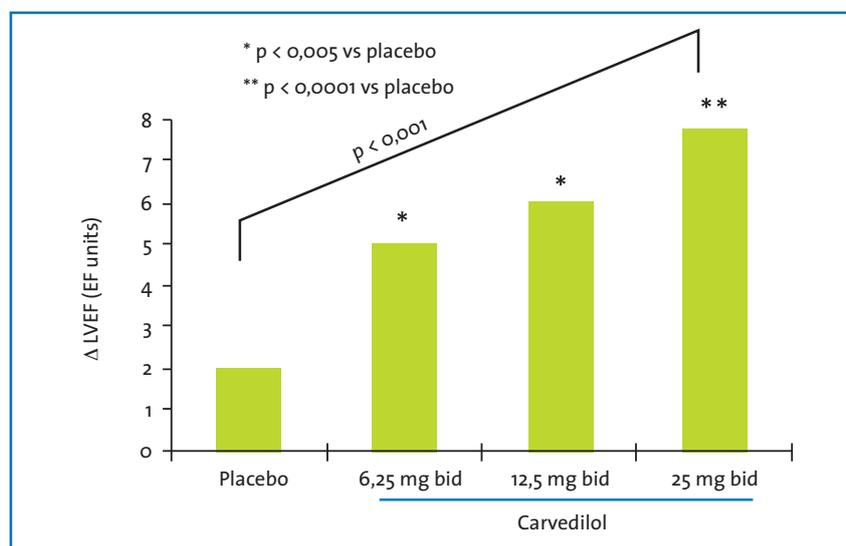


FIG. 4: Etude MOCHA. Relation dose/variation de la FE.

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 bêtabloquage (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 bêtabloquage 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 bêtabloquage obtenu

est le plus complet que puisse accepter le patient. La pharmacologie nous apprend que ce bêtabloquage 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 bêtabloquage 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 bêtabloquage 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 est complexe à réintroduire.

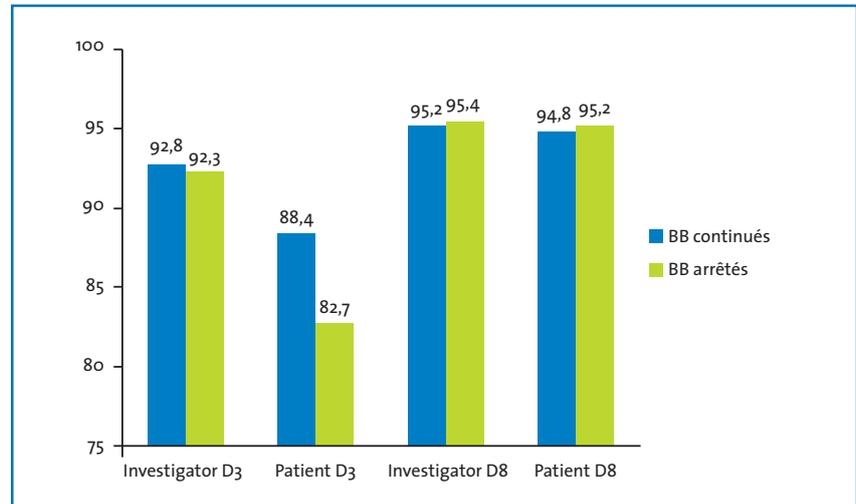


Fig. 5 : Etude B-CONVINCED. Pourcentage d'amélioration de la dyspnée et du bien-être global

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** :

<input type="checkbox"/> Insuffisance coronaire	<input type="checkbox"/> Chirurgie
<input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/> Imagerie
<input type="checkbox"/> Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/> Diabète et Métabolisme
<input type="checkbox"/> Rythmologie	<input type="checkbox"/> Autres : Neurologie,
<input type="checkbox"/> Cardiologie interventionnelle	Néphrologie,
<input type="checkbox"/> Vasculaire	Gérontologie...
<input type="checkbox"/> Valvulopathies	<input type="checkbox"/> Vidéos
<input type="checkbox"/> Les cours	<input type="checkbox"/> 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

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Systeme rénine-angiotensine-aldostérone : comment associer les médicaments ?

RÉSUMÉ : Les études récentes ont clairement démontré la nécessité d'inhiber le mieux possible le système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette inhibition passe par la prescription de doses maximales tolérables d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC). En cas d'intolérance vraie aux IEC, on pourra les substituer par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), également à doses maximales tolérables, en choisissant de préférence le candésartan.

L'étape suivante sera d'associer aux IEC soit un ARAII, soit un inhibiteur de l'aldostérone. Le choix entre ces deux types d'association se basera surtout sur la gravité des patients. Les inhibiteurs de l'aldostérone semblent être le choix idéal pour les patients les plus sévères. Bien entendu, la thérapeutique optimale comprendra également des bêtabloquants aux doses maximales tolérables et des diurétiques de l'anse aux doses minimales nécessaires pour contrôler les signes de rétention hydro-sodée.



→ P. DE GROOTE

Service de Cardiologie,
Pôle cardiovasculaire et pulmonaire,
Hôpital Cardiologique, CHRU, LILLE.

Le traitement de tout patient présentant une insuffisance cardiaque de type systolique doit comprendre au minimum, sauf contre-indication, un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un bêtabloquant, thérapeutique qui doit être prescrite aux doses maximales tolérables. Les résultats de l'étude CHARM-Added [1] et ceux, tout récemment, de l'étude EMPHASIS-HF [2] ont démontré l'intérêt d'assurer une inhibition neuro-hormonale complète, en associant à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) soit un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAII), soit un inhibiteur de l'aldostérone.

Contre-indication à un IEC

La seule contre-indication absolue est l'angio-œdème neurotonique déclenché par la prise d'un IEC. Dans cette situa-

tion, l'IEC doit être remplacé par un ARAII. Les autres contre-indications aux IEC sont relatives, mais peuvent parfois nécessiter leur arrêt définitif. Il s'agit surtout des réactions allergiques cutanées et de la toux. Dans ces deux cas, il faut s'assurer d'une vraie relation entre la prise de l'IEC et les effets secondaires. Tout particulièrement en ce qui concerne la toux, car il n'est pas rare de constater sa persistance après le remplacement d'un IEC par un ARAII. A l'opposé, la situation fonctionnelle d'un patient présentant une vraie toux aux IEC peut être considérablement améliorée après son remplacement par un ARAII.

Dans la mesure du possible, le traitement par IEC doit être privilégié en raison des nombreuses études positives avec cette classe thérapeutique dans de nombreuses situations cliniques : insuffisance cardiaque systolique avancée ou non, post-infarctus, patients à risque vas-

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

culaire. Il n'en n'est pas de même avec les ARAII où, dans la dysfonction systolique du VG par exemple, certaines molécules n'ont pas démontré soit une équivalence aux IEC (losartan) [3-4], soit une supériorité (valsartan) [5-6]. Seul le candésartan a démontré que son association avec un IEC était supérieure à la monothérapie (Etude CHARM-Added) [1].

Les autres effets secondaires sont communs aux deux classes thérapeutiques. Il s'agit de l'hyperkaliémie et de l'aggravation de la fonction rénale. Dans ces cas, un ARAII peut remplacer l'IEC, en sachant toutefois que ces effets secondaires peuvent aussi apparaître avec l'ARAI.

Association IEC-ARAI

Les résultats de l'étude CHARM-Added nous poussent à associer du candésartan à un IEC [1]. En effet, dans cette étude, l'adjonction du candésartan à une dose maximale tolérable d'un IEC a permis d'obtenir une réduction significative de l'objectif principal de l'étude (mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) de 15 % (HR : 0,85 [0,75-0,96] ; $p = 0,01$). Dans cette étude, le candésartan a permis également de diminuer significativement la mortalité cardiaque ($p = 0,029$) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ($p = 0,014$). La moyenne d'âge dans l'étude était de 64 ans, la majorité des patients était en classe III de la NYHA (73 %), la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était de $28 \pm 7,5$ %, 62 % de la population avaient une cardiopathie ischémique et 55 % recevaient un traitement par bêtabloquants.

Les doses prescrites d'IEC ont été correctes sans pour autant être maximales. En effet, la dose moyenne d'énalapril était de 16,8 mg/j, celle du lisinopril de 17,7 mg/j et celle du ramipril de 6,8 mg/j. Dans l'étude SOLVD-treatment [7], la dose d'énalapril était de 16,6 mg/j ; dans

AIRE [8], la dose de ramipril était proche de 8 mg/j et dans l'étude ATLAS [9], celle du lisinopril était de 33 mg/j dans le groupe fortes doses. Dans CHARM-Added, la dose moyenne de candésartan était de 24 mg/j. La tension artérielle était aux alentours de 125/75 mmHg. Malgré cette association, la tolérance tensionnelle était bonne avec cependant une baisse de près de 5 mmHg de la tension artérielle systolique, équivalente dans les deux groupes candésartan et placebo. Il y avait un peu plus d'arrêts en raison d'une hypotension artérielle dans le groupe candésartan (4,5 %) que dans le groupe placebo (3,1 % ; $p = 0,08$). En revanche, les arrêts pour majoration de la créatinine étaient significativement plus fréquents avec le candésartan (7,8 % vs 4,1 % ; $p = 0,0001$), ainsi que pour l'hyperkaliémie (3,4 % vs 0,7 % ; $p < 0,0001$). Dans cette étude, 17 % des patients recevaient un traitement par spironolactone, avec quatre fois plus d'hyperkaliémie sous candésartan (4 % vs 1 %). Cette étude a clairement démontré l'intérêt d'associer aux IEC du candésartan chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique systolique.

Dans la dysfonction systolique post-infarctus, l'étude VALIANT [6] n'a pas permis de démontrer que l'association valsartan-captopril était supérieure à la monothérapie soit d'IEC, soit d'ARAI. De même, dans l'étude VAL-HeFT [5], chez des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique, dont 96 % prenaient des IEC, l'adjonction de valsartan n'a pas permis de diminuer la mortalité. En revanche, le critère combiné (comprenant mortalité totale, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque et traitement intraveineux pour insuffisance cardiaque) était significativement diminué de 13 % ($p = 0,009$), sans aucun effet sur la mortalité totale, mais une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Devant ces résultats, il semble logique de privilégier le candésartan au valsar-

tan lorsqu'une association à un IEC est envisagée.

Place des anti-aldostérose

1. Etude RALES

L'étude RALES est la première étude importante ayant démontré l'importance de l'inhibition de l'aldostérose dans l'insuffisance cardiaque [10]. La population de cette étude était plus sévère que celle de l'étude CHARM-Added puisque tous les patients devaient avoir un épisode en classe IV de la NYHA dans les 6 mois précédant leur inclusion, et devaient être en classe III ou IV de la NYHA au moment de l'inclusion avec une FEVG ≤ 35 %. La créatininémie devait être inférieure à 25 mg/L et la kaliémie à 5 mEq/L. La période d'inclusion s'étendait de 1995 à 1996, expliquant le faible taux de prescription de bêtabloquants (10 %). L'objectif principal de l'étude était la mortalité totale. La dose moyenne de spironolactone prescrite était de 26 mg.

La spironolactone a diminué de manière significative la mortalité totale de 30 % (35 % vs 45 % ; $p < 0,001$), mais également les hospitalisations cardiovasculaires, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mort subite. Dans cette étude, la tolérance de la spironolactone était bonne, avec peu de cas d'hyperkaliémie menaçante et peu d'insuffisance rénale. Nous savons bien entendu qu'en pratique clinique, chez des patients plus âgés, la situation est différente et le risque d'hyperkaliémie menaçante ou mortelle important.

Il est donc fondamental de réaliser une éducation précise du patient et de sa famille, ainsi qu'une surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie pour éviter ces complications. Il faudra être particulièrement vigilant en cas de déshydratation (fièvre, troubles digestifs, canicule) et ne pas hésiter à effectuer un contrôle biologique et

éventuellement réduire les posologies des médicaments. Ces précautions s'appliquent également en cas d'association IEC-ARAI.

2. Etudes EPHESUS

L'étude EPHESUS a évalué l'effet de l'éplérénone, inhibiteur spécifique du récepteur de l'aldostérone, chez les patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque [11]. La FEVG devait être inférieure à 40 % avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque sauf chez le patient diabétique. Comme dans l'étude RALES, la créatininémie devait être inférieure à 25 mg/L et la kaliémie à 5 mEq/L. Les objectifs principaux de l'étude étaient la mortalité totale et le critère combiné mortalité cardiovasculaire et hospitalisation cardiovasculaire. L'âge moyen était de 64 ans, la FEVG de 33 %, 86 % des patients recevaient des IEC et 75 % des bêtabloquants.

L'éplérénone a diminué significativement la mortalité totale de 15 % (16,7 % vs 14,4 % ; $p = 0,008$) et de 13 % le critère combiné (30 % vs 26,7 % ; $p = 0,002$). L'éplérénone a diminué également la mort subite et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les hyperkaliémies menaçantes survenaient chez 5,5 % des patients sous éplérénone et chez 3,9 % sous placebo, mais l'incidence a augmenté à 10,1 % sous éplérénone et à 5,9 % chez les patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 50 mL/min.

3. Etude EMPHASIS-HF

L'étude EMPHASIS-HF a également évalué l'éplérénone, mais chez des patients en insuffisance cardiaque systolique [2]. Les critères d'inclusion étaient des patients de plus de 55 ans, sous traitement médical optimal, en classe II de la NYHA avec une FEVG ≤ 30 % (ou une FEVG comprise entre 30 et 35 %, avec un QRS > 130 ms) et une hospitalisation

pour une raison cardiovasculaire dans les 6 mois précédant l'inclusion ou, en l'absence d'hospitalisation, une élévation des taux de peptides natriurétiques (BNP ≥ 250 pg/mL ou Nt-pro-BNP ≥ 500 pg/mL chez l'homme et 750 pg/mL chez la femme). La kaliémie devait être inférieure à 5 mmol/L et la clairance de la créatinine > 30 mL/min/1,73 m².

L'objectif principal de l'étude était la baisse de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'étude a été arrêtée prématurément, après un suivi de 21 mois, en raison d'un bénéfice significatif de l'éplérénone par rapport au placebo. La majorité des patients avait une FEVG < 30 % et une hospitalisation récente pour une cause cardiovasculaire. En effet, moins de 4 % de la population avaient une FEVG comprise entre 30 et 39 %, avec des QRS larges ; moins de 15 % des patients avaient été inclus sur les taux de peptides natriurétiques. La dose d'éplérénone de 50 mg/j était atteinte chez 60,2 % des patients.

L'éplérénone a diminué significativement la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 25,9 % à 18,3 % (*Hazard Ratio* = 0,63 %, [0,54-0,74] ; $p < 0,001$). Il faut traiter 19 patients par an pour éviter l'un des événements de l'objectif principal. Cet effet positif est constaté très rapidement après le début de l'étude et de manière homogène sur l'ensemble des sous-groupes analysés. L'ensemble des événements a été diminué sous éplérénone : mortalité totale ou cardiovasculaire (baisse de 24 % ; $p = 0,01$), mortalité par insuffisance cardiaque (baisse de 32 % ; $p = 0,05$), hospitalisation totale (baisse de 23 % ; $p < 0,0001$) ou pour insuffisance cardiaque (baisse de 42 % ; $p < 0,0001$).

L'éplérénone a été, dans cette étude, bien tolérée. Le pourcentage d'arrêts de traitement a été significativement plus bas dans le groupe éplérénone (13,8 %)

que dans le groupe placebo (16,2 %) ($p = 0,009$). Comme pour la spironolactone, on constate sous éplérénone par rapport au placebo une augmentation plus importante de la créatininémie ($0,15 \pm 0,35$ vs $0,07 \pm 0,29$ mg/L) et de la kaliémie ($0,16 \pm 0,56$ vs $0,04 \pm 1,16$ mmol/L). Les hyperkaliémies supérieures à 5,5 mmol/L sont plus fréquentes (11,8 % vs 7,2 % ; $p < 0,0001$) mais, en revanche, les hypokaliémies inférieures à 3,5 mmol/L sont significativement plus rares (7,5 % vs 11 % ; $p < 0,002$).

Cette étude confirme donc l'importance de l'inhibition des systèmes hormonaux activés dans l'insuffisance cardiaque. Après les résultats de l'étude RALES avec la spironolactone et l'étude EPHESUS avec l'éplérénone, EMPHASIS-HF confirme la nécessité de bloquer les récepteurs de l'aldostérone.

Quelle association privilégiée : IEC -ARAI ou IEC- anti-aldostérone ?

Toutes ces études récentes ont montré que l'inhibition du système rénine-angiotensine dans l'insuffisance cardiaque systolique par des IEC seuls paraît insuffisante, en particulier chez les patients sévères ou symptomatiques.

Les dernières recommandations européennes contre-indiquent la triple association IEC-ARA II et anti-aldostérone [12]. On s'expose effectivement à un risque important de complications rénales ou d'hyperkaliémie menaçante, d'autant plus que les bêtabloquants, par leur effet sur ce système, sont en théorie hyperkaliémisants.

Le choix devra donc se faire entre l'ajout d'un ARAII ou d'un anti-aldostérone à un IEC. Avant EMPHASIS-HF, le choix était simple. La spironolactone était privilégiée chez les patients en classe III-IV de la NYHA, l'éplérénone pouvait être prescrite dans les suites récentes d'un

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque et le candésartan dans la majorité des autres situations. Avec EMPHASIS-HF, le choix devient plus difficile chez les patients en classe II de la NYHA. En pratique, les patients inclus dans l'étude EMPHASIS-HF semblent plus sévères que les patients inclus dans CHARM-Added. Il semble logique de privilégier un anti-aldostérone en cas de décompensation cardiaque récente, ou en cas d'élévation significative du taux de BNP. Dans les autres cas, le candésartan est une alternative de choix. Chez les patients en classe I de la NYHA, il est actuellement impossible de proposer des recommandations.

Dans tous les cas, il faut d'abord tenter d'obtenir des doses maximales d'IEC (et de bêtabloquants) avant de débiter l'une des deux associations. La posologie des diurétiques devra être finement ajustée pour limiter le risque de complications rénales. L'augmentation des doses d'ARAI ou d'anti-aldostérone se fera progressivement avec un contrôle biologique régulier. Il faudra être particulièrement vigilant chez les patients âgés, fragiles, avec une dysfonction rénale modérée sous-jacente, d'autant plus en présence d'un événement intercurrent à risque (déshydratation, troubles digestifs, température extérieure). Certaines prescriptions médicamenteuses (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou autres médicaments néphrotoxiques) devront être évitées. L'éducation du patient et de la famille est indispensable pour limiter le risque de complications. Il faudra leur apprendre à consulter ou nous prévenir en cas d'événements intercurrents à risque pour nous permettre de faire un contrôle biologique et adapter la posologie des différents médicaments.

