

20 ANS DE RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

Insuffisance cardiaque

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) a bénéficié de progrès considérables au cours des 20 dernières années, progrès qui se sont appuyés sur l'évolution de la compréhension de la physiopathologie de cette maladie.

Cette prise en charge suscite beaucoup d'investigations en raison de la fréquence de l'IC (1-2 % de la population), de sa mortalité élevée et d'une qualité de vie souvent médiocre avec de fréquentes hospitalisations. L'évolution des concepts et traitements motive des réactualisations de plus en plus fréquentes des textes de recommandations [1-3].



→ **D. LOGEART**
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Evolution des paradigmes : suprématie du concept neurohormonal

Dans les années 70, la possibilité de mesurer plus finement l'hémodynamique, par cathétérisme notamment, avait mis au devant de la scène l'altération de la contractilité ventriculaire gauche (VG) et de la FEVG comme cible thérapeutique prioritaire, non pas simplement dans l'IC aiguë mais également dans l'IC chronique.

Ce fut l'époque du développement d'une gamme d'inotropes sympathomimétiques administrables *per os* (milrinone, vesnarinone, ibopamine...), et finalement la démonstration dans les années 80-90 que cette stimulation pharmacologique de la contractilité d'un myocarde défaillant n'apportait rien et était même délétère.

La communauté cardiologique a évolué vers un nouveau paradigme – celui de la stimulation neurohormonale – et de nouvelles cibles thérapeutiques. La découverte du système rénine-angiotensine, de son rôle délétère dans le remodelage VG post-infarctus et dans la progression de l'insuffisance cardiaque et la mise au point des pre-

miers IEC, a permis de valider d'abord expérimentalement ce concept.

Inhibiteur de l'enzyme de conversion : pierre angulaire depuis plus de 20 ans

Le premier de ces essais – CONSENSUS – a été publié en 1987 : chez des IC sévères avec FEVG altérée, l'énalapril provoquait une réduction spectaculaire de la mortalité de 31 % à 12 mois [4]. Cette efficacité a été ensuite confirmée dans l'IC modérée avec FEVG altérée (SOLVD-T, V-HeFT II), dans la dysfonction VG asymptomatique (SOLVD-P), dans le post-infarctus avec dysfonction VG ou IC initiale (SAVE, TRACE, AIRE), puis dans la prévention chez des patients indemnes de dysfonction VG mais à haut risque cardiovasculaire (HOPE, EUROPA).

Le caractère homogène de ces résultats a également été démontré dans des méta-analyses. Une des dernières, basée sur les données individuelles de SOLVD, SAVE, TRACE et AIRE, a montré une diminution de 14 % de la mortalité totale, de 28 % du nombre d'hospitalisations pour IC et de 16 % du risque d'infarctus du myocarde

