

## COMMUNICATION

### **L'insuffisance cardiaque et son traitement : un enjeu pour les systèmes de santé**

MOTS-CLÉS : DÉFAILLANCE CARDIAQUE. DÉFIBRILLATEURS IMPLANTABLES. THÉRAPEUTIQUE. PHARMACOLOGIE

#### *Management of heart failure : a challenge for healthcare systems*

KEY-WORDS (Index medicus) : HEART FAILURE. PHARMACOLOGY. TREATMENT. DEVICES

**L'auteur déclare avoir reçu des honoraires pour présentations orales, activités de conseil, membre du Comité exécutif d'essais cliniques de : Servier, Bristol Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Nile Therapeutics, Johnson et Johnson Astra Zeneca, Menarini, Sanofi Aventis, au cours des trois derniers mois.**

Michel KOMAJDA \*

## RÉSUMÉ

*L'insuffisance cardiaque représente un fléau du fait de sa forte prévalence, des handicaps générés et de la lourde mortalité qui y est associée. De plus, cette pathologie se caractérise par des hospitalisations prolongées et répétées. Des progrès thérapeutiques majeurs ont été accomplis avec l'introduction de médicaments neuro-modulateurs incluant inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'aldostérone, et plus récemment avec l'ivabradine, agent bradycardisant pour le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë. En revanche, le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée n'a pas progressé. De nouvelles voies thérapeutiques, tant pharmacologiques que non pharmacologiques, sont actuellement à l'étude afin de mieux lutter contre cette pathologie et d'améliorer la morbi-mortalité ou la qualité de vie.*

---

\* Institut de cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, 47/83, Boulevard de l'Hôpital — 75013 Paris ; e-mail : michel.komadja@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Michel KOMADJA, même adresse

Article reçu le 4 mai 2012, accepté le 11 juin 2012

## SUMMARY

*Heart failure is a highly prevalent disorder associated with increased mortality, repeated and lengthy hospitalization, and disability. Major progress has been made in the treatment of chronic heart failure associated with a reduced ejection fraction, through the development of neuromodulators such as angiotensin-converting-enzyme inhibitors, betablockers, angiotensin receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and, more recently, the bradycardic agent ivabradine. By contrast, little or no progress has been made in the management of acute heart failure or of heart failure with a preserved ejection fraction. New treatment modalities, including drugs, devices, and other novel approaches are currently being developed with the aim of reducing morbidity and/or mortality and improving the quality of life of patients with these disorders, which are a major burden for healthcare systems.*

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque se définit comme une anomalie de structure ou de fonction conduisant à l'incapacité par le cœur à assurer les besoins en oxygène de l'organisme.

Elle représente un fléau pour les systèmes de santé et est responsable de 2 % des dépenses globales de santé dans les pays occidentaux. Cette pathologie est associée à une lourde mortalité et à des hospitalisations récurrentes et prolongées [1].

Le taux de mortalité et d'hospitalisations a décliné dans les pays européens grâce à l'application à large échelle des traitements recommandés, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et bêtabloquants, mais reste élevé pour plusieurs raisons :

- vieillissement de la population ;
- mise en œuvre insuffisante des recommandations ;
- absence de progrès pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë et de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Cette revue est destinée à examiner les progrès et les échecs observés dans la prise en charge de cette pathologie.

## LES SUCCÈS : INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE À FRACTION D'ÉJECTION ABAISSÉE

Cette variété d'insuffisance cardiaque se caractérise par une diminution de la fonction pompe du cœur évaluée par la mesure de la fraction d'éjection (valeur normale 50 à 60 %). Longtemps limité à l'utilisation des diurétiques et des digitaux, le traitement a bénéficié d'avancées décisives.

### ***Médicaments bloqueurs du système rénine angiotensine et bêtabloquants***

Les grandes études de morbi-mortalité réalisées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (CONSENSUS, SOLVD, SAVE, TRACE) les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (CHARM) [4] et les bêtabloquants (US CARVEDILOL Programme, CIBIS II, MERIT HF) [5, 6] ont démontré que ces classes de médicaments amélioraient la survie et le taux d'hospitalisation des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection abaissée : la mortalité annuelle était d'environ 20 % dans les années 1980 avant l'apparition de ces classes et a diminué à 6-8 % par an dans les études cliniques les plus récentes.

Le bénéfice apporté par ces classes est pris en compte par toutes les recommandations internationales qui conseillent, en première intention, l'association IEC (ou ARB en cas d'intolérance) et bêtabloquants.

Dans l'insuffisance cardiaque sévère, l'étude RALES [7] a montré que la spironolactone, antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, avait également un effet bénéfique.