Conclusion

Dans l'insuffisance cardiaque systolique, les résultats des études récentes montrent la nécessité d'assurer une inhibition maximale du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le choix de la molécule à associer aux IEC et aux bêtabloquants dépendra essentiellement de la sévérité du patient. Les anti-aldostérone sont à privilégier chez les patients les plus graves, récemment décompensés ou insuffisamment contrôlés, les ARAII chez tous les autres patients. Cette association efficace nécessite une surveillance clinique et biologique étroite pour éviter les complications rénales ou biologiques graves.

Bibliographie

1. 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: 767-771.
2. ZANNAD F, McMURRAY JJ, KRUM H *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11-21.
3. PITT B, POOLE-WILSON A, 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. *The Lancet*, 2000; 355: 1582-1587.
4. DICKSTEIN K, KJEKSHUS J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet*, 2002; 360: 752-760.
5. COHN JN, TOGNONI G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1667-1675.
6. PFEFFER MA, McMURRAY JJ, VELAZQUEZ EJ *et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1893-1906.
7. The SOLVD Investigators. 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: 293-302.
8. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993; 342: 821-828.
9. 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: 2312-2318.
10. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709-717.
11. 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: 1309-1321.
12. DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-2442.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants en tant qu'investigateur ou consultant: ResMed, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Sanofi, BMS, Pfizer, Menarini, Abbott, Roche, Servier, Novartis, Takeda, Pierre Fabre, Merck-Lipha.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Biomarqueurs : leur place dans le suivi du patient insuffisant cardiaque

RÉSUMÉ : Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non. Dans l'insuffisance cardiaque, de nombreux processus moléculaires physiopathologiques interviennent. L'amélioration des connaissances et les progrès technologiques ont permis la découverte et le développement de biomarqueurs reflétant ces processus. A ce jour, seuls les dosages des peptides natriurétiques sont validés en routine.

La façon "idéale" de les utiliser n'est pas encore complètement établie, plusieurs questions restent encore non résolues. Un des objectifs essentiels du dosage des biomarqueurs est d'aider à une meilleure prise en charge thérapeutique des patients quel que soit le stade de la maladie



→ F. BEAUVAIS

Service de Cardiologie
et INSERM U942 "Biomarqueurs et
Insuffisances cardiaques",
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non. Grâce au développement technologique, la découverte de nouveaux biomarqueurs s'accélère et suscite actuellement un intérêt croissant. Dans le domaine de l'insuffisance cardiaque (IC), plusieurs biomarqueurs ont été étudiés et de nombreux autres sont en cours de recherche et d'évaluation.

Actuellement, les peptides natriurétiques (NP) sont au premier rang pour une utilisation en routine. Ils présentent de nombreux atouts qui en font des biomarqueurs majeurs des pathologies cardiovasculaires, particulièrement dans l'insuffisance cardiaque. Très utiles au diagnostic de la maladie [1], ils aident également à la stratification pronostique et à la stratégie thérapeutique des patients. Dans la pratique clinique actuelle, leurs dosages font partie intégrante du bilan du patient insuffisant cardiaque, au même titre que l'examen clinique et l'échocardiographie.

Quels biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque ?

Dans l'insuffisance cardiaque, de nombreux processus moléculaires pathologiques complexes, multiples et évolutifs interviennent (*fig. 1*) : divers systèmes hormonaux jouent un rôle majeur dans la progression de la maladie, des phénomènes de nécrose myocytaire mais aussi d'hypertrophie et de renouvellement de la matrice extracellulaire participent au remodelage ventriculaire, et l'inflammation ainsi que le stress oxydatif ne sont pas en reste.

L'amélioration des connaissances dans la maladie et les progrès technologiques ont permis la découverte et le développement de nombreux biomarqueurs reflétant ces différents processus. Pour nombre d'entre eux, leur utilisation en routine reste actuellement limitée du fait de plusieurs facteurs : variabilité biologique importante, interférence avec d'autres protéines plasmatiques ou avec des autoanticorps, absence de standardisation des dosages, perte de spécificité.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

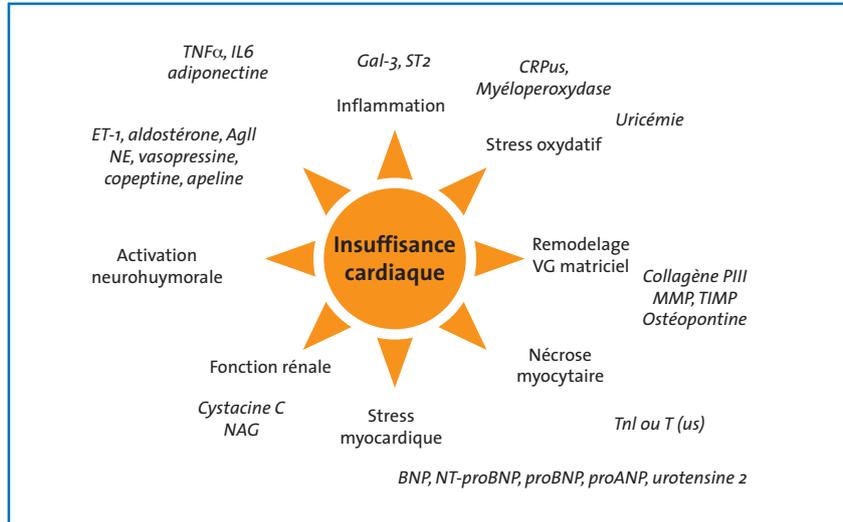


Fig. 1: Biomarqueurs reflétant les différents processus physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance cardiaque.

cité en présence d'autres comorbidités comme une infection...

A ce jour, seuls les dosages des peptides natriurétiques sont complètement validés et leur accès aisé permet une utilisation en routine dans le diagnostic et le suivi de l'insuffisance cardiaque.

Les peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques (NP) sont une famille d'hormones essentiellement synthétisées par les cardiomyocytes (probablement aussi par les fibroblastes cardiaques) dont la concentration plasmatique, faible en l'absence de cardiopathie, augmente en situation pathologique lors de la mise en tension anormale de la paroi myocardique [3].

L'ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*) et le BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) en sont les deux membres principaux. Les dosages du BNP (et du NT-proBNP) se sont développés, contrairement à l'ANP (pourtant historiquement le premier peptide natriurétique à être dosé) principalement du fait de sa moindre stabilité biologique. Le BNP est essen-

tiellement synthétisé par la paroi ventriculaire sous la forme de précurseurs, le pré-proBNP (134 acides aminés), qui est transformé en proBNP (108 acides aminés) par clivage enzymatique d'un petit fragment. L'hypoxie, l'étirement myocardique ainsi que divers stimuli hormonaux (angiotensine II, endothéline 1, catécholamines) en stimulent la sécrétion en quelques heures (l'absence de stockage en fait un marqueur fiable). C'est lors de sa sécrétion dans la circulation que le proBNP est clivé en deux fragments : le fragment N-terminal ou NT-proBNP (76 acides aminés) biologiquement inactif et le BNP (32 acides aminés) doué d'une activité biologique. Le BNP déclenche physiologiquement, par le biais d'un récepteur NPR-A et la voie du GPM cyclique, une natriurèse et une vasodilatation ainsi qu'une inhibition des systèmes rénine-angiotensine (SRA) et adrénérique et joue un rôle régulateur majeur dans la réponse aiguë à une augmentation de volume ventriculaire en s'opposant à la vasoconstriction, à la rétention hydrosodée et aux effets antidiurétiques du SRA. La demi-vie du BNP n'est que de 20 minutes contre 120 minutes pour le NT-proBNP.

L'élimination des NP circulants se fait par trois mécanismes : internalisation à l'intérieur des cellules par un récepteur NPR-C, dégradation par une endopeptidase neutre ancrée à la surface des cellules endothéliales, et élimination par voie rénale.

Peptides natriurétiques et situations cliniques

Les taux de BNP et de NT-proBNP sont augmentés dans l'insuffisance cardiaque congestive [3]. Ils sont corrélés à la sévérité de l'insuffisance cardiaque, au degré de dysfonction ventriculaire gauche, à l'augmentation des pressions de remplissage et aux contraintes pariétales ventriculaire gauche [2]. En dehors des périodes de décompensation cardiaque aiguë, ces valeurs peuvent aller de valeurs strictement normales à des valeurs franchement élevées.

Inversement, des taux modérément élevés de NP peuvent être observés indépendamment de toute dysfonction ventriculaire gauche associée. Une augmentation a été constatée chez des patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique ou une simple augmentation de la masse ventriculaire gauche (la masse ventriculaire influence quantitativement la synthèse des NP). Egalement sécrétés par le ventricule droit, les NP peuvent être élevés lors d'une embolie pulmonaire, d'une hypertension artérielle pulmonaire ou d'une BPCO sévère. La présence d'une insuffisance rénale et l'âge élevé sont aussi des situations où l'on observe une élévation de ces peptides et ce de façon plus marquée chez les femmes [4].

A signaler que l'obésité, à l'inverse, diminue de façon substantielle les taux plasmatiques de NP et qu'il faut probablement accepter avec circonspection dans cette population les seuils évalués dans la population générale.

Place des peptides natriurétiques dans la stratification pronostique

Des taux élevés de NP sont associés à une augmentation du taux de réhospitalisations [5] et du risque de mort subite.

Lors d'une hospitalisation pour décompensation aiguë, un BNP élevé à l'admission a une valeur pronostique franche, la baisse du BNP sous traitement au cours de cette hospitalisation a une valeur pronostique supérieure, mais c'est le BNP de sortie qui semble avoir la valeur prédictive la plus élevée [5].

Dosé en dehors des périodes de décompensation, le taux de NP est également un marqueur pronostique puissant, au même titre que la valeur du pic de consommation d'oxygène à l'effort [6], dépassant les marqueurs de risque habituels tels que la classe NYHA, le degré de dilatation ventriculaire gauche ou le niveau de dysfonction rénale.

Les valeurs seuils de stratification pronostique ont sensiblement évolué au fil des publications, mais restent encore mal connues à ce jour. Il est cependant admis que plus ces valeurs sont basses, meilleur est le pronostic.

Place des peptides dans la stratégie thérapeutique

Au-delà du diagnostic et de la stratification pronostique, on attend d'un biomarqueur qu'il puisse aider à la stratégie de prise en charge thérapeutique du patient insuffisant cardiaque, allant de la titration médicamenteuse en passant par la resynchronisation jusqu'à la décision ultime de la transplantation cardiaque.

Malgré les recommandations consensuelles internationales, régulièrement mises à jour, l'optimisation des thérapeutiques au cours du suivi du patient insuffisant cardiaque n'est pas toujours

effective en pratique. Les bêtabloqueurs et les IEC sont majoritairement prescrits mais à doses souvent insuffisantes par rapport aux doses cibles recommandées. Les différentes raisons évoquées sont multiples : patient considéré comme stable (parfois à tort), crainte des effets secondaires (hypotension, bradycardie, insuffisance rénale, hyperkaliémie...).

En vue d'améliorer cette optimisation thérapeutique, l'utilité de dosages répé-

tés du BNP ou du NT-proBNP au cours du suivi du patient insuffisant cardiaque a été évaluée et comparée à un suivi "conventionnel" dans plusieurs études randomisées prospectives et multicentriques sur des périodes de suivi de 18 à 36 mois. Une valeur cible "idéale", était proposée, au-dessus de laquelle le traitement devait être majoré.

Les résultats très positifs de l'étude STARS en 2008 [7] (**tableau I**) étaient en

STARS-BNP: Essai pluricentrique randomisé français, chez 220 patients avec FEVG < 35 % comparant deux stratégies thérapeutiques : "prise en charge usuelle" et "prise en charge guidée par dosage du BNP". L'objectif était de baisser le BNP à moins de 100 pg/mL (visites tous les mois, puis tous les 3 mois après le 3^e mois). Le risque de mortalité ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été réduit de 52 % (groupe témoin) à 24 % (groupe BNP) ($p < 0,001$).

BATTLESCARED: Essai monocentrique néozélandais randomisé comparant trois stratégies, initiées 2 semaines après la sortie de l'hôpital, chez 364 patients quel que soit leur FEVG : suivi "normal", suivi "intensif" avec consultation tous les 3 mois et optimisation systématique du traitement, suivi tous les 3 mois avec l'aide du NT-proBNP (cible de 1300 pg/mL). Les critères primaires de jugement étaient la mortalité toute cause et un critère composite associant décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La stratégie "NT-proBNP" était supérieure au suivi "normal" mais pas au suivi "intensif", sauf chez les moins de 75 ans avec supériorité légèrement significative.

TIME-CHF: Essai suisse multicentrique randomisé et contrôlé chez 499 patients de plus de 60 ans, NYHA 2 à 4 avec FEVG de moins de 45 %, comparant l'apport du dosage du NT-proBNP dans l'optimisation du traitement au cours d'un suivi en consultation à 3, 6, 12 et 18 mois. La cible de NT-proBNP était de 400 pg/mL et 800 pg/mL chez les plus de 75 ans. Le critère primaire de jugement était l'hospitalisation toute cause et la qualité de vie. La dose cible d'IEC ou de bêtabloqueurs était plus souvent atteinte dans le groupe NT-proBNP. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Seule l'analyse en fonction de l'âge montrait une réduction tout juste significative de 30 % (HR 0,49-1,01, $p = 0,05$) chez les moins de 75 ans. A noter l'absence de différence significative en termes de changement des taux de NT-proBNP entre les deux groupes.

PRIMA: Essai multicentrique néerlandais chez 345 patients avec randomisation à la sortie d'une hospitalisation entre suivi sans et suivi avec NT-proBNP dans l'optimisation du traitement au cours du suivi en consultation à 3, 6, 12 et 18 mois. La valeur cible de NT-proBNP était la valeur la plus basse pour chaque patient entre un dosage à la sortie et un dosage 15 jours après. Le critère principal était le nombre de jours en vie et en dehors de l'hôpital et il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. A nouveau seule une analyse en sous-groupe montrait un bénéfice chez les patients qui étaient sous la "cible" de NT-proBNP.

PROTECT (AHA 2010): essai randomisé réalisé à Boston chez 151 patients IC avec FEVG < 40 % comparant deux stratégies d'optimisation thérapeutique, selon une prise en charge usuelle ou guidée par le NT-proBNP (cible de NT-proBNP à 1000 pg/mL). Le risque d'événements cardiaques (aggravation de l'insuffisance cardiaque aboutissant ou non à une hospitalisation, syndrome coronarien, troubles du rythme, AVC ou décès) a été réduit de 52 % dans le groupe "prise en charge guidée par le NT-proBNP" ($p = 0,009$) essentiellement du fait des réductions des insuffisances cardiaques. L'effet était observé quel que soit l'âge, même après 75 ans.

TABEAU I: Principales études ayant évalué l'intérêt d'une stratégie thérapeutique basée sur le dosage répété des peptides natriurétiques.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

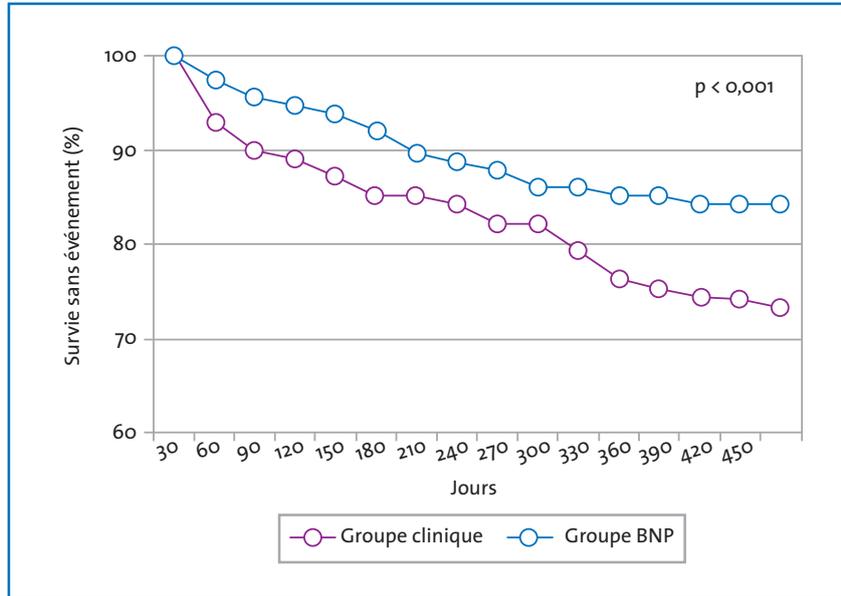


Fig. 2 : Etude STARS [7] : courbes de suivi sans événement dans le groupe "prise en charge usuelle" et dans le groupe "prise en charge guidée par le taux de BNP".

faveur de ces dosages répétés. Le risque de décès ou de réhospitalisation était en effet diminué de 56 % ($p < 0,001$) dans le bras biomarqueur essentiellement *via* la réduction des réadmissions (fig. 2). Dans les études plus récentes, Battle-Scared, TIME-CHF [8] et PRIMA (tableau I), les résultats ont été plus mitigés. Le risque de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ne diminuait pas significativement, mais il apparaissait malgré tout, dans une analyse présélectionnée en fonction de l'âge, un bénéfice significatif chez les patients de moins de 75 ans. Une méta-analyse récente [9] ayant évalué l'intérêt d'une stratégie thérapeutique guidée par les dosages de BNP chez 1 627 patients semblait confirmer le bénéfice de ces dosages chez les patients insuffisants cardiaques de moins de 75 ans avec une réduction de la mortalité toutes causes sans réel bénéfice sur les hospitalisations. Enfin, ont été présentés à l'AHA 2010 les résultats très positifs de l'étude PROTECT (tableau I) qui montrait une réduction significative du risque d'événements (aggravation de l'insuffisance cardiaque aboutissant ou

non à une hospitalisation, syndrome coronarien, troubles du rythme, AVC ou décès) de 52 % ($p = 0,009$) chez les patients dont l'optimisation thérapeutique avait été guidée par le dosage du NT-proBNP, et cela quel que soit l'âge, même après 75 ans.

A la vue de ces différents résultats, la titration du traitement à l'aide du BNP ou du NT-proBNP n'est pas formellement recommandée, mais fortement suggérée. On évoque en effet un intérêt de ces dosages pour leur valeur incitative à majorer le traitement jusqu'à la dose optimale chez des patients avec FEVG basse *a priori* stables sur le plan clinique.