20 ANS DE CARDIOLOGIE

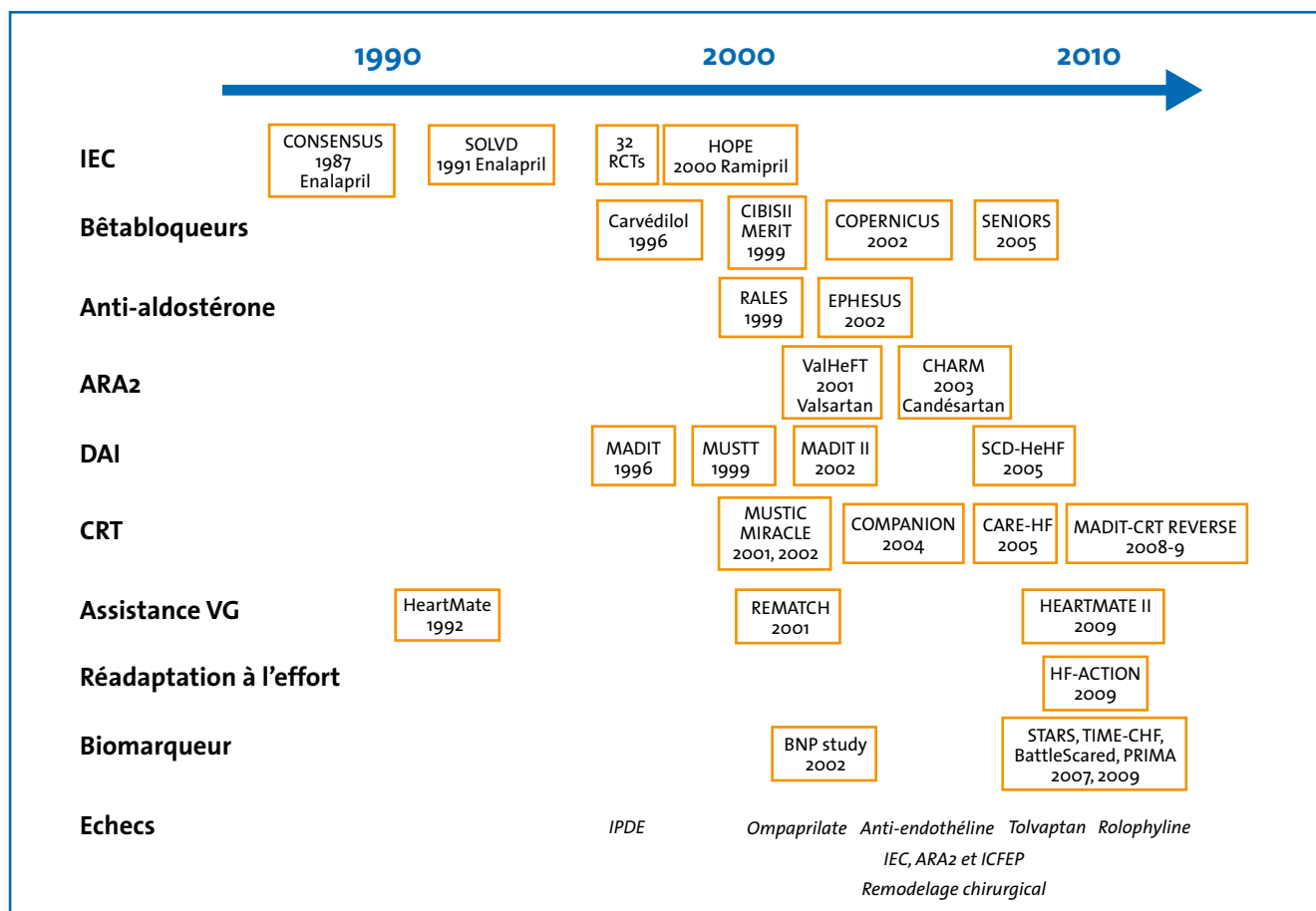


Fig. 1: Principaux progrès au cours des 20 dernières années et principaux échecs (en italique).

[5]. Seul l'effet sur la mort subite reste controversé. Enfin, l'effet des IEC a été similaire quels que soient l'âge, la fréquence cardiaque initiale, la tension artérielle initiale, la prise de diurétiques, de bêtabloquants ou d'aspirine, mais augmentait de façon proportionnelle à la sévérité de la dysfonction VG.

Par ailleurs, l'importance d'utiliser les doses maximales tolérées a été soulignée. Dans l'étude ATLAS, le lisinopril à la posologie de 32,5 à 35 mg/j diminuait le critère mortalité totale/hospitalisations de 12 % par rapport au lisinopril 2,5-5 mg/j. En effet, dans le même temps a été rapportée la possibilité d'un échappement thérapeutique aux IEC, démontré par la

réascension des taux sanguins d'angiotensine II ou d'aldostérone ou encore par la persistance d'une réactivité vasculaire à l'angiotensine 2 sous IEC. Dans ce contexte, bloquer mieux ou davantage le système rénine-angiotensine-aldostérone allait motiver une recherche active.

Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II: alternative ou complément aux IEC

Le blocage direct des récepteurs AT1 paraissait logique pour bloquer au mieux les effets délétères de l'angiotensine 2. Les ARA2, bloqueurs spécifiques de ces récepteurs, ont été développés dans les années 90. Au-delà

de leur absence d'effet tissigène, certains pariaient probablement sur leur supériorité vis-à-vis des IEC alors que d'autres s'inquiétaient de l'augmentation parallèle de la stimulation des récepteurs AT2 ou de l'absence d'effet sur l'inhibition de la dégradation de la bradykinine par opposition aux IEC. L'étude ELITE 2 a évalué, dans une étude de supériorité, le losartan *versus* captopril sur le risque de décès. L'analyse des résultats n'a montré aucune supériorité de l'ARA2, voire même une tendance défavorable qui a été *a posteriori* largement attribuée à un dosage insuffisant du losartan [6].

Des résultats similaires ont également été obtenus dans les essais OPTIMAAL (losartan *versus* captopril)

et VALLIANT (valsartan *versus* captopril) ciblant le post-infarctus avec IC. Il n'y a pas eu d'autre essai permettant d'envisager une éventuelle supériorité des ARA2, laissant finalement les IEC en traitement de référence prioritaire.