### ***Progrès récents : Eplerenone et Ivabradine***

Deux études récentes apportent des informations intéressantes sur deux nouvelles molécules :

L'étude EMPHASIS [8], utilisant un nouvel antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, l'Eplerenone, confirme et étend aux patients en insuffisance cardiaque modérée, le bénéfice des antagonistes de l'aldostérone.

Parallèlement, l'étude SHIFT [9], a récemment montré que l'utilisation d'un nouvel agent bradycardisant, l'ivabradine bloquant les canaux If du nœud sinusal améliorerait la morbi-mortalité chez des patients insuffisants cardiaques en rythme sinusal à fraction d'éjection abaissée et rythme cardiaque augmenté ( $\geq 70$  bpm).

La question actuelle est donc de définir comment combiner ces cinq classes qui améliorent mortalité et morbidité.

### ***L'essor des dispositifs implantables***

Le mode de décès des patients atteints d'insuffisance cardiaque est le plus souvent lié à l'évolution de leur maladie vers un stade réfractaire aux thérapeutiques ou à une mort subite. La mort subite est particulièrement fréquente dans les variétés modérées de la pathologie. Ceci a conduit à proposer à ces patients, un défibrillateur automatique implantable afin de traiter les troubles du rythme ventriculaire malins, susceptibles de dégénérer en fibrillation ventriculaire. Cette stratégie a montré un effet bénéfique sur la mortalité, en particulier dans une grande étude, SCD Heft [10].

L'autre avancée majeure a été le concept de resynchronisation ventriculaire. Une proportion importante de patients atteints d'insuffisance cardiaque présentent une

perturbation du cycle d'activation électrique des deux ventricules, soit entre les deux ventricules qui se contractent de manière désynchronisée, soit au sein du ventricule gauche dont l'activation électrique, et donc mécanique n'est plus coordonnée.

Cette désynchronisation se traduit en général sur l'électrocardiogramme par un élargissement du complexe QRS et l'hypothèse est qu'elle est délétère car elle induit une moindre efficacité de la pompe cardiaque.

Le concept de resynchronisation cardiaque a été développé en France puis a fait l'objet de plusieurs essais cliniques internationaux. Les études sont concordantes et indiquent que l'implantation d'un stimulateur resynchronisateur comportant une sonde auriculaire droite, une sonde ventriculaire droite et une sonde implantée dans le sinus coronaire pour stimuler le ventricule gauche réduit significativement la mortalité et le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Jusqu'à présent réservée aux formes sévères d'insuffisance cardiaque, cette technique sera probablement élargie aux variétés de gravité modérée à moyenne dans lesquelles elle a également démontré un effet favorable [13, 14]. Le mécanisme présumé de l'action bénéfique est un remodelage ventriculaire inverse, c'est-à-dire une réduction des dimensions ventriculaires et en conséquence, une moindre consommation énergétique myocardique.

## **LES ÉCHECS : INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUË ET INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE**

### ***Insuffisance cardiaque aiguë***

L'insuffisance cardiaque évolue sur un mode chronique, entrecoupé de phases de décompensation se caractérisant par une brutale rétention hydrosodée, un œdème pulmonaire ou un état de choc cardiovasculaire.

Ces phases de décompensation demeurent associées à une lourde mortalité : un registre européen récent a montré que le taux de mortalité ou de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à la suite d'un épisode de décompensation aiguë était de 33 % par an. En dépit des besoins médicaux non pourvus, les tentatives récentes d'introduction de nouvelles stratégies thérapeutiques se sont soldées par un échec. Des études portant sur de nouveaux agents inotropes positifs (Enoximone, Levosimendan), sur un antagoniste des récepteurs de l'arginine-vasopressine (Tolvaptan) sur un recombinant du peptide natriurétique de type B (Nesiritide) sur des antagonistes des récepteurs de l'adénosine (Rolophylline) n'ont montré aucun bénéfice, voire un nombre d'effets secondaires accru par rapport aux traitements comparateurs.

L'analyse de ces échecs à répétition permet d'envisager trois causes principales :

- l'hétérogénéité des populations incluses tant en ce qui concerne la pathologie sous-jacente que le facteur déclenchant (« trigger ») ;

- l'absence de consensus sur le traitement standard ;
- l'absence de consensus sur les critères de jugement d'efficacité et le délai pour les mesurer (durant l'hospitalisation, ou 30 jours, ou six mois..).

En dépit de ces résultats décevants, la recherche pharmacologique demeure active en ce domaine et des approches incluant de nouveaux agents vasodilatateurs (Relaxine), de nouveaux inotropes positifs (Istaroxime, Omecamtiv mecarbil) et un peptide natriurétique chimérique sont en cours d'évaluation.