Reste à déterminer la façon "idéale" d'utiliser les résultats de ces biomarqueurs ; les valeurs seuils sont encore mal connues et de nombreuses questions restent encore non résolues. Les études ont surtout été faites chez des patients au sortir d'une hospitalisation pour décompensation : qu'en est-il chez les patients stables ? A quelle périodicité effectuer les dosages : 1, 3, 6 mois ? La valeur cible

"idéale" de NP doit-elle être relative (baisse de x % à partir de la valeur initiale) ou absolue (quelle valeur alors) ? Comment suspecter une hypovolémie si on ne connaît pas la valeur de NP "sec" (celle qui est liée au remodelage chez un patient IC non congestif) ? En combien de temps faut-il faire baisser les NP ? Le risque d'une diminution trop rapide et trop importante du BNP est en effet qu'un patient IC se retrouve en hypovolémie avec insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie... A l'inverse, si les NP remontent, à partir de quelle augmentation (relative ? absolue ?) faut-il modifier le traitement chez un patient symptomatique ou asymptomatique ?... Beaucoup de questions de pratiques quotidiennes qui doivent être résolues pour que la stratégie fondée sur le BNP s'impose.

Dosage des NP en pratique clinique

Malgré le nombre de questions encore non résolues, le dosage des NP a sa place actuellement dans le suivi du patient insuffisant cardiaque (tableau II). Plus sensible que la clinique et plus accessible que l'échocardiographie, la surveillance du taux de NP est souvent d'une grande aide et le dosage couplé de la créatinine et de l'urée permet encore d'améliorer l'interprétation des résultats.

Au cours de l'hospitalisation pour décompensation cardiaque aiguë, l'absence de diminution ou l'augmentation des taux de NP doit remettre en question la stratégie thérapeutique utilisée et faire évoquer la nécessité de passer à la "vitesse" supérieure (drogues inotropes, ultrafiltration, assistance ventriculaire...).

Le taux de NP à la sortie de l'hospitalisation permet d'avoir une valeur de référence du NP "sec" (patient non congestif). A noter que cette valeur peut être normale à franchement augmentée en fonction de l'état de gravité de l'insuffisance cardiaque.

- Des valeurs inférieures à 100 pg/mL pour le BNP et inférieures à 300 pg/mL pour le NT-proBNP sont considérées comme des valeurs normales.
- Des valeurs très élevées atteignant 10 000 pg/mL de BNP peuvent être atteintes lors d'une décompensation cardiaque aiguë.
- Sont considérées comme des élévations modérées des valeurs comprises entre 100 et 400 pg/mL de BNP.
- Les valeurs seuils de stratification pronostique dépendent du moment du prélèvement : admission pour IC aiguë, sortie d'hospitalisation, ambulatoire.
- En dehors des périodes de décompensation aiguë, les valeurs de BNP peuvent être comprises entre < 100 pg/mL chez un patient peu sévère et > 1 500 pg/mL chez un patient sévère considéré comme stabilisé...
- Une augmentation des valeurs de BNP de plus de 30 % chez un patient symptomatique (de 50 % chez un patient asymptomatique) est actuellement considérée comme significative.
- Le dosage de la créatininémie est nécessaire pour une meilleure interprétation des résultats.

TABLEAU II : Quelques repères en pratique.

En dehors des hospitalisations, en période de relative stabilité, plus qu'une diminution espérée, c'est l'augmentation des taux NP qu'il faut redouter. La surveillance des patients les plus sévères (pour lesquels une transplantation est envisagée) peut nécessiter des dosages mensuels, voire bimensuels.

Intérêt des autres biomarqueurs dans l'IC

Les taux sanguins des différentes autres hormones activées dans l'IC (les catécholamines, l'angiotensine, l'aldostérone, l'endothéline, la vasopressine et plus récemment l'urodilatine [système natriurétique rénal], l'adrénomédulline [ADM] et l'apéline) se sont tous avérés liés au pronostic.

Les marqueurs plasmatiques reflétant les différents aspects du remodelage ventriculaire sont également de bons indicateurs pronostiques (**fig. 1**). La présence d'une augmentation très minime mais persistante du taux de troponines, non rare chez le patient insuffisant cardiaque (surtout avec les kits de dosages ultrasensibles) augmente le risque d'événements et signale un mauvais pronostic [10], peut-être en rapport avec un phé-

nomène de mort cellulaire à bas bruit. Les métalloprotéases (MMP) impliquées dans le remodelage de matrice extracellulaire (MMPs -MMP-9 et 2 notamment) [11], ainsi que les dérivés du collagène (peptide de type III amino-terminal [PIIINP] par exemple) [12] sont des biomarqueurs pronostiques puissants particulièrement au décours d'un infarctus du myocarde lorsqu'ils sont augmentés avec un BNP élevé.

Indépendamment de leur rôle majeur dans les syndromes coronaires aigus, les marqueurs de l'inflammation (le TNF α , l'interleukine 6, et plus récemment la cardiotropine-1, l'interleukine 18 et surtout ST2) [13] ont eux aussi une forte valeur pronostique dans l'insuffisance cardiaque. Ces cytokines semblent activées plus précocement que les systèmes neurohormonaux.

Dans des études très préliminaires, divers marqueurs du stress oxydatif, tels ceux de la peroxydation lipidique – byopyrines urinaires, isoprostanes urinaires, malonyldialdéhyde plasmatique – sont corrélés à d'autres biomarqueurs de sévérité. De façon plus consistante, le taux d'acide urique est corrélé positivement à la gravité de l'insuffisance cardiaque [14].

On ne peut envisager un suivi biologique du patient IC par des biomarqueurs "cardiaques" sans suivre en parallèle les marqueurs de fonction rénale. Au-delà de la créatinine et de l'urée dont les taux plasmatiques couplés au NP aident à une meilleure interprétation de l'état du patient IC (hypovolémie, bas débit...), de nouveaux marqueurs sont actuellement en cours d'étude. Le NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), un marqueur de la souffrance tubulaire rénale plus précoce que la créatinine, permettrait une prise en charge adaptée avant l'installation de la dégradation de la fonction rénale.

Tous ces biomarqueurs (en dehors de la troponine US) ne sont pas dosés en pratique clinique. Des études impliquant de larges cohortes de patients sont encore nécessaires pour mettre en évidence l'apport de ces divers biomarqueurs en routine.

Conclusion

Il paraît simpliste d'imaginer qu'un seul biomarqueur puisse donner une information suffisante sur une pathologie aux mécanismes pathophysiologiques aussi complexes que l'insuffisance cardiaque. L'accumulation de biomarqueurs validés ou potentiels impose l'idée de stratégies multi-biomarqueurs [15]. Dans un avenir proche, de nouveaux outils biologiques d'aide à l'optimisation de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques vont apparaître en routine. L'algorithme de prise en charge au long cours de ces patients s'en trouvera encore amélioré, permettant on l'espère un bénéfice significatif en termes de morbi-mortalité. De même que l'on imagine mal aujourd'hui de ne suivre un insuffisant rénal que par le poids ou un insuffisant hépatique que par la couleur de ses yeux et de ses urines, du fait que les signes fonctionnels et physiques de congestion dans l'insuffisance cardiaque sont aussi bien tardifs, l'on ne devrait

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Echocardiographie : utilité pour l'adaptation du traitement dans l'insuffisance cardiaque

RÉSUMÉ : Il est reconnu qu'un patient insuffisant cardiaque tire bénéfice d'un suivi comprenant des échocardiographies. Plusieurs études pronostiques le démontrent. Cela reste vrai à l'heure du scanner et de l'IRM, l'échocardiographie permettant une analyse répétable, morphologique et fonctionnelle du ventricule gauche, du ventricule droit, des valves...

Les nouvelles techniques, l'étude de la fonction longitudinale en particulier, semblent apporter en plus des choses nouvelles sur le pronostic, voire sur le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.



→ E. DONAL

Service de Cardiologie, CHU, RENNES.

L'échocardiographie est devenue un outil validé par les recommandations internationales pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Il est reconnu que la pratique d'une échocardiographie permet le diagnostic de l'insuffisance cardiaque mais permet aussi d'en améliorer le pronostic [1, 2].

Il convient donc de réaliser une échocardiographie pour le diagnostic, mais aussi régulièrement au cours du suivi de l'insuffisant cardiaque [3]. Pour autant, l'état de la fonction systolique, de la fonction diastolique du ventricule droit ou du ventricule gauche, l'état des valves évalués par l'échocardiographie permettent-ils d'améliorer la qualité du traitement ? La réponse est probablement "oui". Pour autant, il n'y a pas besoin d'échocardiographie chez la majorité des patients pour optimiser les bêtabloquants, les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone lorsque, bien sûr, auparavant le diagnostic d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée a été porté [1, 2].

Un récent travail italien permet d'insister sur l'intérêt de l'échocardiographie pour dépister les patients en stade A de la classification américaine, c'est-à-dire des patients asymptomatiques mais à risque. Le dépistage de la dysfonction ventriculaire gauche permettrait de traiter plus tôt et ainsi de retarder d'autant l'évaluation de l'insuffisance cardiaque vers le stade C [4].

Aussi, au-delà de cette importante mission que nous avons d'optimiser les médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et les bêtabloquants, il peut se poser la question de l'intérêt de l'échocardiographie, au même titre peut-être que l'intérêt du BNP, pour optimiser les diurétiques ? Il y a des éléments de réponse et il y a des expériences cliniques avec quelques patients très particuliers, souvent très sévères ou âgés, où la clinique peut être prise en défaut et où l'évaluation hémodynamique non invasive de l'échocardiographie aide certainement. Elle aide d'ailleurs quelquefois aussi pour introduire les bêtabloquants après un premier

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

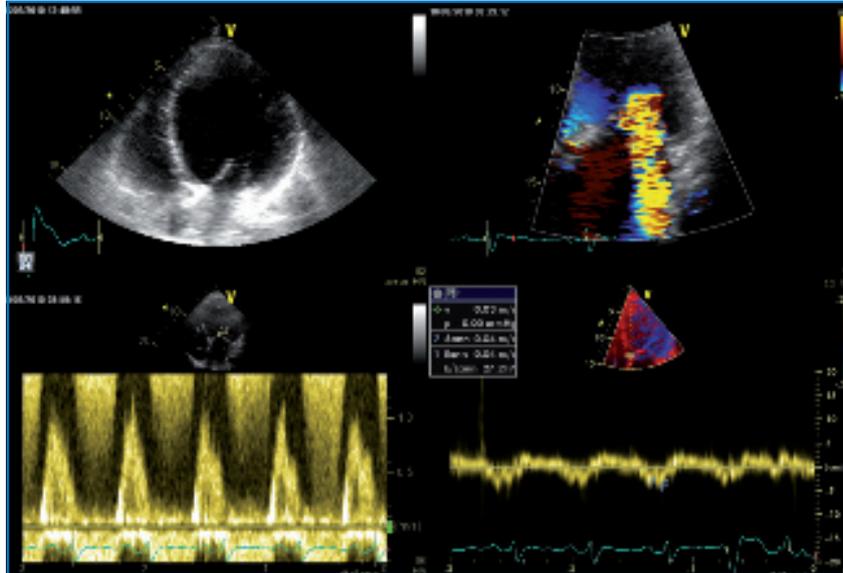


FIG. 1 : Large ventricule très hypokinétique et régurgitation mitrale sévère, profil très restrictif et vélocités à l’anneau mitral effondrées. $E/e' > 15$. Ce patient jeune n’aura pas initialement supporté l’introduction des bêtabloquants. Un monitoring rapproché avec l’échocardiographie la permettra finalement.

échec sans “monitoring” hémodynamique (**fig. 1**). Il n’est donc pas inutile de régulièrement renouveler, pas exemple une fois par an, l’échocardiographie chez des patients stables pour optimiser la thérapeutique.

Bien entendu, à ce stade, l’échocardiographie ayant apporté une valeur de fraction d’éjection, permettra, si celle-ci est $< 30\%$, de discuter la pose d’un défibrillateur automatique implantable conformément aux recommandations [1, 2].

Lorsque le diagnostic d’insuffisance cardiaque à fraction d’éjection préservée a été porté (d’ailleurs grandement grâce à l’échocardiographie et aux critères actuels rapportés dans le travail coordonné par Paulus *et al.*), le traitement diurétique pourra éventuellement chez ces patients âgés être optimisé par l’échocardiographie, mais celle-ci n’est pas indispensable au premier chef. En tout cas, rien ne permet, à ce jour, de le démontrer. Admettons tout de même qu’en pratique nous sommes quelque-

fois perplexes devant les constatations échocardiographiques ou les taux de BNP de patients insuffisants cardiaques à fraction d’éjection préservée que l’on

croyait traiter” correctement” et qui pourtant gardent une veine cave inférieure très dilatée avec des pressions pulmonaires élevées et un profil diastolique “franchement” restrictif [5-7] (**fig. 2**).

Ensuite, il y a le patient qui échappe aux traitements médicamenteux bien conduit ou celui pour lequel le traitement médicamenteux optimal “classique” ne peut être durablement prescrit. Ce cas de figure imposera de se poser des questions auxquelles l’échocardiographe pourra essayer de répondre, ou au moins essayer d’apporter des éléments de réponse :

- Paraît-il opportun de discuter une resynchronisation ?
- Paraît-il licite de discuter une assistance mécanique de longue durée et laquelle ?

>>> Chacun sait que la recommandation actuelle pour la pose d’un stimulateur de resynchronisation n’utilise

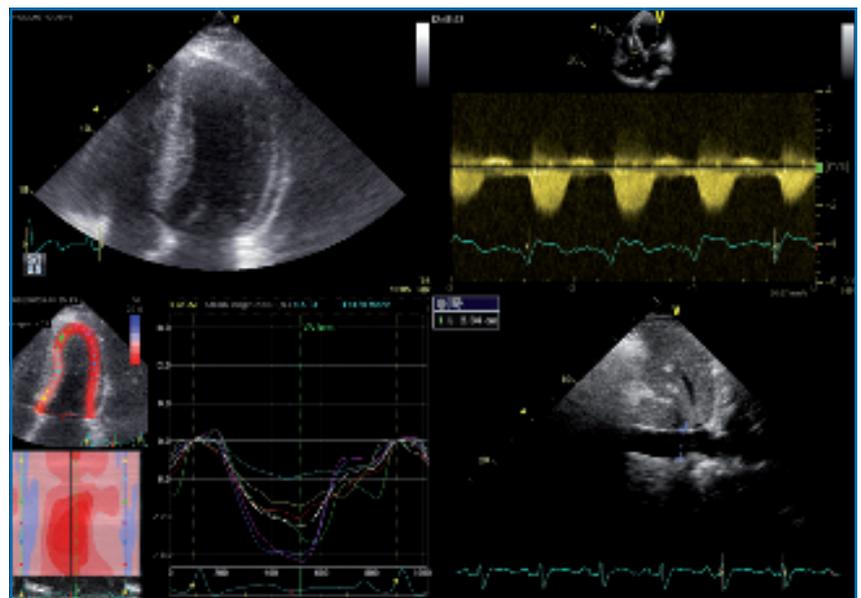


FIG. 2 : Insuffisance cardiaque à FE préservée (FEVG 60% avec hypertrophie ventriculaire gauche et un strain global longitudinal altéré à -12% pour une normale à -20%). Il y a de larges oreillettes, un large ventricule droit, une large veine cave inférieure et une fuite tricuspide presque laminaire.

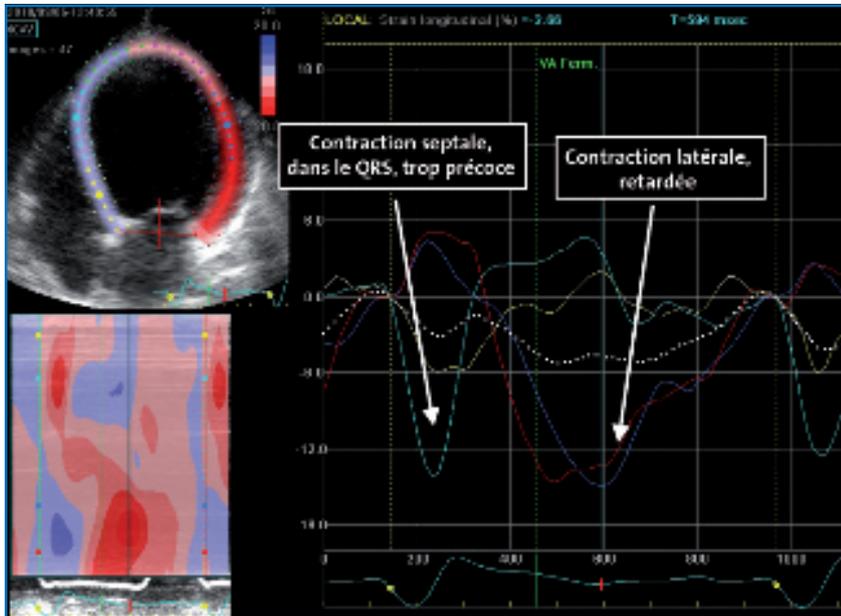


FIG. 3 : Un asynchronisme mécanique encourageant à proposer une resynchronisation chez un patient symptomatique sous traitement pharmacologique bien conduit et pour lequel se pose l'indication éventuelle d'un défibrillateur automatique implantable du fait de son âge et de sa fraction d'éjection.

l'échocardiographie que pour vérifier que la FEVG est inférieure à 35 % et que le diamètre télédiastolique est supérieur à 55 mm. Les données, en particulier de l'étude bien connue sous l'acronyme "PROSPECT", n'ont pas permis de retenir un critère échocardiographique simple, susceptible de remplacer la largeur du QRS. L'échocardiographe a sans doute pourtant des éléments de réponse, certes encore fragiles, pour améliorer la sélection des patients susceptibles de répondre à la resynchronisation. Plusieurs travaux sont publiés depuis PROSPECT et, s'il n'existe pas un critère ou un score "simple", il existe des pistes que l'échocardiographe aguerri à l'étude des asynchronismes peut utiliser pour aider son collègue rythmologue à implanter ou pas, et comment, un patient insuffisant cardiaque systolique. Il y a l'approche multiparamétrique basée sur l'idée que plus il y a de critères d'asynchronisme mécanique, plus la probabilité de répondre à la resynchronisation sera importante

(*fig. 3*). Il y a l'approche basée sur le *speckle tracking* (ou *2D-strain*) avec

en particulier l'analyse des décalages entre les pics dans le sens radial. Il y a aussi des approches plus physiopathologiques qui sont proposées et qui devraient émerger dans un avenir proche. Les courbes de *strain* (déformations myocardiques régionales) permettent en effet un traitement automatisé et donc reproductible de l'asynchronisme temporel. Un paramètre tel un coefficient de perte d'énergie (efficace à l'éjection peuvent ou pourront bientôt être calculés) [8-13].