Dans l'essai CHARM-Alternative incluant des patients intolérants aux IEC, le candésartan diminuait de 24 % le risque de décès cardiovasculaires et d'hospitalisation pour IC dans des proportions comparables à celles obtenues avec les IEC pour ce type de population [7]. De façon plus audacieuse, l'hypothèse de la supériorité du blocage combiné IEC-ARA2 par rapport à IEC seul a été évaluée dans l'IC chronique stable avec FEVG altérée. Dans Val-HeFT, l'addition de valsartan au reste du traitement ne diminuait pas la mortalité, mais réduisait de 10 % le deuxième critère principal qui combinait mortalité et morbidité et de 25 % le taux d'hospitalisation pour IC [8]. Dans CHARM-Added, l'addition de candésartan réduisait significativement de 15 % le critère principal combiné [9].

Anti-aldostérone et le rôle clé de l'aldostérone dans la progression de la maladie

Le rôle de la spironolactone sur le rein est bien connu et cette molécule est prescrite depuis longtemps pour ses effets épargneurs de potassium et potentialisateur de la natriurèse. En revanche, le rôle néfaste de l'aldostérone, notamment sur le remodelage artériel et ventriculaire, de même que l'existence d'une production d'aldostérone tissulaire ont été éclaircis plus récemment, aboutissant à la réalisation de plusieurs grands essais avec des anti-aldostérone à faibles doses, aux résultats très convaincants.

L'essai RALES [10], publié en 1999, a ainsi démontré que la spironolactone

à la dose de 25 mg/j réduisait le risque de décès de 30 % à 24 mois chez des patients sévères NYHA III à IV avec FEVG $\leq$ 30 % (72 vies sauvées pour 1 000 patients traités pendant 2 ans).

Ce bénéfice important a été confirmé dans l'essai EPHEsus avec l'éplérénone dans le postinfarctus avec dysfonction VG : réduction de 31 % de la mortalité à 1 mois et de 15 % à 2 ans [11]. Logiquement, le bénéfice est moins marqué sur le risque d'admission pour IC. Il est par contre intéressant de souligner le bénéfice clair sur la mort subite. L'efficacité dans l'IC modérée devrait être probablement connue en fin d'année.

Bêtabloqueurs et IC : de la contre-indication à l'indication la plus formelle

Dans cette même tentative d'inhiber l'activation des systèmes neurohormonaux au cours de l'IC chronique, les Suédois ont osé proposer les bêtabloqueurs précocement dès les années 80. Après quelques premiers essais non randomisés ou de faible taille (MDC et CIBIS I) non concluants, c'est en 1996, avec la publication des résultats du programme US *Carvedilol Heart Failure Trials* (US-CHFTP), que la communauté cardiologique a "dû" accepter de ne plus contre-indiquer les bêtabloqueurs dans l'IC et même de les prescrire [12].

Dans ce programme de 4 études incluant 1 094 patients NYHA II-III avec FEVG $<$ 40 %, chacun des essais (MILD-CHF, MOCHA, PRECISE, SEVERE-CHF) avait des critères d'évaluation propres, mais une analyse prospective des décès de ces 4 essais avait été prévue *a priori*. Le carvedilol a réduit la mortalité totale de 65 % ($p < 0,001$) et les hospitalisations de 27 % ($p = 0,036$). Ces résultats ont été critiqués car un effet bénéfique d'une

telle ampleur paraissait suspect et quelques biais méthodologiques ont été évoqués.

Deux gros essais publiés en 1999, CIBIS II et MERIT-HF, avec des méthodologies similaires chez plus de 5 000 patients NYHA II-III avec FEVG $<$ 40 %, ont alors et définitivement démontré le bénéfice de cette classe thérapeutique. Dans CIBIS II, le bisoprolol a réduit la mortalité totale de 34 % (11,8 vs 17,3 % ; $p < 0,001$), la mortalité subite de 44 % et le taux d'admission pour IC de 36 % [13]. Dans MERIT-HF, le métoprolol (qui était du succinate, formulation à libération prolongée) a réduit la mortalité totale de 34 % et la mort subite de 45 % [14].