### ***Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée***

Une part importante de la population atteinte d'insuffisance cardiaque (30 à 50 %) se caractérise par une relative préservation de la fonction contractile évaluée par fraction d'éjection, l'absence de dilatation cardiaque et une rigidité accrue des ventricules. Cette variété dite à fraction d'éjection préservée, s'observe avec prédilection chez les personnes âgées et dans la population féminine ou aux antécédents d'hypertension artérielle.

La physiopathologie de cette variété est un accroissement de la fibrose myocardique qui explique la rigidité accrue du myocarde et ses difficultés à se remplir durant la diastole.

Plusieurs tentatives thérapeutiques ont été testées sans succès dans cette variété d'insuffisance cardiaque en utilisant des modulateurs du système rénine angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) [15, 16]. Il est possible que l'échec de ces nouvelles stratégies résulte du fait que ces patients aient été inclus dans les essais cliniques concernés à un stade trop évolué de leur pathologie et que, de ce fait, les interventions pharmacologiques soient effectuées à un stade où la fibrose est devenue quantitativement trop importante et irréversible.

Un essai clinique de grande envergure est en cours, utilisant la spironolactone, et d'autres stratégies concernant des médicaments bradycardisants comme l'Ivabradine ou des substances détruisant les ponts collagènes sont en discussion.

## **CONCLUSION**

Le poids de l'insuffisance cardiaque dans la population et sa gravité en font un enjeu majeur pour des décennies à venir, en partie en raison du vieillissement des populations et du fort accroissement de facteurs prédisposants comme le diabète. Des travaux américains récents prédisent une forte augmentation de sa prévalence et des coût générés.

Cette situation rend d'autant plus urgent, un plan d'action efficace pour lutter contre ce fléau :

- Développement de nouvelles stratégies pharmacologiques ou non pharmacologiques telles que thérapie cellulaire ou thérapie génique qui demeurent à un stade préliminaire d'évaluation.
- Mise en œuvre des recommandations basées sur la médecine fondée sur des preuves qui demeurent, comme le montrent les enquêtes de terrain, insuffisamment appliquées. Cette stratégie multidisciplinaire implique des alliances entre tous les professionnels concernés par cette pathologie chronique, cardiologues, médecins généralistes, infirmiers (ères), diététiciens (nes) et a montré des résultats positifs.
- Détection à un stade infraclinique ou précoce des situations à risque d'évoluer vers l'insuffisance cardiaque.
- Participation active des patients par le jeu de programmes éducatifs visant à les familiariser aux enjeux du traitement, aux erreurs à ne pas commettre, aux signes d'alerte de décompensation.

Cette stratégie intégrée devrait permettre de réduire les coûts générés par une pathologie en expansion et les handicaps résultant de son développement.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] MOSTERD A., HOES A.W. — Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007, 93, 1137-1146.
- [2] Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 1429-1435.
- [3] FLATHER M.D., YUSUF S., KOBER L., PFEFFER M., HALL A., MURRAY G. *et al.* — Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000, 355, 1575-1581.
- [4] GRANGER C.B., McMURRAY J.J., YUSUF S., HELD P., MICHELSON E.L., OLOFSSON B. *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.
- [5] PACKER M., BRISTOW MR., COHN JN., COLUCCI WS, FOWLER MB, GILBERT EM *et al.* — The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1349-1355.
- [6] 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.
- [7] PITT B., ZANNAD F., REMME W.J., CODY R., CASTAIGNE A., PEREZ A. *et al.* — The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 709-717.
- [8] ZANNAD F., McMURRAY J.J., KRUM H., VAN VELDHUISEN D.J., SWEDBERG K., SHI H. *et al.* — Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 709-717.
- [9] SWEDBERG K., KOMAJDA M., BOHM M., BORER J.S., FORD I., DUBOST-RAMA A. *et al.* — Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010, 376, 875-885.

- [10] BARDY G.H., LEE K.L., MARK D.B., POOLE J.E., PACKER D.L., BOINEAU R. *et al.* — Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 225-237.
- [11] BRISTOW M.R., SAXON L.A., BOEHMER J., KRUEGER S., KASS D.A., DE MARCO T. *et al.* — Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 2140-2150.
- [12] CLELAND J.G., DAUBERT J.C., ERDMANN E., FREEMANTLE N., GRAS D., KAPPENBERGER L. *et al.* — The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 1539-1549.
- [13] MOSS A.J., HALL W.J., CANNOM D.S., KLEIN H., BROWN M.W., DAUBERT J.P. *et al.* — Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 1329-1338.
- [14] TANG A.S., WELLS G.A., TALAJIC M., ARNOLD M.O., SHELDON R., CONNOLLY S. *et al.* — Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 2385-2395.
- [15] YUSUF F., PFEFFER M.A., SWEDBERG K., GRANGER C.B., HELD P., McMURRAY J.J. *et al.* — Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003, 362, 777-781.
- [16] MASSIE B.M., CARSON P.E., McMURRAY J.J., KOMAJDA M., McKELVIE R., ZILE M.R. *et al.* — Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 2456-2467.