Ensuite, une fois le patient implanté d'un stimulateur, l'échocardiographie reste à ce jour la méthode de choix pour permettre d'optimiser les modalités de stimulation. Pas à pas, il va pouvoir être testé les différents délais atrioventriculaires et, éventuellement, les différents délais interventriculaires pour essayer de trouver la configuration qui donne le meilleur débit cardiaque.

>>> L'assistance mécanique connaît un essor important en pont à la transplantation ou quelquefois en "destination

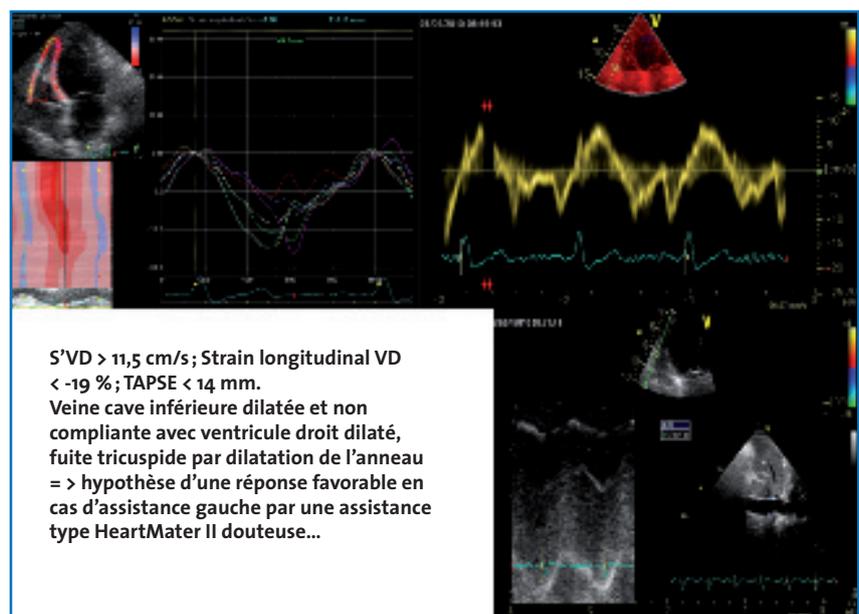


FIG. 4 : Etude de la fonction ventriculaire droite chez un patient en stade IV, candidat à une implantation d'une assistance mécanique de longue durée.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

therapy". Il existe en particulier des dispositifs peu encombrants permettant de donner une qualité de vie très satisfaisante pendant plusieurs années. Ces dispositifs, tel l'Heartmate-2, sont implantés à la pointe du ventricule gauche et nécessitent donc que d'abord le patient ne soit pas porteur d'une prothèse valvulaire mécanique, mais aussi qu'il ne soit pas porteur d'une insuffisance aortique ou d'un thrombus intracardiaque (limite aussi chez le patient ayant un ventricule gauche non compacté). Point important aussi, l'insuffisance cardiaque droite doit être traquée. Il faut porter une attention toute particulière aux pressions droites, aux valeurs de TAPSE (< 14 mm), s'VD (< 11 cm/s), voire à celle du *strain* de la paroi libre de ce ventricule droit [14] (fig. 4).

Conclusion

L'échocardiographie est indispensable au diagnostic et au suivi de l'insuffisant cardiaque à tous les stades.

Elle permet d'aborder des thérapeutiques spécifiques (chirurgie mitrale, assistance, resynchronisation...).

Elle peut aussi aider à monitorer l'hémodynamique pour les patients les plus sévères et les plus instables. Le développement d'échoscopes de poche ouvre même la voie à une utilisation des

ultrasons en ambulatoire, en dehors des laboratoires dédiés.

Bibliographie

- DICKSTEIN K *et al.* 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2677-2687.
- DICKSTEIN K *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-2442.
- LANG RM *et al.* Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006; 7: 79-108.
- FRANCIS GS *et al.* ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant: a report of the ACCF/AHA/ACP Task Force on Clinical Competence and Training. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 424-453.
- PAULUS WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. *Heart*, 2010; 96: 1147-1153.
- PAULUS WJ, VAN BALLEGOIJ JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 526-537.
- PAULUS WJ *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement

on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2539-2550.

- PARSAI C *et al.* Low-dose dobutamine stress echo to quantify the degree of remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2009; 30: 950-958.
- PARSAI C *et al.* Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J*, 2009; 30: 940-949.
- LIM P *et al.* Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2008; 118: 1130-1137.
- DONAL E *et al.* Is cardiac resynchronization therapy an option in heart failure patients with preserved ejection fraction? Justification for the ongoing KaRen project. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010; 103: 404-410.
- DONAL E, LECLERCQ C, DAUBERT JC. New hopes in the echocardiography of cardiac resynchronization therapy? Merits of a combined assessment of left ventricular dyssynchrony and contractility. *Heart Rhythm*, 2010; 7: 662-663.
- DONAL E *et al.* Selection of patients responding to cardiac resynchronization therapy: implications for echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009; 102: 65-74.
- LUND LH, MATTHEWS J, AARONSON K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 434-443.

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

La Revue de Presse

Revue de Presse

Toutes les semaines, nous vous proposons de recevoir par mail une courte analyse d'articles publiés dans la presse cardiologique internationale.

L'accès à la Revue de Presse nécessite une inscription premium totalement gratuite.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Dépistage des syndromes d'apnées dans l'insuffisance cardiaque

RÉSUMÉ : Les syndromes d'apnées du sommeil (SAS) sont fréquents au cours de l'insuffisance cardiaque chronique (environ 80 %). Les apnées et les hypopnées peuvent être de deux types : obstructif (SASo) ou central (SASc).

La technique de référence pour la quantification des apnées et la caractérisation du type de SAS est la polysomnographie combinant la mesure de paramètres ventilatoires, cardiaques et neurologiques. Malheureusement, l'accessibilité de la polysomnographie est encore limitée. Du fait de la fréquence élevée des troubles du sommeil dans l'insuffisance cardiaque, il semble logique de recourir directement à la polygraphie qui permet une quantification approximative du SAS et de son type (central ou obstructif) pour le dépistage des SAS.



→ T. DAMY

Unité fonctionnelle insuffisance cardiaque, Fédération de cardiologie, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL, INSERM IMRB
Equipe 8. Faculté de Médecine, UPEC.

Les syndromes d'apnées du sommeil (SAS) sont fréquents au cours de l'insuffisance cardiaque chronique. La prévalence des SAS dans l'insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche variaient selon la littérature de 45 à 83 % [1-3]. Le diagnostic des SAS repose sur la quantification de l'indice d'apnées-hypopnées (IAH), soit le nombre d'apnées (arrêts du flux respiratoire) et hypopnées (diminutions du flux respiratoire) survenant pendant le sommeil divisé par le nombre d'heures de sommeil. La technique de référence pour mesurer cet indice et le temps de sommeil est la polysomnographie (cf. ci-dessous). Les apnées et les hypopnées peuvent être de deux types : obstructives (SASo) ou centrales (SASc) et associées ou non à des épisodes de respiration périodique appelés respiration de Cheyne-Stokes (CSR). Les syndromes d'apnées exercent des effets délétères sur la fonction myocardique et sur le remodelage cardiaque [4]. La détermination du type de SAS est importante pour mettre en place un traitement adapté au type de SAS.

>>> Les SASo sont liés à l'obstruction des voies aériennes supérieures lors de l'inspiration. Cette obstruction entraîne des mouvements de lutte du thorax et de l'abdomen qui aboutissent à la libération des voies aériennes. Ces mouvements sont mesurables par des capteurs et aident à l'identification des apnées et hypopnées obstructives. De nombreux facteurs peuvent favoriser cet obstacle : baisse du tonus musculaire, facteurs neuro-hormonaux (etc.). Les apnées entraînent une augmentation de l'activité des chémorécepteurs des vaisseaux périphériques du système sympathique et par conséquent une vasoconstriction accrue. Ces mécanismes sont délétères et favorisent l'apparition de l'athérosclérose, ce qui explique pourquoi le SASo est de plus en plus considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière. Les conséquences cardiovasculaires de ces apnées sont importantes et associent une élévation de la pression artérielle, une diminution du taux d'oxygène dans le sang et dans les tissus, une augmentation de l'activité du système orthosympathique, du stress oxydatif et de l'inflammation [5-7]. Les syndromes obstructifs nécessitent un traitement par

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

ventilation nocturne avec des appareils générant une pression expiratoire positive continue (CPAP).

>>> Le SASc est défini par une interruption du flux aérien avec disparition des mouvements thoraco-abdominaux [8]. La physiopathologie du SAS central est complexe [9]. La sévérité du SASc est corrélée à l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche [9]. La congestion pulmonaire entraîne une hyperventilation et une hypocapnie sous le seuil activateur de la respiration, entraînant ainsi une apnée. Le SASc est un marqueur pronostique important pour l'insuffisance cardiaque [10]. En cas de SASc, il est recommandé de majorer initialement le traitement (médical ou rythmologique) de l'insuffisance cardiaque. Certaines équipes utilisent la ventilation auto-asservie (AutosetCS, ResMed) qui a démontré son intérêt pour améliorer la fraction d'éjection ventriculaire gauche [11]. Une étude de morbi-mortalité est en cours (SERVE-HF).

Enfin, il existe des patients avec SAS mixte qui associent les deux types précédents.

Techniques de dépistage et de diagnostic des syndromes d'apnées du sommeil

La technique de référence pour faire le diagnostic des SAS est la polysom-

nographie, elle permet de quantifier de manière exacte l'indice d'apnée-hypopnée et le temps de sommeil. Toutefois, devant la difficulté d'accès à ce dernier examen du fait de la limitation d'accès des laboratoires du sommeil, plusieurs techniques de dépistages sont proposées :

1. Interrogatoire et examen clinique

Le SAS obstructif est caractérisé par la survenue lors du sommeil de ronflements et de pauses respiratoires faciles à rechercher à l'interrogatoire du patient ou de sa/son conjoint(e). Le SAS entraînant des microéveils qui suivent les apnées, le sommeil n'est pas récupérateur et les patients porteurs de SAS ont souvent une somnolence diurne et des céphalées matinales. Cette somnolence diurne peut être quantifiée par un questionnaire : l'échelle de somnolence d'Epworth. La probabilité de s'endormir est évaluée dans huit situations de la vie courante et est cotée de 0 à 3. La somnolence est jugée excessive quand le score est supérieur à 7/24.

Malheureusement, dans l'insuffisance cardiaque, cette échelle est mise en défaut. Les patients insuffisants cardiaques ont de multiples symptômes et peuvent être asthéniques du fait de leur insuffisance cardiaque sans avoir de syndrome d'apnées. Ce qui explique que le score des patients avec insuffisance car-

diaque systolique et SAS ne diffère pas de ceux sans SAS [3].

2. L'oxymétrie (fig. 1)

L'examen de dépistage des SAS le plus simple est l'oxymétrie qui correspond à la mesure de la saturation en oxygène (\pm capteur du pouls = mesure de la fréquence cardiaque). La mesure de la saturation est réalisée par un capteur mise en place au niveau d'un doigt raccordé à un boîtier d'enregistrement attaché au poignet (fig. 1). L'analyse des désaturations nocturnes est rapide et simple. Une désaturation est une diminution de 4 % de la saturation en oxygène dans le sang par rapport à la valeur basale du sujet. Ce nombre de désaturations rapporté au nombre d'heures de l'enregistrement ou temps de sommeil quantifié par le patient permet de calculer un indice de désaturation. En cas de 5 épisodes de désaturation par heure, ou 10 suivant les auteurs, il est nécessaire d'effectuer un test diagnostique complémentaire. En diminuant le seuil, on augmente la sensibilité, mais la spécificité diminue.

L'oxymétrie peut s'associer également à un capteur nasal qui mesurera le débit et le ronflement (Apnea Link, ResMed). L'intérêt de l'oxymétrie nocturne dépend de la prévalence des SAS dans la population étudiée. Ainsi, si la prévalence est faible, l'utilisation de

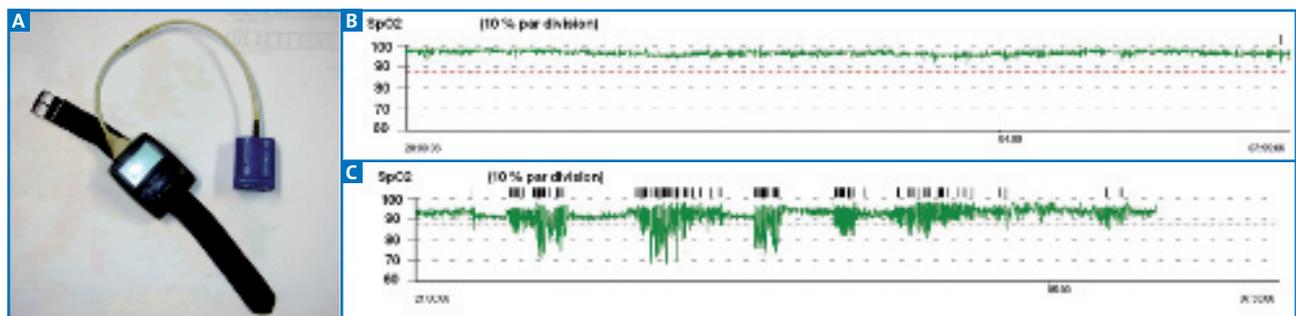


Fig. 1: Oxymétrie (A), tracé normal (B), tracé avec désaturation (C).

l'oxymétrie nocturne va limiter la réalisation de la polysomnographie. Lorsque la prévalence est forte (comme dans l'insuffisance cardiaque), son intérêt est moins important, car il faudra alors réaliser les deux examens (oxymétrie et polysomnographie) chez un grand nombre de patients.

3. La polygraphie ventilatoire (fig. 2 à 4)

La polygraphie respiratoire associe l'enregistrement du débit ventilatoire par un capteur nasal, des mouvements thoraco-abdominaux par des capteurs thoraciques et abdominaux et de la saturation en oxygène par un oxymètre. Ce système peut être couplé à un capteur de position permettant de savoir si les apnées surviennent dans une position précise (généralement décubitus dorsal). Cet examen ne permet pas de mesurer la qualité du sommeil et le temps de sommeil. Ce dernier devra donc être recueilli par l'interrogatoire, ce qui limite l'interprétation des résultats. Par ailleurs, la classification des hypopnées en centrales ou obstructives peut s'avérer délicate. Toutefois, cet examen permet de dépister et de classer la plupart des SAS.

4. Le Holter-ECG

Tous ces tests de dépistages ne s'intéressent pour la plupart qu'à la quantification directe des apnées et hypopnées. De manière intéressante, ces événements respiratoires ont des conséquences sur la variabilité du rythme sinusal et de la tension artérielle. Ainsi, Roche *et al.* ont démontré que les patients avec SAS obstructifs (sans insuffisance cardiaque) présentaient une altération du système nerveux autonome pendant les événements apnéiques quantifiable par la réalisation d'un simple Holter-ECG par l'analyse de la variabilité R, mesurée dans les basses fréquences. Roche *et al.* ont proposé un indice: %VLFI (*Very Low Frequency Increment*) et ont démontré que le %VLFI était facile-

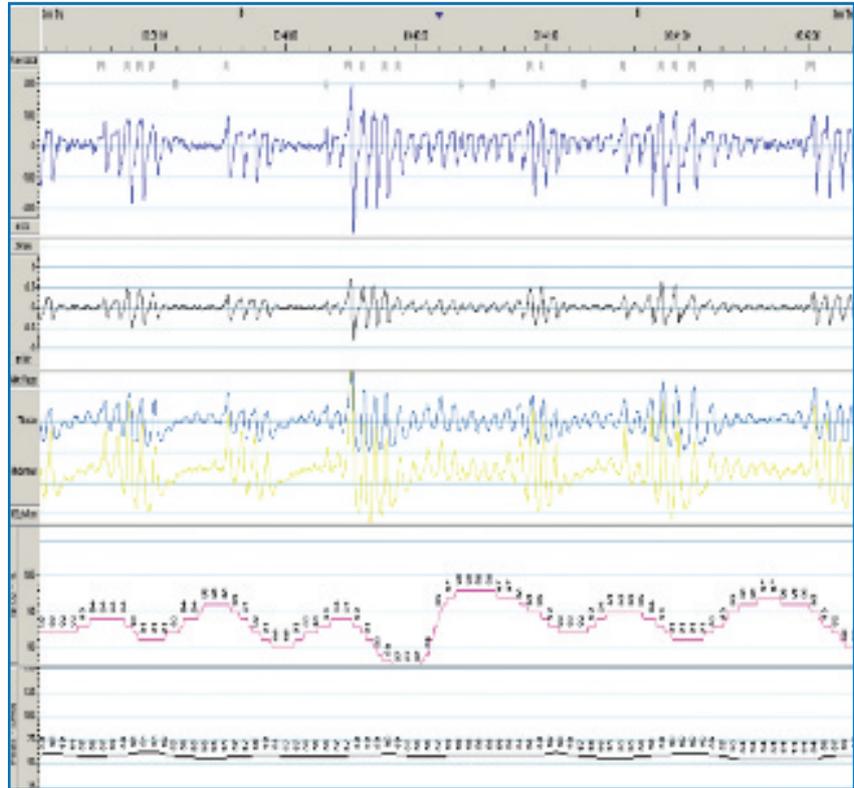


FIG. 2 : Tracé de polygraphie montrant un SAS obstructif.