Pour vaincre les éventuelles réticences concernant les patients les plus sévères, l'essai COPERNICUS a inclus 2 289 patients en IC sévère en classe IIIb/IV de la NYHA, avec FEVG $<$ 25 %. Cet essai a été interrompu prématurément en raison d'un effet majeur du carvedilol : réduction de 35 % de la mortalité (130 vs 190 décès ; $p = 0,0014$) après un suivi moyen de 10,4 mois [15]. Le carvedilol a réduit les décès ou hospitalisations de 24 % (425 vs 507 ; $p < 0,0001$). Aucun sous-groupe de patients ne pouvant bénéficier du carvedilol n'a été identifié. En traitant 1 000 patients semblables à ceux de COPERNICUS, on sauverait 70 vies pendant 1 an (contre 20 à 40 décès prévenus avec les IEC ou 50 décès avec la spironolactone sur 1 an).

Même les patients âgés ont pu bénéficier des bêtabloqueurs : l'essai SENIORS a inclus des patients de plus de 70 ans avec des FEVG moins altérées que dans les essais précédents, et le nébivolol y a réduit significativement le critère principal de morbi-mortalité. Les bêtabloqueurs améliorent donc la survie, la qualité de vie et, de façon intéressante, réduisent le remodelage

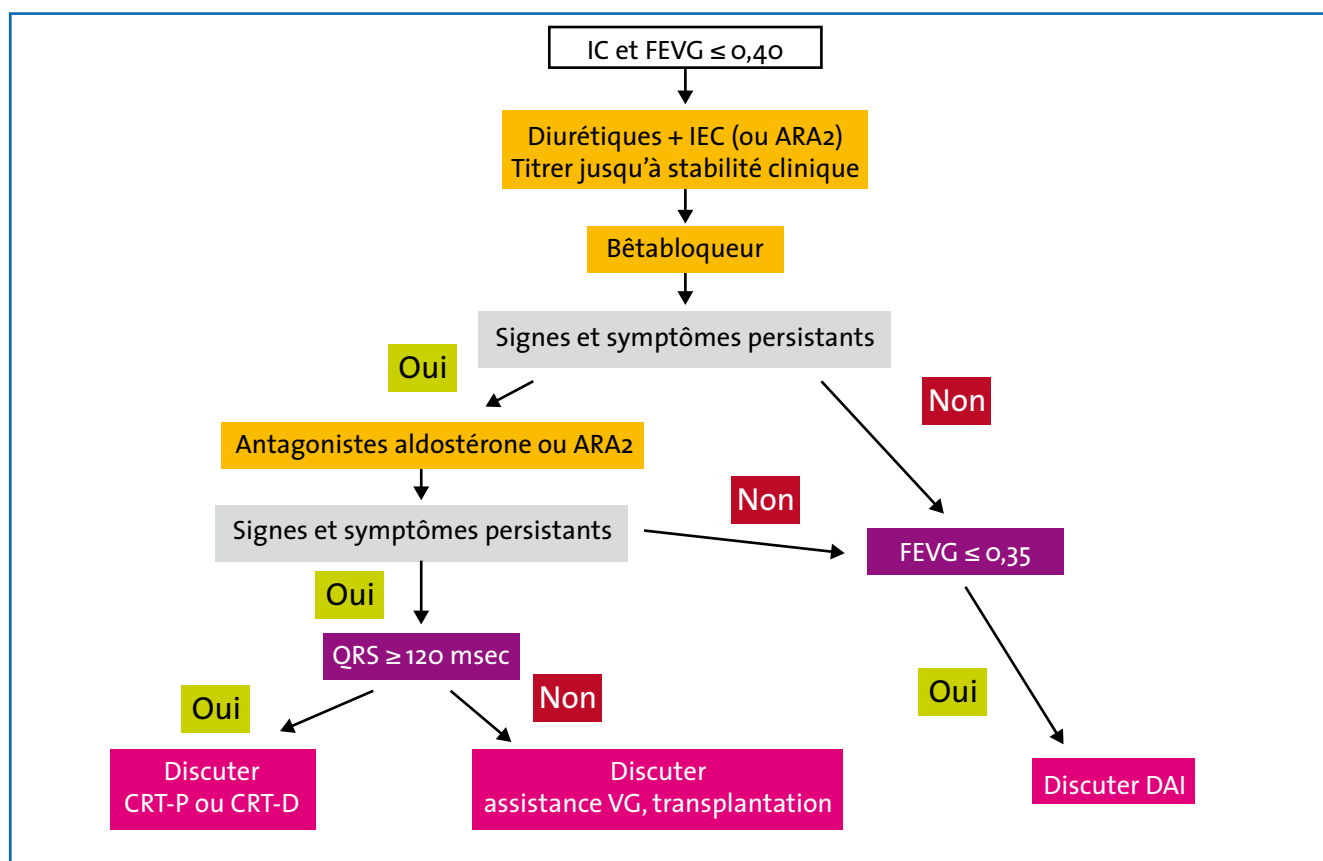


FIG. 2 : Principales recommandations actuelles de la prise en charge thérapeutique de l'IC à FEVG altérée (modifié à partir de [1]).

