SYMPOSIUM
Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque

Insuffisance cardiaque en post-IDM : au cœur de la prise en charge

Après un infarctus du myocarde, le remodelage ventriculaire gauche – processus dynamique aboutissant à une dilatation progressive des cavités cardiaques gauches, ventricule et oreillette, associée à une dysfonction ventriculaire gauche – reste un sujet d'actualité dont la fréquence est élevée malgré l'optimisation du traitement, comme l'ont montré les études REVEs dirigées par C. Bauters.

Cette dysfonction ventriculaire gauche est étroitement reliée au risque de développer une insuffisance cardiaque en post-infarctus, la relation avec la fraction d'éjection étant linéaire, les autres principaux paramètres associés au risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque étant l'âge et l'existence d'un diabète.

Ce couple dysfonction ventriculaire gauche-insuffisance cardiaque est un passage quasi obligatoire en post-infarctus vers le décès : 84 % des décès en post infarctus étant précédés d'une insuffisance cardiaque.

La fibrose myocardique, due à une inadéquation entre la synthèse et la dégradation du collagène, joue un rôle clef dans ce processus de remodelage. Il en existe deux types : une de remplacement nécessaire après une nécrose du tissu myocardique et une réactionnelle pouvant devenir inadaptée et alors pathologique, participant à la genèse des dysfonctions systolique et diastolique.

Ainsi, en post-infarctus et dans l'insuffisance cardiaque, la concentration plasmatique des résidus de dégradation du collagène, témoin de l'importance de la fibrose, a une valeur pronostique péjorative, en particulier si cette augmentation est associée à une élévation des taux de peptides natriurétiques. La quantification directe du degré de fibrose myocardique par IRM possède la même signification pronostique.

L'activation neuro-hormonale suivant un infarctus du myocarde intervient dans la genèse de ces deux types de fibrose, cicatricielle et réactionnelle, notamment l'aldostérone qui possède une action profibrotique. F. Beygui (*Circulation* ; 2006) a ainsi démontré, qu'en post-infarctus du myocarde, la concentration plasmatique d'aldostérone, qui augmente considérablement durant les premières heures puis diminue durant les 3 à 4 jours suivants, avait une forte valeur pronostique. Cette valeur pronostique se maintient au long cours, y compris en analyse multivariée. Elle est identique qu'il s'agisse d'un infarctus avec ou sans sus-décalage du segment ST. Ces données ont été confirmées par la même équipe dans le cadre du registre français OPERA du post-infarctus du myocarde où l'aldostéronémie était fortement reliée au risque de décès, d'arythmie ventriculaire et d'insuffisance cardiaque.

Ainsi, les relations entre aldostérone et fibrose myocardique ne font plus de doute. Chez des rats génétiquement modifiés ne possédant pas de récepteurs myocardiques à l'aldostérone, la ligature coronaire induit un infarctus de plus petite taille du fait d'une diminution des facteurs de croissance au niveau du tissu conjonctif et des dépôts de collagène, associée à une augmentation de la revascularisation.

Chez l'homme, après un infarctus du myocarde, dans le registre OPERA et l'étude EPHESUS, ainsi qu'au cours de l'insuffisance cardiaque dans l'essai RALES, ont été mises en évidence des relations entre les concentrations plasmatiques d'aldostérone et des marqueurs biologiques de la fibrose.

De plus, les concentrations de ces marqueurs du "*turn over*" du collagène diminuent sous l'effet d'un traitement par antagonistes des récepteurs de l'aldostérone. Cette relation entre aldostérone et fibrose myocardique passe par une modulation des métaloprotéinases et explique l'effet anti-remodelage des anti-aldostérones après un IDM qui diminuent les volumes télésystoliques et télédiastoliques. Ainsi, l'aldostérone, en plus d'être une hormone dont il existe des récepteurs au niveau myocardique, peut être considérée selon B. Swynghedauw comme un facteur de transcription impliqué dans les processus de fibrose myocardique. Les études REMINDER et ALBATROS qui testent l'effet des anti-aldostérones dans les premiers jours de l'infarctus devraient confirmer ces hypothèses.

Les effets favorables sur la mortalité des antagonistes des récepteurs de l'aldostérone en post-infarctus du myocarde compliqué de dysfonction ventriculaire gauche et dans l'insuffisance cardiaque à tous ses stades ont confirmé l'intérêt de bloquer directement les actions délétères de l'aldostérone dont la sécrétion n'est que par-

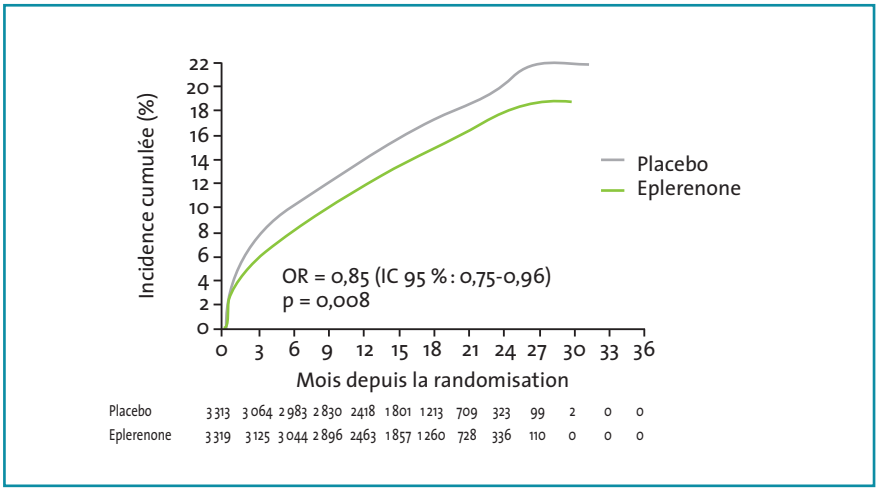

FIG. 1 : EPHESUS : mortalité totale. D'après Pitt B *et al. N Eng J Med,* 2003 ; 348 : 1309-1321.

tiellement diminuée par les IEC du fait d'un phénomène d'échappement. Ce sont les patients qui présentaient des taux élevés de marqueurs de fibrose myocardique qui tirent le meilleur bénéfice des anti-aldostérones comme l'a montré F. Zannad au cours de l'étude RALES (*Circulation*, 2000).

Dans l'avenir, des biomarqueurs pourraient ainsi guider nos choix thérapeutiques. Cette action anti-fibrosante des anti-aldostérones est probablement à l'origine de leur effet anti-remodelage qui s'exerce au niveau ventriculaire mais probablement aussi au niveau auriculaire, puisque l'éplérénone en post-infarctus diminue de 42 % les nouveaux cas de fibrillation atriale, s'inscrivant dans les thérapeutiques d'amont de cette arythmie.

Les résultats convergents des trois essais portant sur les anti-aldostérones chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche systolique (RALES, EPHESUS et EMPHASIS) où il est observé une diminution de la mortalité totale (***fig. 1***), la grande homogénéité des résultats (les effets favorables étant observés dans tous les sous-groupes, y compris chez ceux à risque comme les insuffisants rénaux modérés et les diabétiques), témoignent de leur robustesse et établissent définitivement l'intérêt de cette classe thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 mL/min et dont la kaliémie est ≤ 5 mmol/L à l'état de base.

Ainsi, après les IEC et les bêtabloquants, le triptyque des traitements neuro-hormonaux est complété par les anti-aldostérones dont le choix doit être privilégié à celui des ARA2.

M. GALINIER
Fédération des Services de Cardiologie, CHU, Toulouse.