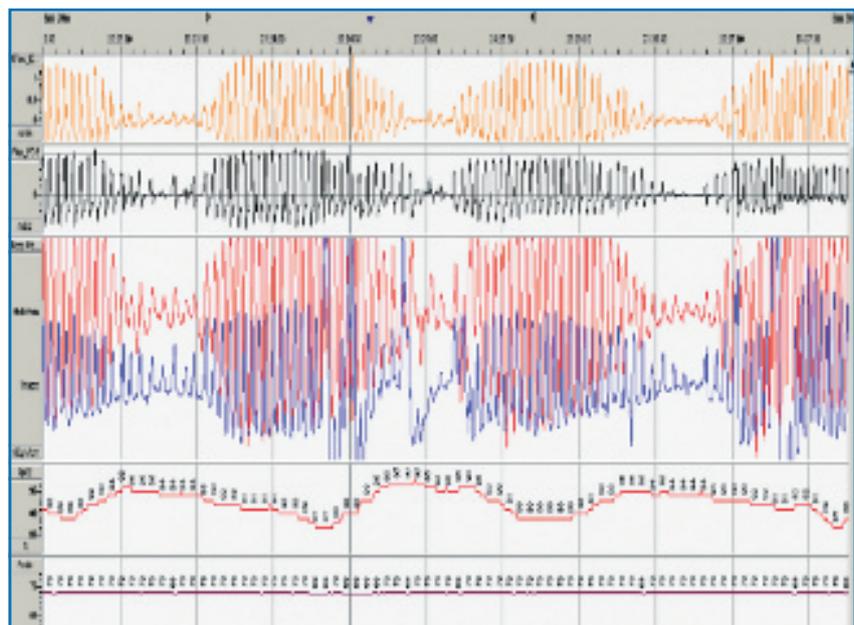


FIG. 3 : Tracé de polygraphie montrant un SAS central.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

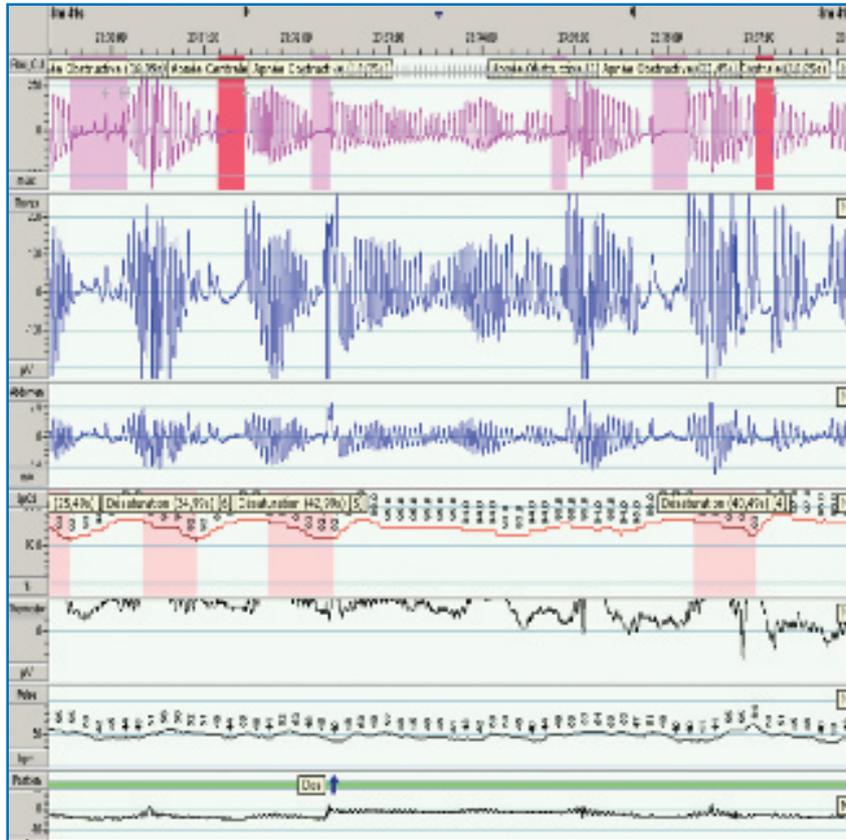


FIG. 4 : Tracé de polygraphie montrant l'alternance d'événements centraux et obstructifs chez le même patient.

ment mesurable et donc utilisable par le cardiologue car mesuré automatiquement par les logiciels de lecture d'ECG. (Frédéric Roche *et al.*).

Malheureusement, la mesure du % VLFI n'est pas fiable dans l'insuffisance cardiaque et peut conduire à une sous-estimation des SAS [12], d'une part parce qu'un tiers des patients ne sont pas en rythme sinusal mais en arythmie (fibrillation atriale, extrasystolie) ou dépendant d'un pacemaker (d'autant plus la nuit lorsque le rythme se ralentit), d'autre part du fait d'une dysautonomie importante et de la présence de traitements médicamenteux qui interfèrent avec la variabilité du rythme sinusal. L'utilisation de ce test est donc limitée dans l'insuffisance cardiaque.

5. La polysomnographie (fig. 5 et 6)

C'est la technique de référence pour faire le diagnostic précis des SAS et définir leur type (central ou obstructif). L'examen peut être réalisé en ambulatoire ou en laboratoire du sommeil. Elle permet la mesure simultanée de la saturation en oxygène (oxymétrie), des mouvements respiratoires (capteurs thoraciques et abdominaux, indispensable pour définir le type de SAS), du flux aérien (capteur nasal), du ronflement (capteurs de son situés à la base du cou), de la position du sommeil (capteur de position ; ex. : apnée en décubitus dorsal chez certains patients), de l'électroencéphalogramme (définir les phases de sommeil et quantifier sa durée effective), de l'électrocardiogramme et de l'électromyogramme du menton et des jambes (mesure les mouvements anormaux de jambe).

L'ensemble des données recueillies est stocké dans un boîtier. L'installation de l'ensemble des capteurs est longue. La multiplicité des paramètres recueillis lors de cet examen explique clairement sa fiabilité puisqu'il permet de quanti-



FIG. 5 : Patient appareillé pour une polysomnographie.

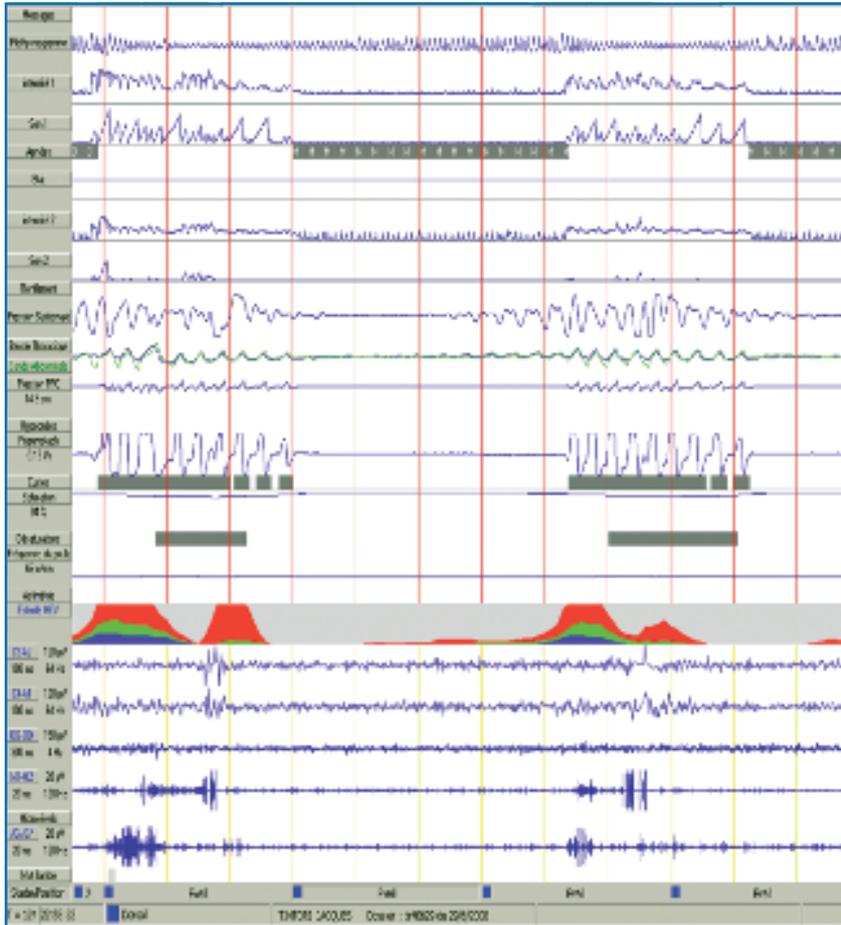


FIG. 6 : Tracé de polysomnographie montrant l'ensemble des données recueillies.

fier de manière objective et précise la durée de sommeil et de caractériser le type central ou obstructif des apnées mais également des hypopnées. Sa complexité explique également son accès limité et le temps que nécessite son interprétation.

Conclusion

Les syndromes d'apnées du sommeil sont très fréquents dans l'insuffisance cardiaque. L'interrogatoire ne suffit pas à éliminer leur présence et leur recherche par une polygraphie doit être systématique. La présence d'un SAS obstructif doit conduire à la mise en route d'une

ventilation nocturne par CPAP. La présence d'un SAS central est un facteur de mauvais pronostic qui doit conduire à un renforcement du traitement de l'insuffisance cardiaque (traitement médical et resynchronisation). La ventilation nocturne améliore la FEVG de ces patients et l'étude SERVE-HF permettra de conclure à son intérêt en termes de morbidité et mortalité.

REMERCIEMENTS :

Remerciements à M. Laurent Margarit pour l'aide dans la rédaction de ce manuscrit.

Bibliographie

- SCHULZ R, BLAU A, BORDEL J *et al.* Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J*, 2007; 6 : 1201-1205.
- SIN DD, FITZGERALD F, PARKER JD *et al.* Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 4 : 1101-1106.
- PAULINO A, DAMY T, MARGARIT L *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009; 3 : 169-175.
- DAMY T, PAULINO A, MARGARIT L *et al.* Left ventricle remodelling is associated with sleep-disordered breathing in non-ischaemic cardiopathy with systolic dysfunction. *J Sleep Res*, 2011; Mar : 101-109.
- TERAMOTO S, YAMAMOTO H, YAMAGUCHI Y *et al.* Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome. *Chest*, 2005; 3 : 1074-1075.
- WOLF J, LEWICKA J, NARKIEWICZ K. Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007; 3 : 233-240.
- TERAMOTO S, YAMAMOTO H, OUCHI Y. Increased plasma interleukin-6 is associated with the pathogenesis of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 2004; 5 : 1964-1965; author reply 1965.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 1999; 5 : 667-689.
- BRADLEY TD, FLORAS JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*, 2003; 13 : 1822-1826.
- JAVAHERI S, SHUKLA R, ZEIGLER H *et al.* Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 20 : 2028-2034.
- PHILIPPE C, STOICA-HERMAN M, DROUOT X *et al.* Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*, 2006; 3 : 337-342.
- DAMY T, D'ORTHO MP, ESTRUGO B *et al.* Heart rate increment analysis is not effective for sleep-disordered breathing screening in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res*, 1 Pt 2 : 131-138.

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

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Traitements "électriques" de l'insuffisance cardiaque

RÉSUMÉ : Les avancées scientifiques et technologiques concernant les prothèses cardiaques ont permis d'élargir les indications d'implantation chez ces patients : d'une part dans le cadre de la prévention primaire de la mort subite avec l'implantation de défibrillateur automatique implantable, et d'autre part dans le cadre de la resynchronisation cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques présentant un trouble de conduction intra-ventriculaire établi par l'allongement de la durée des complexes QRS sur l'ECG (associée ou non à un défibrillateur).

Tout patient insuffisant cardiaque systolique devrait donc être évalué pour l'implantation éventuelle d'un défibrillateur et/ou d'une resynchronisation cardiaque.



→ **N. LELLOUCHE, M. HASSINE**
Fédération de Cardiologie,
Hôpital Henri Mondor, CRETEIL.

L'insuffisance cardiaque est une affection très fréquente touchant surtout la population âgée. Son incidence est en constante augmentation et sa mortalité reste élevée, de l'ordre de 50 % à 5 ans malgré les nouvelles thérapeutiques médicamenteuses. Enfin, elle représente un coût de soins extrêmement élevé pour l'ensemble des sociétés occidentales.

Les avancées scientifiques et technologiques concernant les prothèses cardiaques ont permis de montrer que les patients insuffisants cardiaques systoliques pouvaient bénéficier de ces prothèses électriques de deux manières :

- par l'implantation de manière prophylactique de défibrillateurs automatiques implantables (DAI) dans le cadre de la prévention de la mort subite chez ces patients à haut risque,
- par la resynchronisation cardiaque (associée ou non à un défibrillateur) chez les patients présentant en plus un trouble de conduction intraventriculaire établi par l'allongement de la durée des complexes QRS sur l'ECG.

Nous ne traiterons pas dans cet article des indications de prévention secondaire de l'implantation de DAI chez l'insuffisant cardiaque qui rejoignent celles de la population générale.

Indications du DAI en prévention primaire chez le patient insuffisant cardiaque systolique

Ces indications sont résumées dans le **tableau I** et reposent sur les recommandations françaises publiées en 2006.

1. Chez l'insuffisant cardiaque d'origine ischémique

Les indications découlent de deux études :

>>> **L'étude MADIT II** [1] qui a testé l'efficacité du DAI sur la mortalité globale de patients ayant fait un infarctus du myocarde datant d'au minimum 1 mois, ou 3 mois après une revascularisation coronarienne (par angioplastie ou par pontage) et dont la FE était ≤ 30 % sans

<ul style="list-style-type: none"> ● Cardiopathie ischémique stable (1 mois post-infarctus ou 3 mois après revascularisation (angioplastie ou pontage aorto-coronaire)) avec FEVG \leq 30 % (MADIT II) ● Cardiopathie ischémique stable (1 mois post-infarctus ou 3 mois après revascularisation (angioplastie ou pontage aorto-coronaire)) avec FEVG entre 31 % et 35 % et arythmie ventriculaire déclenchable (MADIT I) ● Cardiopathie non-ischémique avec FEVG \leq 30% et dyspnée stade II ou III NYHA (SCD-Heft).
FEVG = Fraction d'éjection du ventricule gauche; NYHA= New York Heart Association.

TABLEAU I : Indications de défibrillateur chez l'insuffisant cardiaque systolique en prévention primaire (recommandations françaises de 2006).

autre élément de stratification. L'étude a montré une réduction relative significative de 31 % de la mortalité globale chez les patients assignés dans le groupe DAI (HR = 0,69 ; p = 0,0016). L'efficacité du DAI était similaire quels que soient l'âge, le sexe, la FE, la classe NYHA ou la durée du QRS.

» L'indication actuelle retenue à partir de cette étude est donc : cardiopathie ischémique stable (1 mois post-infarctus ou 3 mois après revascularisation [angioplastie ou pontage aorto-coronaire]) avec FEVG \leq 30 %.

» L'étude MADIT I [2] qui a testé l'efficacité du DAI sur la mortalité globale de patients ayant fait un infarctus du myocarde datant d'au minimum 1 mois ou 3 mois après une revascularisation coronarienne (par angioplastie ou par pontage) et dont la FE était \leq 35 %. Par ailleurs, ces patients présentaient des épisodes de TV non soutenue asymptomatique au Holter des 24 heures et une stimulation ventriculaire positive persistante après administration de procaïnamide. Cette étude a montré une réduction relative significative de 54 % de la mortalité globale chez les patients assignés dans le groupe DAI (HR = 0,46 ; p = 0,009).

» L'indication actuelle retenue à partir de cette étude est donc : cardiopathie ischémique stable (1 mois post-infarctus ou 3 mois après revascularisation [angioplastie ou pontage aorto-coronaire]) avec FEVG entre 31 % et 35 % et une aryth-

mie ventriculaire déclenchable lors de la stimulation ventriculaire programmée.

2. Chez l'insuffisant cardiaque d'origine non ischémique

Les indications reposent sur une étude principale. Il s'agit de l'étude SCD Heft (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) [3] qui est une étude incluant des patients avec une FE \leq 35 % et en classe NYHA II ou III. Ces patients étaient randomisés en trois groupes : l'un avec DAI, un autre avec de l'amiodarone et un dernier avec un placebo. Après un suivi médian de 46 mois, la mortalité a été identique dans les groupes placebo (29 %) et amiodarone (28 %), alors qu'elle était plus faible dans le groupe avec défibrillateur (22 %), soit une diminution du risque relatif de 23 % (HR = 0,77 ; p = 0,007).

» Cette étude a donc confirmé l'absence d'intérêt de l'amiodarone dans le cadre de la prévention de la mort subite chez l'insuffisant cardiaque. Par ailleurs, elle valide l'indication du DAI dans les cardiopathies non ischémiques avec dyspnée stade II-III NYHA et FE \leq 35 %. Il est à noter que les recommandations françaises (**tableau I**) n'ont retenu l'indication du DAI à partir de cette étude que pour les FEVG \leq 30 %.

Enfin, il est à noter qu'un patient candidat à l'implantation d'un défibrillateur doit avoir une espérance de vie estimée à plus de 1 an.

Indications de la resynchronisation cardiaque chez l'insuffisant cardiaque

Ces indications sont résumées dans le **tableau II** en incluant les dernières recommandations européennes publiées en août 2010.

1. Rappels physiopathologiques

Les troubles de la conduction sont fréquents dans l'insuffisance cardiaque systolique. On estime que 30 à 40 % des patients en insuffisance cardiaque ont des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire et/ou intraventriculaire. Ces anomalies électriques perturbent respectivement la synchronisation auriculo-ventriculaire, inter- et intraventriculaire [4, 5]. Dès lors, on peut observer des anomalies de mouvement du septum interventriculaire et de la paroi latérale, une diminution de la contractilité (dP/dt), un temps de remplissage diastolique réduit et une prolongation de la durée de la régurgitation mitrale qui sont délétères pour la fonction ventriculaire gauche [6, 7].

La resynchronisation cardiaque est assurée par une stimulation bi-ventriculaire qui correspond à une stimulation cardiaque simultanée avec deux sondes : l'une positionnée dans le ventricule droit et l'autre dans une veine épicaudique, branche du sinus coronaire permettant de stimuler le ventricule gauche. Cette méthode a prouvé son efficacité en réduisant de manière significative la morbidité et la mortalité des patients insuffisants cardiaques systoliques avec QRS larges. Toutefois, environ 1/3 des patients éligibles ne sont pas améliorés par cette resynchronisation. Il reste donc à optimiser cette technique. Cela peut notamment se faire en sélectionnant mieux les patients avant implantation.

Pour cela, de nombreux indices de prédiction échocardiographique ont été décrits. Toutefois, l'étude PROSPECT [8] a récemment montré qu'aucun

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

- Insuffisance cardiaque traitée médicalement de manière optimale avec **RS, stade III-IV NYHA, FEVG \leq 35% et QRS \leq 120 ms.**
- Insuffisance cardiaque traitée médicalement de manière optimale avec **RS, stade II NYHA, FEVG \leq 35% et QRS \geq 150 ms.**
- Insuffisance cardiaque traitée médicalement de manière optimale en **FA non réductible, stade III-IV NYHA, FEVG \leq 35% et QRS \geq 130 ms*.**
- Insuffisance cardiaque traitée médicalement de manière optimale **stade II-III-IV NYHA, FEVG \leq 35% et indication conventionnelle d'un pacemaker.**

RS= Rythme sinusal; NYHA= New York Heart Association; FEVG = Fraction d'éjection du ventricule gauche.