VG, c'est-à-dire la dilatation VG, et cela de façon plus nette que les IEC et, contrairement aux IEC, améliorent la FEVG au moins chez certains patients.

En raison de l'hétérogénéité pharmacologique des bêtabloqueurs, la question d'un effet classe a été soulevée, encore qu'un bénéfice assez comparable ait été obtenu autant avec des bêtabloqueurs aussi différents que le métoprolol et le bisoprolol qu'avec des bêtabloqueurs vasodilatateurs dits de 3^e génération comme le carvedilol et le nébivolol. L'essai COMET a comparé le carvedilol au métoprolol (sous une formulation de métoprolol tartrate et non de succinate) sur une durée de 5 ans [16]. Le carvedilol a réduit significativement la mortalité par rapport au métoprolol, suggérant au moins que les bêtabloqueurs à uti-

liser sont ceux validés et aux posologies recommandées.

On notera que tout blocage du système nerveux sympathique n'est pas nécessairement bénéfique : la moxonidine LP, inhibiteur puissant de la libération de noradrénaline au niveau central, a été associée à une tendance à la surmortalité dans l'essai randomisé Moxcon. Une explication viendrait de l'action sympatholytique brutale de la moxonidine, faisant chuter la noradrénalinémie à des taux parfois infraphysiologiques.

Prévention de la mort subite : succès du défibrillateur automatique implantable

La mort subite est le mode de décès de près de la moitié des insuffisants car-

diaques avec FEVG altérée. Le développement d'antiarythmiques efficaces sur les troubles du rythme ventriculaire en présence d'une dysfonction VG fait partie des grands échecs pharmacologiques des deux dernières décennies. Même l'amiodarone n'a finalement aucune efficacité dans une indication de prévention primaire [17]. Constat d'échec également dans notre incapacité à prédire finement le risque de mort subite. Toutes ces données ont justifié le développement des défibrillateurs automatiques implantables (DAI) avec des indications assez larges, basées essentiellement sur la présence d'une altération de la FEVG.

Les grandes preuves de l'efficacité de cette technique en prévention primaire ont été apportées par les essais MADIT : d'abord, chez des patients

coronariens avec FEVG altérée, tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) et TV inductible, puis, dans MADIT II, chez des patients ayant des antécédents d'infarctus et une FEVG $\leq 30\%$ sans aucun problème rythmique documenté [18]. Dans cette dernière étude, publiée en 2002, le DAI réduisait le risque de décès de 31 % sur un suivi de 20 mois. D'autres essais ont confirmé cette efficacité, notamment dans la cardiopathie ischémique, avec des critères de FEVG assez variables. Les Sociétés savantes le recommandent avec une indication de classe I en cas de FEVG $\leq 35\%$, cardiopathies ischémiques ou non, NYHA II à III.

Resynchronisation ventriculaire : du concept aux preuves irréfutables

Cela fait partie des belles histoires de ces deux dernières décennies. Concept négligé jusqu'au début des années 90, la responsabilité d'un asynchronisme mécanique sur l'altération de la fonction VG en présence de QRS élargis et sa possible amélioration ont été apportées par des travaux français pionniers utilisant une stimulation épicaudique du VG par voie chirurgicale. L'existence d'un élargissement des QRS, et donc d'un probable asynchronisme, est fréquente, de l'ordre de 15 à 30 % des patients avec insuffisance cardiaque et FEVG altérée. Le développement de sondes permettant de se glisser dans les veines coronaires *via* le sinus coronaire et de boîtiers dédiés a permis la réalisation d'essais randomisés.

Après des essais pilotes aux résultats encourageants [19, 20], deux grands essais ont démontré l'efficacité sur la mortalité et les taux d'hospitalisation chez plus de 2300 patients NYHA III-IV avec FEVG altérée et QRS élargis, d'origine ischémique

ou non. Dans COMPANION [21], la resynchronisation a réduit de 20 % le risque de décès et d'hospitalisation ; dans CARE-HF [22], la réduction atteignait 37 % pour le critère principal décès ou hospitalisation pour événement cardiovasculaire et 36 % pour le risque de décès. Ces résultats très significatifs ont occupé le devant de la scène pendant une grande partie de la dernière décennie. Les recommandations européennes ou américaines ont d'ailleurs donné une indication de classe I à la resynchronisation biventriculaire chez des patients NYHA III-IV, avec FEVG $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 msec et rythme sinusal. L'implantation d'un stimulateur biventriculaire s'associe souvent à un défibrillateur et l'étude COMPANION a démontré le bénéfice additif du défibrillateur sur le risque de décès.