*Ces patients doivent être stimulés au moins 95 % du temps en biventriculaire. Il n'existe pas de recommandation particulière liée à la CRT pour l'implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur.

TABLEAU II : Indications de la resynchronisation cardiaque chez l'insuffisant cardiaque systolique (recommandations européennes 2010).

indice échographique pris isolément ne permettait à ce jour de prédire correctement la réponse à la resynchronisation cardiaque. Avec l'apparition de nouveaux outils d'imagerie comme l'IRM ou l'échographie avec le 3D, le *strain rate* ou le *speckle tracking*, d'autres indices sont en cours d'évaluation pour permettre d'améliorer la prédiction de réponse à la resynchronisation cardiaque. Cela explique aussi pourquoi pour l'instant aucun indice d'imagerie n'est utilisé dans les recommandations pour la resynchronisation cardiaque.

2. Indications chez le patient symptomatique en rythme sinusal

Ces indications sont issues de plusieurs études multicentriques randomisées dont les trois principales sont :

>>> L'étude MUSTIC [9] : cette étude a randomisé 131 patients dont 67 étaient en rythme sinusal et 64 en fibrillation atriale chronique. Ces patients étaient tous en stade III NYHA avec une fraction d'éjection inférieure à 35 %, un diamètre télédiastolique du ventricule gauche supérieur à 60 mm et des QRS \geq 150 ms. Chaque groupe de patients avait une phase de stimulation bi-ventriculaire pendant 3 mois pendant que l'autre groupe ne l'avait pas, puis inversement sur les 3 mois suivants (étude en

cross-over). Lors de la phase de stimulation bi-ventriculaire, les patients étaient significativement améliorés sur le plan symptomatique avec un test de marche allongé de 23 %, un pic de VO_2 augmenté de 8 %, un score de qualité de vie amélioré de 32 % et un nombre d'hospitalisations 3 fois moins important.

>>> L'étude COMPANION [10] : cette étude était fondée sur l'hypothèse que, par rapport à un traitement médicamenteux optimal seul de l'insuffisance cardiaque, l'adjonction d'une resynchronisation cardiaque associée ou pas à une fonction de défibrillation était susceptible de modifier favorablement le risque combiné de décès et d'hospitalisations de toute cause chez des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère (stade III-IV de la NYHA avec FE \leq 35 %) avec troubles de la conduction intraventriculaire (QRS \geq 130 ms). L'étude a conclu que la resynchronisation cardiaque avec ou sans défibrillateur a diminué le taux de mortalité toute cause confondue et de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque de 35-40 %.

>>> L'étude CARE-HF [11] : cette étude européenne a inclus des patients en stade III-IV de la NYHA avec FE \leq 35 % et QRS $>$ 150 ms ou entre 120 et 150 ms avec un critère échocardiographique de désynchronisation. La resynchronisation cardiaque a

permis dans cette population une réduction significative du risque relatif (37 %) et absolu (16 %) du critère de jugement primaire composite (mortalité ou hospitalisation pour un événement cardiovasculaire majeur) et une réduction relative de 36 % et absolue de 10 % de la mortalité totale ($p < 0,001$).

» L'indication actuelle de resynchronisation dans cette population est donc : insuffisance cardiaque traitée médicalement de manière optimale avec RS, stade III ou IV NYHA, FEVG \leq 35 % et QRS \geq 120 ms.

3. Indications chez le patient en fibrillation auriculaire chronique

Le niveau de preuve de l'efficacité de la resynchronisation cardiaque concernant les patients insuffisants cardiaques avec QRS larges et en fibrillation auriculaire chronique est plus faible car la plupart des études randomisées ont inclus des patients en rythme sinusal. Toutefois, de nombreuses publications ont souligné un effet bénéfique de la resynchronisation chez ces patients. Cependant, pour observer un bénéfice, il est admis que le patient doit être stimulé en bi-ventriculaire pendant au moins 95 % du temps. Cela implique donc un très bon ralentissement ventriculaire de la FA, le plus souvent nécessitant une ablation du nœud auriculo-ventriculaire.

» L'indication actuelle de resynchronisation dans cette population est donc : insuffisance cardiaque traitée médicalement de manière optimale en FA chronique (non réductible), stade III-IV NYHA, FEVG \leq 35 % et QRS \geq 130 ms.

4. Faut-il planter un pacemaker ou un DAI chez un patient à resynchroniser ?

Il n'existe pas à ce jour d'études démontrant la supériorité de la resynchronisation associée à un DAI ou à un pacemaker. Il est donc laissé à l'appréciation du médecin implanteur de choisir l'une ou l'autre de

ces prothèses. Toutefois, si le patient présente par ailleurs une indication à un DAI telles qu'elles ont été mentionnées dans le **tableau I** (ce qui est le plus souvent le cas chez ces patients), la resynchronisation doit être associée à l'implantation d'un défibrillateur. Enfin, il est recommandé qu'un patient présentant une indication à l'implantation d'un défibrillateur doit avoir une espérance de vie d'au moins 1 an.

5. Faut-il resynchroniser les insuffisants cardiaques paucisymptomatiques ?

Deux études récentes se sont intéressées à l'effet de la resynchronisation cardiaque chez les insuffisants en stade I-II de la NYHA :

>>> **L'étude REVERSE** [12] a inclus des patients en stade I-II de la NYHA, en rythme sinusal avec FE \leq 40 % et QRS \geq 120 ms, qui bénéficiaient d'une resynchronisation cardiaque en *cross-over*. Même si le critère principal de jugement de morbidité n'était pas significatif, cette étude a montré un effet positif de la resynchronisation cardiaque chez ces patients sur des paramètres échocardiographiques de fonction ventriculaire gauche.

>>> **L'étude MADIT CRT** [13] a étudié l'effet de la resynchronisation de patients ayant une FEVG \leq 30 %, que leur cardiopathie soit ischémique (stade I-II NYHA) ou non (stade II NYHA), qui avaient des QRS $>$ 130 ms et qui ont tous été implantés avec un DAI. Cette étude a montré que les patients resynchronisés avaient une réduction de 34 % du critère primaire combinant mortalité et décompensation cardiaque (HR = 0,66 ; p = 0,001). Cette réduction se faisait essentiellement par le biais d'une réduction de 41 % des décompensations cardiaques dans le groupe resynchronisé (13,9 vs 22,8 % ; p < 0,001).

Toutefois, ce bénéfice était particulièrement important chez les patients présentant des QRS de base \geq 150 ms. Par ailleurs, 84 % des patients inclus

dans cette étude étaient en classe II de la NYHA. Ces éléments expliquent que l'indication retenue chez les patients paucisymptomatiques soit : FEVG \leq 35 % en stade II de la NYHA avec QRS \geq 150 ms.

6. Faut-il resynchroniser les insuffisants cardiaques avec QRS fins ?

De nombreuses études ont montré un intérêt potentiel à resynchroniser des patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec QRS fins. Toutefois, l'étude RethinQ [14] a montré l'absence de bénéfice d'une resynchronisation chez des patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec QRS $<$ 120 ms et présentant une indication à un DAI. Il n'existe donc actuellement aucune indication à resynchroniser des patients insuffisants cardiaques avec QRS fins. Des indices prédictifs de désynchronisation dans cette population sont en cours d'évaluation pour sélectionner de potentiels répondeurs à la resynchronisation cardiaque.

Conclusion

Les indications d'implantation de prothèses cardiaques se sont considérablement élargies ces dernières années chez les patients insuffisants cardiaques systoliques du fait de l'effet bénéfique en prévention primaire du DAI pour diminuer la mortalité subite dans cette population à haut risque. Par ailleurs, la resynchronisation cardiaque (plus ou moins associée à un DAI) est aujourd'hui un traitement incontournable des patients insuffisants cardiaques systoliques avec trouble de conduction intra-ventriculaire.

Bibliographie

1. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 877-883.
2. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS *et al.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary

disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996 ; 335 : 1933-1940.

3. BARDY GH, LEE KL, MARK DB *et al.* Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 225-237.
4. SHAMIM W, FRANCIS DP, YOUSUFUDDIN M *et al.* Interventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 1999 ; 70 : 171-178.
5. SCHOELLER R, ANDRESEN D, BUTTNER P *et al.* First or second degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1993 ; 71 : 720-726.
6. GRINES CL, BASHORE TM, BOUDOULAS H *et al.* Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 1989 ; 79 : 845-853.
7. PANDIS IP, ROSS J, MUNLEY B *et al.* Diastolic mitral regurgitation in patients with atrioventricular conduction abnormalities: A common finding by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1986 ; 7 : 768-774.
8. CHUNG ES, LEON AR, TAVAZZI L *et al.* Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, 2008 ; 117 : 2608-2616.
9. CAZEAU S, LECLERCQ C, LAVERGNE T *et al.* Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. MUSTIC Study. *N Engl J Med*, 2001 ; 344 : 873-880.
10. BRISTOW MR, SAXON LA, BOEHMER J *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 2140-2150.
11. CLELAND JG, DAUBERT JC, ERDMANN E *et al.* The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1539-1549.
12. ST JOHN SUTTON M, GHIO S, PLAPPERT T *et al.* Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation*, 2009 ; 120 : 1858-1865.
13. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 1329-1338.
14. BESHAI JF, GRIMM RA, NAGUEH SF *et al.* Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 2461-2471.

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

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Greffe cardiaque et assistance chronique : état actuel

RÉSUMÉ : Les centres d'insuffisance cardiaque doivent prendre en charge une population croissante de patients en insuffisance cardiaque avancée, longtemps compensée par le traitement médicamenteux et la resynchronisation. Chez ces patients, une transplantation ou une assistance circulatoire peuvent être discutées, mais la conjoncture s'est profondément modifiée en raison de la modification du profil clinique des patients, de l'aggravation de la carence en greffons et des règles d'attribution des greffons et des progrès majeurs de l'assistance monoventriculaire gauche.

Cet article fait le point sur les résultats de la transplantation cardiaque et l'assistance circulatoire et met en perspective ces résultats pour discuter les stratégies de prise en charge.



→ J.N. TROCHU, N. PIRIOU,
J.C. ROUSSEL, F. VALLEIX,
F. FLOCH, S. PATTIER,
M. MICHEL, M. TREILHAUD,
J.P. GUEFFET

Clinique cardiologique
et des maladies vasculaires,
l'Institut du thorax, INSERM, UMR915,
CHU, NANTES.

Les progrès de la prise en charge médicale des patients insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique au cours des vingt dernières années se sont traduits par une amélioration de la survie et de la qualité de vie grâce à la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des bêtabloquants, des antagonistes de l'angiotensine 2, des anti-aldostérones aux stades avancés ou en post-infarctus, de la resynchronisation cardiaque et du défibrillateur, et enfin à l'organisation d'une prise en charge multidisciplinaire basée sur l'éducation du patient et la coordination des soins [1, 2].

Cette prise en charge a eu aussi pour conséquence une modification du profil clinique des patients et une augmentation importante des patients en insuffisance cardiaque avancée.

Le contexte : forte croissance de l'insuffisance cardiaque avancée, pénurie de greffons, les superurgences

La prévalence de l'insuffisance cardiaque est estimée en Europe entre 2 et

3 % de la population, avec 15 millions de patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique. Les patients en insuffisance cardiaque avancée représentent environ 0,4 % de la population, soit environ 60 000 patients. Si l'on estime qu'environ 50 % ont une altération de la fonction systolique et que 30 % sont âgés de moins de 65 ans, on peut estimer qu'il existe environ 10 000 patients en Europe chez qui peut se discuter une greffe, un cœur artificiel total ou une assistance circulatoire.

Les centres référents doivent faire face à une augmentation croissante de patients très invalidés et à risque élevé de mortalité. Au stade d'insuffisance cardiaque avancée, il est fréquent que les IEC et bêtabloquants soient mal tolérés (hypotension, hyperkaliémie, mauvaise tolérance rénale, asthénie) et que leurs doses doivent être diminuées, ou qu'ils doivent être arrêtés [3], d'autant que les bénéfices des IEC à long terme semblent être moins marqués [4]. Pour contrôler la congestion, les posologies de diurétiques doivent être fortement augmentées. La réduction de la mortalité rythmique notée dans les essais cliniques avec les défibrillateurs se traduit par une aug-

mentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [5].

Longtemps compensée par le traitement médicamenteux et la resynchronisation, l'insuffisance cardiaque évolue à bas bruit, une hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire disproportionnée s'installe, en parallèle de la dysfonction ventriculaire droite, très souvent sans être reconnue, et les patients sont adressés trop tardivement aux centres référents, alors que le retentissement systémique est déjà très marqué. Ces patients ont alors souvent dépassé l'âge de la transplantation ou cumulé un nombre de comorbidités qui les contre-indiquent à la transplantation. Ces patients sont en classe III ou IV de la NYHA, ont des symptômes d'insuffisance cardiaque : dyspnée, fatigue présente au repos ou lors d'efforts minimes, et des épisodes répétés de rétention hydro-sodée ou de bas débit cardiaque. Ils ont une altération sévère de la fonction systolique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, des anomalies marquées du remplissage mitral, des signes d'augmentation des pressions de remplissage (pression capillaire pulmonaire > 16 mmHg, pression veineuse centrale > 12 mmHg), des taux élevés de BNP ou de NT-pro-BNP. Leurs capacités fonctionnelles sont très altérées avec une limitation majeure des activités quotidiennes (distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes généralement inférieure à 300 m, et pic de VO₂ inférieur à 12-14 mL/min/kg). Ces patients sont fréquemment réhospitalisés (plus d'une hospitalisation au cours des 6 derniers mois). L'ensemble de ces signes survient malgré l'optimisation (ou les tentatives) du traitement médicamenteux et la resynchronisation cardiaque [6].

La transplantation cardiaque en France et en Europe a profondément évolué ces vingt dernières années. En France, après une période très dynamique au cours des années 90 avec plus de 600 transplanta-

tions cardiaques par an, le nombre de transplantations a constamment diminué pour se stabiliser autour de 360 par an (5,6 par million d'habitant), pour environ 800 patients en attente. La pénurie est évaluée à 2,2 patients en attente pour une greffe réalisée. La mortalité sur liste d'attente est stable, mais ce critère est en réalité peu informatif car le profil des patients inscrits sur liste d'attente a fait l'objet d'un ajustement constant par les cardiologues en charge du suivi des patients en insuffisance cardiaque avancée au cours des dernières années, en limitant le nombre de patients proposés à l'inscription en raison de la pénurie. Les patients adressés aux centres de greffe et d'assistance par les cardiologues correspondants le sont plus tardivement, sont plus âgés et cumulent plus de comorbidités, et une majorité d'entre eux ne sera donc jamais inscrite sur liste de greffe.

De plus, la modification des règles d'attribution proposée par l'Agence Biomédecine en 2004 a aussi participé à la modification du profil des patients accédant à la greffe cardiaque. Il est désormais privilégié le recours à une transplantation en superurgence nationale (SU1) pour les urgences vitales, afin de limiter le recours à l'assistance circulatoire bi- ou mono-ventriculaire pour les patients en insuffisance cardiaque aiguë ou décompensée. Une autorisation de priorité nationale (1 fenêtre de 48 heures, renouvelable 1 fois) peut donc être accordée à certains patients en fonction de critères de gravité, et après avis d'experts nationaux. Après deux périodes de 48 heures sans obtention de greffon, si cela est possible, le patient recevra une assistance mono- ou biventriculaire. Cette procédure a conduit à privilégier l'utilisation des greffons pour les patients hémodynamiquement instables traités par perfusion IV d'inotropes positifs, le plus souvent en insuffisance cardiaque récente, au détriment des patients en insuffisance cardiaque chronique et ambulatoires. 70 % des

patients inscrits en SU1 le sont dans les huit jours qui suivent l'inscription sur liste d'attente.

La plupart des centres de transplantation français ont vu leur taux de transplantations en superurgence dépasser 50 %, et parfois 90 %. Le taux moyen est en France de 53 % en 2009. Le taux d'accès à la greffe des patients en superurgence n'est pas connu, mais la disponibilité des greffons ne permet pas actuellement de répondre aux besoins et on observe en 2009 une augmentation de 12 % par rapport à 2008.

Le système de répartition aujourd'hui a atteint ses limites et ne peut plus attribuer de greffon à tous les patients en attente en SU. Ainsi, même si les durées moyenne et médiane de l'attente sur liste ne semblent pas avoir augmenté, ces chiffres masquent certainement des données très disparates car les délais d'attente pour les patients en classe IV en insuffisance cardiaque chronique non dépendants d'inotropes ont considérablement augmenté, et sont très souvent supérieurs à 1 an. Ces délais d'attente prolongés et cette limitation d'accès à la greffe pour les patients non urgents doivent être pris en compte dans les stratégies de prise en charge afin d'anticiper la dégradation inéluctable de l'état clinique associée à la majoration de la dysfonction rénale, l'apparition d'une dénutrition, la progression de l'hypertension artérielle pulmonaire et la dysfonction ventriculaire droite qui compromettent les chances de succès de greffe ou d'assistance. Ils ont aussi pour conséquence un fléchissement des résultats de la greffe cardiaque avec diminution de la survie et une augmentation de la morbidité postopératoire. La survie du receveur après greffe cardiaque réalisée entre 2005 et 2008 est de 82 % à 1 mois, 71 % à 1 an.

Ces chiffres rejoignent les résultats de la période 1990-1994, alors qu'en 2000-2004 la survie était meilleure avec 86 %

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

à 1 mois, 77 % à 1 an et 69 % à 5 ans. C'est l'augmentation de la mortalité précoce qui explique principalement la baisse de la survie, alors que les progrès des traitements immunosuppresseurs pouvaient laisser présager une amélioration de la survie dans la période la plus récente [7]. En effet, les patients greffés en superurgence sont plus instables avec un bilan prétransplantation très succinct, ou sont greffés après une attente prolongée et à un stade très tardif. Le séjour en réanimation postopératoire est souvent prolongé avec une fréquence plus importante d'insuffisance rénale et de défaillance cardiaque droite. Cette conjoncture n'est pas propre à la France, mais semble partagée par l'ensemble des autres pays européens où l'accès à la transplantation cardiaque diminue. Ces données conjoncturelles sont désormais prises en compte par les médecins en charge des patients en insuffisance cardiaque avancée lors des consultations d'annonce de transplantation et le recours à l'assistance monoventriculaire gauche est systématiquement évoqué.

Une donnée nouvelle : les progrès de l'assistance monoventriculaire gauche

En effet, parallèlement à ce contexte, les progrès technologiques majeurs réalisés dans le domaine des assistances ventriculaires gauches conduisent à les intégrer totalement dans les stratégies thérapeutiques de prise en charge des patients en insuffisance cardiaque avancée. L'avènement des pompes à débit continu s'est accompagné de progrès majeurs en termes de survie, réduction des complications infectieuses et thrombo-emboliques et amélioration de la qualité de vie. Quelle que soit l'indication (pont jusqu'à la transplantation, pont jusqu'à récupération ou implantation définitive), la sélection des patients et le moment de l'implantation sont déterminants pour le succès de cette stratégie de prise en charge.

Dans l'attente d'une greffe une assistance monoventriculaire gauche ou biventriculaire peut être proposée selon l'altération de la fonction cardiaque droite alors qu'en cas de contre indication à la transplantation seule l'assistance monoventriculaire ne peut à l'heure actuelle proposée en l'absence de cœur artificiel total disponible. Chez un patient en classe IV très invalidé dépendant ou non des inotropes qui échappe au traitement médicamenteux, une assistance monoventriculaire gauche peut être proposée. La sélection des patients doit comprendre le bilan de gravité, l'analyse du risque opératoire, et doit considérer la capacité du patient à pouvoir retourner à son domicile avec un entourage familial, médical et paramédical adéquat. Le moment de l'implantation est déterminant pour le succès. Cette chirurgie est idéalement programmée et doit survenir avant toute défaillance multiviscérale. Elle pourra être retardée quelques jours afin d'optimiser la volémie et corriger une dysfonction ventriculaire droite. L'évaluation du risque est déterminante et plusieurs scores peuvent être calculés.

Les conférences de consensus américaines [8] proposent de discuter l'indication d'une assistance monoventriculaire gauche chez les patients qui ne répondent pas au traitement médicamenteux optimal, avec une altération profonde de la FEVG (inférieure à 25 %), avec une limitation marquée des capacités fonctionnelles (pic de VO₂ inférieure à 12 mL/min/kg, ou patients dépendants de perfusion intraveineuse d'inotropes positifs) ayant une surface corporelle supérieure à 1,5 m² (certaines assistances monoventriculaires gauches ont pu être implantées avec succès chez des patients avec une surface corporelle de 1,2 m²). En 2010 l'actualisation des recommandations européennes sur l'insuffisance cardiaque reconnaît la place de l'assistance monoventriculaire gauche [9] (fig. 1).

L'évaluation du risque reste cependant difficile chez les patients en insuffisance cardiaque avancée, car il s'agit d'un groupe hétérogène de patients et il est nécessaire de faire appel aux équipes spécialisées. Cependant, il est fondamental que ces patients ne soient pas adressés trop tardivement. Par exemple, dès qu'une resyn-

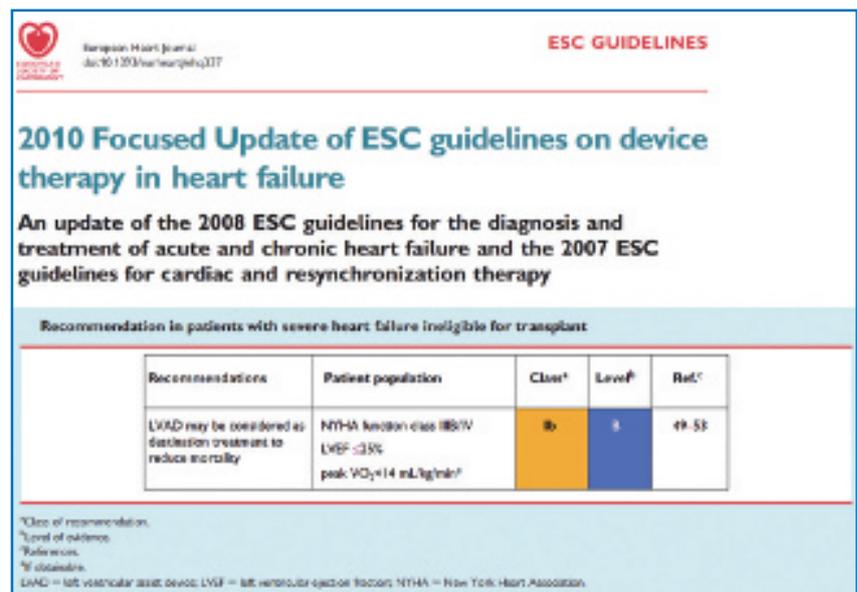


FIG. 1: Actualisation des recommandations européennes. D'après Dickstein K. European Heart Journal, 2010; 31: 2 677-2 687.

	Description	Délai pour intervention
1	Patient avec hypotension menaçante malgré une augmentation rapide des inotropes positifs, présence de signes d'hypoperfusion d'organes et augmentation des lactates et/ou acidose. "Crash and burn"	Quelques heures
2	Patient déclinant malgré les inotropes intraveineux , altération de la fonction rénale, dénutrition, non contrôle de la congestion. "Sliding on inotropes"	Quelques jours
3	Patient avec pression artérielle, fonctions rénale et hépatique stables, symptômes et état nutritionnel stables sous traitement inotropes IV continus , mais avec échecs répétés de sevrage se traduisant par la survenue d'hypotension ou d'altération de la fonction rénale. "Dependent stability"	Programmée, quelques semaines
4	Patient qui peut être stabilisé en euvoémie, mais réhospitalisé pour poussées congestives malgré des doses élevées de diurétiques. Les symptômes sont récurrents plutôt que réfractaires. "Frequent flyer"	Programmée, quelques semaines ou mois
5	Patient vivant principalement à la maison , ayant quelques activités quotidiennes, se déplaçant de chambre en chambre avec quelques difficultés. Patient à l'aise au repos sans signe congestif, mais gardant en réalité une surcharge hydrosodée permanente sous-jacente, avec souvent une altération de la fonction rénale associée. "Housebound"	Variable, dépendant de l'état nutritionnel, des fonctions des principaux organes et du niveau d'activité
6	Patient sans signe de surcharge, à l'aise au repos et dans des activités quotidiennes à la maison et des activités limitées hors de son domicile, mais dont la fatigue survient après les toutes premières minutes d'activité significative. "Walking wounded"	Variable, dépendant de l'état nutritionnel, des fonctions des principaux organes et du niveau d'activité
7	Patient sans décompensation récente ni rétention hydrosodée, sans gêne fonctionnelle au repos ni dans les efforts légers.	Transplantation cardiaque et assistance non indiquées jusqu'à présent

TABLEAU I : INTERMACS Interagency Registry of Mechanical Assisted Circulatory Support. Stevenson and Couper, JACC, 2007; 50: 748.

chronisation cardiaque est discutée, les cardiologues devraient envisager la prise en charge ultérieure en cas de réponse partielle ou non réponse et adresser le patient aux unités spécialisées dans le suivi des patients en insuffisance cardiaque avancée. Une approche basée selon différents scénarios cliniques peut être proposée. La classification InterMACS (*Interagency Registry of Mechanically Assisted*

Circulatory Support, 10) propose 7 degrés de gravité cliniques qui permettent de mieux définir le retentissement fonctionnel et le degré de gravités des patients en insuffisance cardiaque avancée (Stade D des recommandations américaines, ou stade 3 et 4 de la NYHA, **tableau I**).

Cette classification ne prend pas en compte le risque rythmique et celui-ci

peut faire basculer le patient dans un niveau de risque supérieur, mais globalement, cette classification se révèle très utile en pratique clinique quotidienne pour la prise en charge des patients et les décisions des stratégies thérapeutiques. Avant tout, les patients en défaillance multiviscérale ne sont pas une indication à l'implantation d'une assistance circulatoire en dehors d'un nombre extrêmement limité de patients, chez qui pourrait être évoquée une stratégie de pont jusqu'à la décision, dans une équipe rompue à ce type de prise en charge. Les patients de type 1 et 2 représentent actuellement en Europe les indications principales. Il n'existe pas de critères hémodynamiques stricts pour décider de l'assistance, mais le recours à des doses croissantes d'inotropes, de vasopresseurs, l'installation de signes de défaillance multiviscérale sont des paramètres déterminants qui doivent faire envisager l'implantation urgente d'une assistance ventriculaire gauche. Il s'agit le plus souvent dans ces conditions d'une indication de sauvetage chez un patient candidat à la greffe, et elle ne doit être réservée qu'à des patients stabilisés si l'on évoque une assistance définitive.

Les patients de niveau 3 sont dépendants d'une perfusion intraveineuse d'inotropes positifs. Ce stade est associé à une mortalité élevée, supérieure à 50 % à 6 mois, et les tentatives multiples de sevrage des inotropes devraient être évitées. Les perfusions au domicile d'inotropes positifs ne doivent pas être encouragées en dehors d'une stratégie d'accompagnement de fin de vie. Une étude réalisée dans un sous-groupe de patients de l'étude REMATCH dépendants des inotropes positifs [11] montre que la survie des patients dans le bras traitement médicamenteux était inférieure (24 % à 1 an) à celle des patients traités par assistance circulatoire pulsatile (49 % à 1 an). On peut considérer que cette étude est ancienne et que la stratégie médicale actuelle offre une meilleure survie, mais l'étude de Lietz

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

qui a observé les évolutions des taux de survie des patients en attente de greffe de 1999 à 2005 montre que la survie des patients non transplantés en statut UNOS 1 (les patients les plus instables), reste inférieure à 40 % à 1 an au cours de la période 2000-2005 [12].

Concernant l'assistance circulatoire monoventriculaire gauche, les résultats les plus récents publiés par Slaughter [13] chez des patients implantés avec un Heartmate 2, dont 80 % étaient traités par inotropes IV, montrent une survie actuarielle à 1 an de 68 %, et à 2 ans de 55 %. Dans l'étude REMATCH, la survie des patients traités médicalement était de 8 % à 2 ans. Ces résultats démontrent que pour les patients dépendants des inotropes qui peuvent relever d'une assistance circulatoire définitive, il ne faut pas différer l'implantation d'une assistance, sauf s'il faut prendre quelques jours pour optimiser l'état hémodynamique.

Chez les patients candidats à une transplantation cardiaque, la stratégie peut faire discuter l'inscription sur liste d'attente en superurgence ou d'attendre plus longuement la possibilité d'une greffe, mais les chances d'obtention d'un greffon resteront faibles avec un risque important de voir se dégrader progressivement l'état hémodynamique et la survenue de complications infectieuses et thrombo-emboliques. Chez certains patients, quoi qu'il arrive, l'attente pourra être prolongée, par exemple en raison de la présence d'anticorps anti-HLA, et la décision d'implantation ne devrait pas être retardée. Les patients en stades 4, 5, 6 et 7 représentent les patients ambulatoires non dépendants des inotropes. Il s'agit d'un groupe hétérogène. Ils peuvent être assimilés aux patients en statut UNOS 2 (patients ambulatoires en attente de greffe). L'étude de Lietz [12] montre que le taux de survie de ces patients traités médicalement est de 81 % à 1 an. Les dernières données du registre Intermacs présentées au congrès

de l'ISHLT en 2010 montrent dans un groupe de 896 patients traités par assistance à flux continu axiale ou centrifuge de 2^e ou 3^e génération une survie de l'ordre de 84 % à 1 an.

Ces résultats sont donc désormais comparables au traitement médical, et d'autant plus intéressants que les bénéfices sur la qualité de vie, présentés plus loin, sont aussi importants. Ce groupe de patients est très hétérogène, car 30 à 40 % d'entre eux nécessitent une inscription en liste greffe superurgence, ou devront être implantés d'une assistance en urgence [14].

L'ensemble de ces résultats justifie d'être particulièrement vigilant vis-à-vis du suivi et d'adresser ces patients aux centres référents afin d'évaluer au mieux le stade fonctionnel du patient et son risque. Pour résumer avec les nouvelles assistances circulatoires à débit continu, la survie en pont à la greffe est de l'ordre de 90 % à 6 mois et dans le cas d'une implantation définitive, la survie est de 74 % à 1 an et 64 % à 2 ans. Les principales complications ont largement diminué avec ces nouveaux systèmes. Le taux d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques est de 0,08 par an et le taux d'infections du système de 0,27 par an. L'autonomie des batteries dépasse maintenant 10 heures.

Evaluation du risque

L'évaluation du risque est complexe chez les patients en insuffisance cardiaque avancée et doit prendre en compte de nombreux paramètres. Il existe certains scores de risques publiés dans la littérature comme par exemple le score de Seattle [15] qui en réalité doit être recalibré pour cette population spécifique [16]. Ce score est accessible sur internet (<http://depts.washington.edu/shfm> ou www.SeattleHeartFailureModel.org). La classification Intermacs apparaît comme pertinente pour l'évaluation du

pronostic [17]. L'expérience des centres spécialisés dans le suivi des patients insuffisants cardiaque est déterminante, et en pratique l'inscription du patient en insuffisance cardiaque avancée dans un parcours spécifique de prise en charge doit être envisagée dès lors qu'on évoque l'implantation d'un resynchronisateur cardiaque ou dès que les doses élevées des traitements médicamenteux ne sont plus tolérées. Le patient doit être adressé à un centre référent pour un suivi alterné afin de ne pas passer à côté du moment de la greffe ou de l'assistance, avant l'installation d'une hypertension artérielle pulmonaire disproportionnée irréversible ou d'une dysfonction ventriculaire droite trop avancée.

L'évaluation spécifique du risque chirurgical avant implantation peut être réalisée de façon spécifique par différents scores. Le score de Lietz et Miller qui apparaît pertinent même s'il a été développé à partir d'une population de patients implantés avec un système pulsatile [18] identifie 4 degrés de sévérité. Ce score peut être aussi utilisé pour juger de l'évolution du risque lors d'une phase d'optimisation hémodynamique. Des scores permettant d'évaluer la dysfonction ventriculaire droite ont été aussi établis [19] et il s'agit d'une donnée essentielle pour la phase post-opératoire immédiate.

Il est important de comprendre que la chirurgie d'assistance devrait être envisagée dans la majorité des cas de façon programmée, avec si possible une phase d'optimisation pré-opératoire de l'état hémodynamique et de la volémie. Cependant, dans un certain nombre de cas, en raison de la présence d'une défaillance multiviscérale irréversible, d'une défaillance hémodynamique trop marquée, d'un état neurologique incertain, de troubles majeurs de l'hémostase, d'une ventilation mécanique prolongée, d'un sepsis, d'une défaillance ventriculaire droite trop avancée et non contrôlable, l'assistance sera contre-indiquée.

Conclusion

Le paysage de l'insuffisance cardiaque s'est donc profondément modifié au cours des vingt dernières années avec une augmentation importante des patients en insuffisance cardiaque avancée. Dans un contexte de pénurie en greffons, les indications de transplantation cardiaque ont elles aussi évolué et le profil des patients actuellement inscrits sur liste d'attente ne correspond plus à celui des années 1990, âge d'or de la greffe cardiaque.

L'assistance monoventriculaire gauche apporte de très bons résultats en attente de greffe et en indication définitive et fait donc partie intégrante de la stratégie de traitement des patients. La miniaturisation et l'amélioration des matériels laissent présager un développement important de ces techniques et des implantations plus précoces dans un avenir proche.

Bibliographie

- ROCCAFORTE R, DEMERS C, BALDASSARRE F *et al.* Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2005; 7: 1133-1144.
- OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 251-259.
- LW STEVENSON. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2005; 7: 323-331.
- SWEDBERG K, KJESHUS J, SNAPINN S for the CONSENSUS investigators. *Eur Heart J*, 1999; 20: 136-139.
- GOLDENBERG I, MOSS AJ, HALL WJ *et al.* for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators. Causes and Consequences of Heart Failure After Prophylactic Implantation of a Defibrillator in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*, 2006; 113: 2810-2817.
- METRA M, PONIKOWSKI P, DICKSTEIN K *et al.* Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 684-694.
- Rapport de l'agence biomédecine 2010. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2009/donnees/prelevement/01-organes/03greffe_cardiaque/synthese.php
- STEVENSON LW, KORMOS RL. Consensus Conference Report: Mechanical Cardiac Support 2000: Current Applications and Future Trial Design. *JACC*, 2000; 37: 334-370.
- DICKSTEIN K, VARDAS PE, AURICCHIO A *et al.* 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 2010; 31: 2677-2687.
- STEVENSON LW, COUPER G. On the fledgling field of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 748-751.
- STEVENSON LW, MILLER LW, DESVIGNE-NICKENS P *et al.* for the REMATCH Investigators. *Circulation*, 2004; 110: 975-981.
- LIETZ KL, MILLER LW. Improved Survival of Patients With End-Stage Heart Failure Listed for Heart Transplantation. Analysis of Organ Procurement and Transplantation Network/U.S. United Network of Organ Sharing Data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1282-1290.
- SLAUGHTER MS, ROGERS JG, MILANO CA *et al.* HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2241-2251.
- MOKADAM NA, EWALD, GA DAMIANO RJ *et al.* Deterioration and mortality among patients with United Network for Organ Sharing status 2 heart disease: Caution must be exercised in diverting organs. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 131: 925-926.
- LEVY W, MOZAFFARIAN D, LINKER DT *et al.* The Seattle Heart Failure Model Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation*, 2006; 113: 1424-1433.
- KALOGEROPOULOS AP, GEORGIPOULOU VV, GIAMOZIS G *et al.* Utility of the Seattle Heart Failure Model in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*; 2009; 53: 334-342.
- ALBA AC, RAO V, IVANOV J *et al.* Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*, 2009; 28: 827-833.
- LIETZ K, LONG JW, KFOURY AG *et al.* Outcomes of Left Ventricular Assist Device Implantation as Destination Therapy in the Post-REMATCH Era Implications for Patient Selection. *Circulation*, 2007; 116: 497-505.
- MATTHEWS JC, KOELLING TM, PAGANI FD *et al.* The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 2163-2172.

L'auteur a déclaré être consultant pour la société Thoratec Europe Ltd.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Bêta-bloquants : jusqu'où augmenter les doses, pourquoi ne pas les arrêter ?