Les effets de la resynchronisation s'associent à une réduction plus ou moins forte de la dilatation VG. La pertinence de cet effet sur le remodelage incite à implanter plus précocement les patients dans l'espoir de ralentir l'évolution de la maladie. Les résultats des récents essais REVERSE et MADIT-CRT, chez des patients peu symptomatiques, vont dans ce sens [23, 24] et une mise à jour des recommandations européennes vient d'être publiée, indiquant la resynchronisation avec défibrillateur chez des patients seulement NYHA2 avec néanmoins des QRS très élargis ≥ 150 msec [3].

Cette nouvelle thérapeutique a également provoqué une forte émulation pour une analyse échographique plus fine de cet asynchronisme mécanique, mais également de la fonction VG, par divers techniques – Doppler tissulaire, *speckle tracking* – qui finalement ont pu réaliser de gros progrès dans le sillage de ce nouveau concept, à défaut de faire mieux que l'ECG, pour sélectionner les patients en vue d'une resynchronisation.

IC avancée : émergence des assistances ventriculaires gauches implantables

La première transplantation cardiaque a été réalisée en 1967 et l'amélioration de la technique a été constante, avec une médiane de survie se situant actuellement entre 8 et 10 ans. Malgré cette expérience et ces bons résultats, le nombre de greffes cardiaques en France a diminué de moitié dans les années 90 pour se restabiliser depuis 4-5 ans autour de 350 greffes/an. Les raisons de cette insuffisance sont multiples. Parallèlement, l'idée d'un cœur artificiel définitivement fiable a continué – et continue toujours – de susciter de nombreux projets dont il n'est pas interdit d'espérer une concrétisation à moyen terme.

En attendant, les grands progrès des deux dernières décennies sont venus des systèmes d'assistances ventriculaires et notamment **monoventriculaires gauches**. Les progrès technologiques constants et la miniaturisation ont permis de réduire considérablement les complications, d'améliorer la qualité de vie et d'envisager ces techniques comme une véritable option thérapeutique de l'IC avancée.

Ces progrès dans le temps sont bien illustrés par deux essais randomisés chez des patients en IC avancée et inéligibles à la transplantation. En 2001, l'essai REMATCH a montré qu'une pompe à flux pulsatile améliorait la survie à 2 ans par rapport au traitement médical seul (23 vs 8 %). En 2009, l'essai HEARTMATE II a démontré que les nouvelles pompes, plus petites, à flux continu, faisaient beaucoup mieux, avec une survie de 58 % à 2 ans, contre 24 % avec la pompe pulsatile utilisée dans REMATCH, avec également 80 % des survivants en NYHA I ou II, et des résultats de test de marche et de questionnaire de qualité de vie très positifs [25].

Ces résultats laissent penser que nous sommes au début d'une nouvelle ère d'indications plus larges, et notamment d'implantations définitives, chez des patients qui ne seront pas transplantés ("*destination therapy*") car non éligibles ou parce qu'ils se trouvent finalement bien avec ces systèmes. Dans la toute récente mise à niveau des recommandations européennes [3], ces assistances ventriculaires apparaissent mais avec une indication modeste (IIB).

Promouvoir l'activité physique... enfin !

Les bienfaits de l'exercice physique sur le déconditionnement musculaire périphérique, la dysfonction endothéliale, le baroréflexe, le métabolisme, voire même sur la dysfonction VG, ont été démontrés au cours des 20 dernières années, avec *in fine* une amélioration de la capacité d'effort des patients. Le dogme de laisser les insuffisants cardiaques au repos s'est progressivement évaporé et l'exercice physique est recommandé par les Sociétés savantes depuis plusieurs années.

Il manquait un essai de morbi-mortalité pour enfoncer le clou. HF-Action, financé par des fonds publics américains, a randomisé 2 331 IC NYHA II-IV, FEVG $\leq$ 35 %. Les patients avaient 3 séances hebdomadaires supervisées pendant 3 mois, puis continuaient seuls chez eux. A plus de 2 ans de suivi moyen, l'exercice physique s'est associé à une diminution de 7 % du risque de décès ou d'hospitalisation, significative uniquement après ajustement [26, 27]. Ce résultat modeste s'explique notamment par le peu de persévérance des patients après 3 mois ; une sous-étude a montré un bénéfice proportionnel au niveau d'exercice effectué. Le problème réside dans la difficulté de faire

faire de l'exercice au plus grand nombre d'insuffisants cardiaques, et cela de façon permanente.

Peptides natriurétiques : le biomarqueur de l'insuffisance cardiaque

Le dosage des peptides natriurétiques – BNP et NT-proBNP – sécrétés par le myocarde a démontré son utilité dans le diagnostic [28] et la stratification pronostique des patients, et est entré dans les recommandations des Sociétés savantes au cours de la dernière décennie. Une question intéressante en suspens est l'aide que peuvent fournir ces biomarqueurs dans le suivi et l'adaptation du traitement, voire comme critère de substitution dans les essais cliniques. La plupart des récents essais thérapeutiques l'utilisent d'ailleurs déjà comme critère intermédiaire. Concernant le suivi, plusieurs essais randomisés ont été publiés très récemment, avec des résultats certes inhomogènes, mais globalement en faveur de l'utilité du biomarqueur [29], stimulant toujours plus d'investigations sur cette thématique des biomarqueurs.

Plus sophistiqués sont les capteurs hémodynamiques soit embarqués dans les sondes des stimulateurs cardiaques, soit implantés isolément dans une artère pulmonaire par exemple. Grâce à la télétransmission des données, il devient possible de dépister précocement une décompensation, cette dernière étant habituellement précédée d'une augmentation des pressions artérielles pulmonaires parfois pendant plusieurs jours.

Plusieurs essais randomisés récents ont montré une réduction des événements chez les patients ainsi suivis. Sans aller jusqu'à truffier de puces électroniques tous nos patients insuffisants cardiaques, la télécardiologie se développe depuis quelques années *via* des

logistiques utilisant des programmes d'éducation des patients, de suivi des constantes cliniques simples (poids...) avec télétransmission et interaction d'un professionnel (le plus souvent paramédical) avec le patient directement ou non. Ces données rejoignent les expériences publiées au cours des 20 dernières années, globalement positives, sur la prise en charge multidisciplinaire centrée surtout sur l'éducation thérapeutique et sa surveillance rigoureuse [30]. Ces stratégies sont insuffisamment développées en France.

Des questions non résolues, des échecs

1. Echec de la modulation tout azimut des systèmes hormonaux

Beaucoup de voies hormonales, autres que le système rénine-angiotensine et catécholergique, sont activées dans l'insuffisance cardiaque avec des effets délétères bien documentés pour l'endothéline ou la vasopressine par exemple, ou *a contrario* des effets bénéfiques pour les peptides natriurétiques, autant de cibles thérapeutiques potentielles... et autant d'échecs ou de résultats mitigés depuis la fin des années 90.

Un des premiers échecs a été celui des vaso-peptidases, qui sont des inhibiteurs mixtes de l'enzyme de conversion et de l'endopeptidase neutre (cette dernière dégrade la bradykinine et les peptides natriurétiques) et de leur chef de file, l'omapaprilate à travers l'essai OVERTURE qui a échoué à montrer un bénéfice sur un critère dur [31]. Plusieurs antagonistes de récepteurs de l'endothéline – bosentan, darusentan, tezosentan – ont été testés, notamment dans l'insuffisance cardiaque aiguë, sans démontrer réellement une efficacité suffisante. Les antagonistes des récepteurs à la vasopressine, avec notamment le tolvaptan à travers l'essai EVEREST, ont démontré une

certaine efficacité diurétique et sur l'hyponatémie, mais sans bénéfice significatif sur des critères durs [32]. Enfin, le BNP de synthèse – néséritide – n'a pas montré de supériorité par rapport à un nitré intraveineux.

Il est possible que l'efficacité remarquable de la combinaison de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et de bêtabloqueurs relativise une efficacité réelle mais modeste d'une nouvelle classe, surtout dans des populations hétérogènes, sans exclure cependant une efficacité intéressante dans des sous-groupes. D'autres études sont en cours, avec des molécules plus ou moins différentes. Néanmoins, ces résultats décevants ont déplacé l'intérêt des experts vers d'autres paradigmes, y compris vers d'anciens paradigmes comme à nouveau celui de la déficience du muscle cardiaque...

2. L'IC à FEVG préservée

Ce n'est qu'au cours des 15 dernières années que la communauté scientifique a réellement pris la mesure de l'importance épidémiologique de cette entité qui représente 30 à 50 % des hospitalisations pour IC. Des essais cliniques dédiés ont alors été mis en route, les études dont nous disposions précédemment n'incluant que des patients avec FEVG altérée.