- ↳ Augmenter les doses progressivement, sans attendre d'amélioration immédiate.
- ↳ Viser les doses permettant un bêta-blocage complet.
- ↳ Si la dose ne peut être augmentée à un moment donné, se poser la question de tenter à nouveau après amélioration du patient.
- ↳ Ne pas arrêter en cas de décompensation cardiaque aiguë.

Système rénine-angiotensine-aldostérone : comment associer les médicaments ?

- ↳ L'inhibition maximale du système rénine-angiotensine-aldostérone devient un objectif thérapeutique important en cas d'insuffisance cardiaque de type systolique.
- ↳ L'association IEC-inhibiteur de l'aldostérone semble être l'association de choix pour les insuffisants cardiaques les plus sévères.
- ↳ Chez les autres patients, il faudra privilégier une association IEC-ARAI.

Biomarqueurs : leur place dans le suivi du patient insuffisant cardiaque

- ↳ Actuellement, les peptides natriurétiques (NP) sont les principaux biomarqueurs utilisés en routine dans le suivi du patient insuffisant cardiaque.
- ↳ La persistance d'un taux élevé de NP chez un patient stabilisé sous traitement optimal est de mauvais pronostic.
- ↳ L'utilisation des dosages NP pour guider l'optimisation thérapeutique a un intérêt mais de nombreuses questions restent posées en pratique.
- ↳ Le nombre et la complexité des mécanismes physiopathologiques dans l'insuffisance cardiaque imposent l'idée d'une stratégie multimarqueurs.

Echocardiographie : utilité pour l'adaptation du traitement dans l'insuffisance cardiaque

- ↳ La FEVG doit être mesurée précisément en deux plans, voire bientôt en 3D : elle est un élément à ce jour incontournable de nombre de décisions thérapeutiques.
- ↳ L'étude de la fonction longitudinale en systole du ventricule gauche semble apporter des éléments complémentaires et intéressants, en particulier dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.
- ↳ L'étude de la fonction ventriculaire droite est difficile, mais il faut s'astreindre à bien regarder et si possible quantifier la fonction des ventricules droits à l'heure où l'assistance ventriculaire gauche prend de l'essor.
- ↳ L'étude de l'asynchronisme mécanique reste non incluse dans les recommandations, l'échocardiographie avant une resynchronisation permet tout de même de définir les zones fibreuses et non viables, l'importance de l'asynchronisme à corriger.

LE DOSSIER**Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements****EN PRATIQUE, ON RETIENDRA****Dépistage des syndromes d'apnées dans l'insuffisance cardiaque**

- ↳ La prévalence du SAS est élevée dans l'insuffisance cardiaque : environ 80 %.
- ↳ Il existe deux types de SAS dans l'IC dont la prise en charge est spécifique : central et obstructif.
- ↳ La polygraphie permet un dépistage du SAS et une détermination de son type dans la plupart des cas.
- ↳ La polysomnographie est l'examen de référence pour quantifier le SAS et définir son type, malheureusement, son accessibilité est limitée.

Traitements "électriques" de l'insuffisance cardiaque

- ↳ Tout patient insuffisant cardiaque systolique doit être évalué par un cardiologue spécialiste pour une indication éventuelle à un défibrillateur et/ou une resynchronisation cardiaque.
- ↳ Le défibrillateur simple ou double chambre est indiqué chez l'insuffisant cardiaque systolique dans le cadre de la prévention de la mort subite.
- ↳ La resynchronisation cardiaque est indiquée chez l'insuffisant cardiaque systolique traité médicalement avec trouble de conduction intra-ventriculaire.
- ↳ Les patients candidats à la resynchronisation peuvent être implantés de manière équivalente par un pacemaker ou un défibrillateur, sauf s'il existe par ailleurs une indication à un défibrillateur.
- ↳ Les indications de resynchronisation se sont récemment élargies à des patients insuffisants cardiaques paucisymptomatiques.

Grefe cardiaque et assistance chronique : état actuel

- ↳ Le profil des patients en insuffisance cardiaque avancée a évolué ces 5 dernières années : les patients longtemps compensés par les progrès des traitements médicamenteux, de la resynchronisation et du défibrillateur sont adressés trop tardivement aux centres spécialisés au stade d'insuffisance cardiaque droite irréversible et d'hypertension artérielle pulmonaire disproportionnée.
- ↳ Les règles de répartition des greffons avec la superurgence nationale privilégient l'attribution des greffons aux urgences vitales pour des patients qui viennent d'être inscrits sur liste d'attente. Le système a atteint ses limites car ne peut plus attribuer un greffon à tous les patients en superurgence et les patients en insuffisance cardiaque chronique en attente ambulatoire ont des délais d'attente qui augmentent.
- ↳ Les progrès techniques majeurs et les très bons résultats des études cliniques des nouveaux systèmes d'assistance circulatoire à débit continu doivent faire considérer ces traitements comme un traitement à part entière de la prise en charge pour les patients en attente de greffe ou implantés de façon définitive.

ACTUALITÉS Risque cardiovasculaire

Risque cardiovasculaire, athérosclérose et lipides : actualités en 2011 (Congrès SFD 2011 – Genève)

→ B. VERGES

Service Endocrinologie,
Diabétologie et Maladies Métaboliques,
CHU, DIJON.

Lors du récent congrès de la SFD (Société Francophone du Diabète) qui s'est tenu du 22 au 25 mars 2011 à Genève a eu lieu un symposium sur **le risque cardiovasculaire, athérosclérose et lipides : actualités en 2011**. Nous vous en rapportons ici les grandes lignes.

Prévention cardiovasculaire chez les insuffisances rénaux

Cette première communication a été présentée par le Pr Ziad Massy du CHU d'Amiens. Celui-ci a rappelé que les patients en insuffisance rénale avaient une augmentation des atteintes cardiovasculaires qui, dans les études épidémiologiques, représentent la moitié des causes de mortalité.

Cependant, la maladie cardiovasculaire du patient en insuffisance rénale présente des particularités avec, entre autres, une augmentation marquée de la fibrose artérielle et des calcifications, qui apparaissent précocement dans le développement de l'insuffisance rénale.

Il faut noter, par ailleurs, que la relation linéaire entre le cholestérol et les maladies cardiovasculaires observée dans la population générale n'est

plus retrouvée chez l'insuffisant rénal où il a été noté une relation en U avec, pour des valeurs de cholestérol total inférieures à 5,3 mmol/L, une augmentation de la mortalité. Cependant, cette association entre cholestérol bas et mortalité cardiovasculaire semble traduire le fait que, dans ces études épidémiologiques, les insuffisants rénaux ayant un cholestérol bas sont les patients les plus gravement atteints avec inflammation et malnutrition qui peuvent être en cause dans l'hypocholestérolémie associée, sans qu'il y ait de preuves que cette hypocholestérolémie puisse jouer, par elle-même, un rôle dans l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Jusqu'à présent, dans les grandes études d'intervention évaluant des agents hypolipémiants, les patients insuffisants rénaux étaient exclus, nous disposons donc actuellement de très peu de données.

Deux études ont été réalisées spécifiquement chez des patients dialysés : l'étude 4D et l'étude AURORA.

>>> **L'étude 4D** (*Die Deutsche Diabetes Dialyse*) a étudié l'effet de 20 mg de atorvastatine *versus* placebo chez des patients diabétiques dialysés. Le traitement par rosuvastatine a permis une diminution non significative de 8 % de l'objectif primaire (mortalité cardiovasculaire), mais, en revanche, il était observé, dans le groupe atorvastatine, une augmentation significative

des accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,04$).

>>> Dans l'étude **AURORA**, réalisée chez des patients dialysés, la rosuvastatine 10 mg a été comparée au placebo. Alors que le taux de LDL-cholestérol était significativement réduit à 60 mg/dL sous rosuvastatine (contre 100 mg/dL dans le groupe témoin), il n'était observé aucune différence de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs entre les deux groupes. Il faut noter que ces deux études ont été réalisées chez des patients dialysés et que nous ne disposons jusqu'à aujourd'hui d'aucune étude ayant analysé des insuffisants rénaux avant le stade de la dialyse.

C'est pour cette raison que la récente étude SHARP (*Steady of Heart and Renal Protection*) est particulièrement intéressante. Elle a étudié 9438 patients en insuffisance rénale, dont 2/3 non dialysés et 1/3 dialysés, avec un risque cardiovasculaire considéré comme modéré ou faible. Ont été comparés des patients traités par simvastatine 20 mg + ézétimibe 10 mg *versus* des patients traités par placebo, avec un suivi moyen de 4,9 années.

Il faut noter que pendant la première année de l'étude, un bras simvastatine 20 mg en monothérapie avait été évalué dans le but de vérifier la sécurité du produit chez l'insuffisant rénal, avec au terme de cette année une randomisation soit vers le bras

simvastatine + ézétimibe, soit vers le bras placebo.

Au terme de l'essai, la différence de LDL-cholestérol entre le groupe placebo et le groupe ézétimibe + simvastatine était de 32 mg/dL. Le traitement par ézétimibe + simvastatine a permis une diminution significative ($p = 0,0022$) de 17 % des événements athérosclérotiques majeurs. Les auteurs ont également rapporté une diminution significative de 15,3 % des événements cardiovasculaires majeurs ($p = 0,002$).

L'effet positif du traitement a été observé aussi bien chez les sujets dialysés que chez les sujets non dialysés, sans différence de mortalité entre les deux groupes ni de différence en termes d'effets secondaires musculaires ou hépatiques.

L'étude SHARP apparaît donc comme une étude majeure puisque c'est la première à montrer l'efficacité d'un traitement hypolipidémiant (ici l'association ézétimibe + simvastatine) pour réduire le risque cardiovasculaire des patients en insuffisance rénale.

La triade lipidique et ses aspects thérapeutiques

Cette communication a été présentée par le Pr Michel Krempf de Nantes. En effet, si les statines ont clairement fait la preuve de leur efficacité pour réduire le risque cardiovasculaire, il n'en demeure pas moins que celui-ci reste élevé, même chez les patients sous statines.

Ce risque cardiovasculaire résiduel est, en partie, dû à l'absence de modification sous statines des anomalies lipidiques de la **triade lipidique** associant triglycérides élevés, HDL-cholestérol bas et particules LDL petites et denses. Cette triade lipi-

dique est en particulier marquée chez les patients diabétiques de type 2.

La part de ces anomalies lipidiques dans le risque cardiovasculaire résiduel est retrouvée dans de nombreuses études. Par exemple, dans l'étude 4S, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs était de 35,9 % chez les sujets qui, en plus du LDL-cholestérol élevé, avaient un HDL-cholestérol bas et une hypertriglycéridémie alors qu'il n'est que de 20,9 % chez les patients ayant seulement un LDL-cholestérol élevé.

Dans l'étude TNT, où une diminution marquée du risque d'événements cardiovasculaires a été obtenue par l'atorvastatine à fortes doses, il est retrouvé, chez les patients ayant des triglycérides supérieurs à 1,5 g/L, une augmentation du risque cardiovasculaire significative, malgré un taux de LDL-cholestérol bas. De la même façon, une méta-analyse récente a clairement montré que, chez les patients sous statines, une augmentation significative du risque cardiovasculaire était observée chez ceux ayant un HDL-cholestérol bas.

Toutes ces données convergent pour souligner la part de l'hypertriglycéridémie et de l'hypo-HDLémie dans le risque cardiovasculaire résiduel des patients traités par statines.

Afin de corriger les anomalies de cette triade lipidique (en particulier hypertriglycéridémie et hypo-HDLémie), plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées :

>>> **Les fibrates** ont un effet hypotriglycéridémiant et augmentent le HDL-cholestérol même si cette augmentation a tendance à se réduire au cours du temps. Si les données des études cliniques n'ont pas apporté la preuve forte d'un effet des fibrates pour réduire le risque cardiovasculaire, il apparaît, d'après les analyses

de sous-groupes, que les patients ayant une hypertriglycéridémie et un HDL-cholestérol bas tirent un bénéfice cardiovasculaire d'un traitement par fibrates.

>>> **L'acide nicotinique** représente une autre option thérapeutique. Cet agent pharmacologique réduit les triglycérides en diminuant la production de VLDL du fait d'un effet inhibiteur partiel de la CETP, il est responsable d'une augmentation d'environ 20 % du HDL-cholestérol. L'acide nicotinique s'accompagne, par ailleurs, d'une diminution du LDL-cholestérol de 15 à 20 % et d'une réduction de 25 % en moyenne de la Lp(a).

L'effet de l'acide nicotinique sur la réduction du risque cardiovasculaire est actuellement reconnu et estimé à 25 %. Cependant, l'utilisation de l'acide nicotinique est limitée par ses effets secondaires, en particulier les flushes qui dépassent 30 % en pratique clinique courante. Ces flushes sont liés à une activation par l'acide nicotinique de la prostaglandine D.

>>> Un nouvel agent thérapeutique, **le tredaptive**, associant l'acide nicotinique et le laropirant, bloquant la voie de la prostaglandine D, permet de réduire de façon significative la survenue de flushes (moins de 10 % dans les études cliniques récentes). L'arrivée de ce nouvel agent thérapeutique devrait permettre une utilisation beaucoup plus large de l'acide nicotinique.

Deux grandes études d'intervention sont actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité de l'acide nicotinique sur le risque cardiovasculaire : l'étude HPS2-THRIVE chez des sujets diabétiques testant, en association avec la simvastatine, l'effet de l'acide nicotinique associé au laropirant (*versus* placebo) et l'étude AIM-HIGH étudiant, en association avec une statine,

ACTUALITÉS

Risque cardiovasculaire

l'effet de l'acide nicotinique seul *versus* placebo. Il sera conseillé aux cliniciens de surveiller, en particulier chez les patients diabétiques, l'équilibre glycémique sous acide nicotinique dans la mesure où cet agent augmente la glycémie et est capable de produire une élévation de l'hémoglobine glyquée entre 0,1 et 0,3 %.

>>> Enfin, les **inhibiteurs de la CETP** pourront également représenter une

option thérapeutique intéressante. Si le torcetrapib a vu son développement arrêté en raison d'effets secondaires majeurs, de nouveaux inhibiteurs de la CETP sont actuellement en développement.

L'anacetrapid est un agent inhibiteur puissant de la CETP responsable d'une augmentation du HDL cholestérol de 100 % et d'une baisse du LDL-cholestérol de 20 %. Des études

récentes montrent que cet agent est dénué d'effets secondaires. Nous sommes dans l'attente d'études d'intervention afin de savoir s'il permettrait une diminution significative du risque cardiovasculaire. Le dalcetrapid est un autre inhibiteur de la CETP faible qui entraîne une augmentation du HDL-cholestérol entre 30 et 40 % et qui pourrait donc avoir un intérêt dans le traitement de la triade lipidique.

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

Dans cette rubrique, nous vous proposons un choix d'articles dans d'autres spécialités :

Rhumatologie, Dermatologie, Pédiatrie, Gynécologie, Nutrition et diabétologie.

pour un regard plus large sur la médecine d'aujourd'hui.

Passerelles

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

Enquête de satisfaction

Nous voudrions profiter de la refonte totale du site de Réalités Cardiologiques pour vous demander de nous aider à améliorer la Revue pour qu'elle soit encore plus proche de vos.... Réalités

Participez à l'enquête de satisfaction et gagnez un des lots mis en jeu (1 Ipad 32 GB, 1 TV LCD LG, 1 Appareil photo numérique : Sony Cybershot, 1 GPS TomTom, 1 Ipod Nano).

Inscription gratuite

L'accès à l'enquête de satisfaction nécessite une inscription premium totalement gratuite.

Enquête

MÉDECINS

Vous cherchez à vous faire remplacer ?

REPLAÇANTS

Vous cherchez à effectuer des remplacements ?

La solution rapide et efficace : RemplaClinic



remplaclinic en matière de remplacement, la bonne personne au bon moment. UNE PLATEFORME PENSÉE PAR DES MÉDECINS POUR DES MÉDECINS

Accueil Comment ça marche ? Je cherche un remplaçant Je suis remplaçant Obtenir sa licence de remplacement Nous contacter

3 étapes pour remplacer ou se faire remplacer

Testez gratuitement la base remplaçants de RemplaClinic

RESULTAT DE LA RECHERCHE POUR LA SPÉCIALITÉ : CARDIOLOGIE
44 remplaçant(s) correspondent à vos critères de recherche

Une fois votre inscription complétée, vous aurez la possibilité de contacter ces remplaçants et d'envoyer automatiquement des demandes de remplacements par messagerie ou sms.

Vous êtes intéressé(e) ? Ne perdez pas de temps, [inscrivez-vous!](#)

PRENOM	STATUT	SOUS SPÉCIALITÉ(S)
Fabien	Assistant	Consultation Consultation en rythmologie Epreuves d' ETT Holter Pose de SEES Réanimation USIC
Jean-baptiste	Assistant	Angioplastie Consultation Coronarographe diagnostique
Jean-baptiste	Interne	Consultation Consultation en rythmologie Echographie
Gauthier	Chef de clinique	Angioplastie Consultation Coronarographe diagnostique
Claire	Interne	Consultation Epreuves d' ETT USIC
Aurélien	Interne	Consultation ETO ETT
Anne	Chef de clinique	Angioplastie Consultation Coronarographe diagnostique ETO ETT IRM cardiaque USIC
Saim	Chef de clinique	Angioplastie Consultation Coronarographe diagnostique
Imad	Chef de clinique	Consultation Consultation en rythmologie Echographie Holter Pose de DAI Pose de PM Pose de SEES
Julie	Chef de clinique	Consultation Echographie Dopplérisation ETO ETT

MON COMPTE
cabinier@remplaclinic.com
Mot de passe oublié ?
Se créer un compte

Testez la base remplaçants pour votre spécialité médicale ou votre localisation

curriculum

OPHTALMOLOGIE
Consultation, chirurgie de la réfraction, exploration du champ visuel.
Année d'obtention de l'internat : 2003
DES d'ophtalmologie, DIU de chirurgie réfractive et de phakoémulsification.
Statut : Chef de clinique.



Une base de médecins remplaçants précise et qualifiée (spécialités, sous-spécialités) mise à jour en permanence

Des envois instantanés d'e-mails et de sms aux médecins remplaçants pour garantir la meilleure efficacité

sms



Une hotline ouverte en permanence pour vous apporter toute l'assistance dont vous avez besoin

UNE PLATEFORME PENSÉE ET CRÉÉE PAR DES MÉDECINS POUR DES MÉDECINS



www.remplaclinic.com

06 69 05 33 00

+ riche
+ interactif
+ proche de vous



www.realites-cardiologiques.com
FAIT SA REVOLUTION INTERNET!