Ces essais ont été une succession d'échecs, tant avec les IEC qu'avec les ARA2, classe thérapeutique ayant pourtant un rationnel évident chez ces patients. Il n'y a d'ailleurs toujours pas de recommandations thérapeutiques formelles par les Sociétés savantes. Finalement, il existe encore des difficultés à appréhender ces patients qui ne répondent peut-être pas tous d'un même schéma physiopathologique (maladie du myocarde, maladie du système artériel, problème de co-morbidités...); en témoigne

le dernier texte de consensus européen... pas si consensuel [33].

3. Le syndrome cardiorénal

L'insuffisance rénale et son aggravation dans l'évolution de l'IC, notamment aiguë, est un problème très fréquent. Les peptides natriurétiques de synthèse (néséritide) n'ont pas montré d'effet néphroprotecteur dans l'IC aiguë. Des antagonistes des récepteurs à l'adénosine ont été développés électivement dans cette indication; leur chef de file, la rolofylline, a récemment échoué à démontrer le moindre bénéfice. Des systèmes simplifiés d'ultrafiltration sont développés pour ces insuffisances cardiaques avec insuffisance rénale et/ou résistance aux diurétiques; des essais randomisés sont favorables, mais encore préliminaires.

4. Chirurgie de remodelage VG, plastie mitrale

Dans les années 90, il y eut beaucoup d'intérêt porté à des résultats positifs mais préliminaires et monocentriques de nouvelles stratégies chirurgicales. Une première stratégie consistait à remodeler chirurgicalement le VG dilaté et défaillant (en dehors de tout anévrisme), c'est-à-dire à réduire son volume; cette technique n'a montré finalement aucun bénéfice dans des essais randomisés. Une deuxième stratégie a tenté de corriger les fuites mitrales fonctionnelles par une annuloplastie; de la même façon, un essai randomisé ne montra aucun bénéfice. Cette dernière stratégie est à nouveau explorée, mais par des systèmes d'annuloplastie percutanée.

Bibliographie

1. 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. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-2442.

2. HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH *et al.* 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1-90.
3. 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. DICKSTEIN K, VARDAS PE, AURICCHIO A *et al.* *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehq337.
4. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1429-1435.
5. FLATHER MD, YUSUF S, KOBER L *et al.* Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 2000; 355: 1575-1581.
6. PITT B, POOLE-WILSON PA, SEGAL R *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000; 355: 1582-1587.
7. GRANGER CB, McMURRAY JJ, YUSUF S *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003; 362: 772-776.
8. 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.
9. 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.
10. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldosterone evaluation study investigators. *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. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN *et al.* for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1996; 334: 1349-1355.
13. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999; 353: 9-13.
14. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999; 353: 2001-2007.
15. PACKER M, COATS AJS, FOWLER MB *et al.* for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1651-1658.
16. POOLE-WILSON PA, SWEDBERG K, CLELAND JG *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 362: 7-13.
17. BARDY GH, LEE KL, MARK DB *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225-237.
18. MOSS AJ, ZARIEBA W, JACKSON HALL W *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002; 346: 877-883.
19. CAZEAU S, LECLERCQ C, LAVERGNE T *et al.* Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 2001; 344: 873-880.
20. ABRAHAM WT, FISHER WG, SMITH AL *et al.* Cardiac resynchronization in CHF. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1845-1853.
21. CLELAND J, DAUBERT J, ERDMANN E *et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1539-1549.
22. 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.
23. LINDE C, ABRAHAM WT, GOLD MR *et al.* Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1834-1843.
24. MOSS AJ, HALL J *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1329-1338.
25. SLAUGHTER MS, ROGERS JG, MILANO CA *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2241-2251.
26. FLYNN KE, PINA IL, WHELLAN DJ *et al.* Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 2009; 301: 1451-1459.
27. O'CONNOR CM, WHELLAN DJ, LEE KL *et al.* Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 2009; 301: 1439-1445.
28. MAISEL AS, KRISHNASWAMY P, NOWAK RM *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002; 347: 161-167.
29. PORAPAKKHAM P, PORAPAKKHAM P, ZIMMET *et al.* B-Type natriuretic peptide – guided heart failure therapy a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 507-514.
30. MCALISTER FA, STEWART S, FERRUA S *et al.* Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 810-819.
31. PACKER M, CALIFF RM, KONSTAM MA *et al.* Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*, 2002; 106: 920-926.
32. KONSTAM MA, GHEORGHIADE M, BURNETT JC *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*, 2007; 297: 1319-1331.
33. PAULUS WJ, TSCHOPE C, SANDERSON JE *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.

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