## DISCUSSION

### M. Raymond ARDAILLOU

*Quelle est la place de l'assistance circulatoire dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ? Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion agissent-ils essentiellement comme inhibiteurs de la fibrose du myocarde ?*

L'assistance circulatoire s'applique à l'insuffisance cardiaque sévère ou aiguë. Dans le premier cas, elle peut être une étape d'attente de la transplantation cardiaque ou, de plus en plus, une assistance chronique (« destination therapy » des Anglo saxons), les patients étant porteurs de manière prolongée d'un dispositif d'assistance. Dans le second cas, elle sert à passer un cap aigu de détresse circulatoire vitale. Les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont de nombreux mécanismes d'action : hémodynamique (vasodilatation artérielle et veineuse), structurel (régression du remodelage ventriculaire) tissulaire (diminution de la fibrose myocardique).

### M. Yves GROSGOGEAT

*La valeur du taux de BNP est-elle identique dans l'insuffisance cardiaque systolique et dans la variété diastolique ? Que reste-t-il de notre grande Dame que fut la Digitaline ?*

La concentration plasmatique du BNP ou du N terminal pro BNP est élevée dans les deux variétés physiopathologiques d'insuffisance cardiaque. Cependant l'élévation est moindre quantitativement dans l'insuffisance cardiaque dite diastolique que dans l'insuffisance cardiaque systolique. La place des digitaliques dans la stratégie thérapeu-

tique de l'insuffisance cardiaque systolique a régressé pour deux raisons : la première tient à l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité. La seule grande étude conduite dans l'insuffisance cardiaque est l'étude DIG qui a montré seulement une amélioration des hospitalisations pour insuffisance cardiaque à une période où les traitements modernes que représentent les beta bloquants n'étaient pas utilisés largement ; la seconde tient au faible ratio efficacité/toxicité de cette classe. En particulier, le métabolisme de la Digoxine est rénal et la population atteinte d'insuffisance cardiaque est âgée et a souvent une fonction rénale compromise, exposant ainsi au risque de surdosage.

### **M. André VACHERON**

*Vous n'avez pas évoqué l'intérêt des diurétiques fort utiles lors des poussées d'insuffisance cardiaque et souvent aussi dans les insuffisances cardiaques diastoliques. N'y a-t-il pas actuellement une diminution de l'incidence des myocardiopathies dilatées dites primitives ?*

Le traitement diurétique reste le fondement du soulagement des symptômes à type d'essoufflement de l'insuffisance cardiaque notamment lors de ses poussées aiguës dans lesquelles ces traitements sont utilisés par voie intra veineuse. Par contre, une fois surmontée la période instable, il est recommandé d'utiliser la dose la plus faible possible compatible avec le confort des patients du fait du rôle délétère de la stimulation neuro-hormonale induite par leur utilisation chronique. Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, ces agents permettent de lutter efficacement contre les décompensations souvent brutales sous la forme d'un œdème aigu du poumon. Les cardiomyopathies dilatées demeurent la seconde cause d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée après les cardiopathies ischémiques. Leur incidence ne parait pas diminuer notamment lorsque des dépistages sont effectués dans l'entourage de patients atteints de cette maladie qui est familiale dans au moins 20 % des cas. Par contre, les cardiomyopathies dilatées liées à l'alcool ont effectivement diminué sans doute du fait d'une meilleure prise en charge et d'une meilleure prévention.

### **M. Pierre GODEAU**

*L'augmentation de fréquence de l'insuffisance cardiaque à prévoir dans les années à venir est-elle simplement le fait de l'accroissement de la longévité ? En dehors de l'intérêt diagnostique du dosage du BNP et pro BNP quelle est leur valeur au cours de la surveillance d'une insuffisance cardiaque traitée au long cours ? Y a-t-il une différence entre les deux marqueurs ?*

L'augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque est directement liée à l'accroissement de la longévité de la population et les études épidémiologiques montrent un accroissement exponentiel de l'incidence et la prévalence avec l'âge. Une autre cause réside dans les progrès accomplis dans la prise en charge des cardiopathies ischémiques : les traitements précoces de revascularisation coronaire ont permis de sauver un nombre considérable de patients après syndrome coronaire aigu mais au prix du développement ultérieur d'une altération de la fonction cardiaque qui fait le lit de l'insuffisance cardiaque. L'intérêt du dosage des peptides natriurétiques est à la fois diagnostique et pronostique : l'élévation de leur concentration plasmatique est un marqueur de mauvais pronostic et, en particulier, un taux élevé au décours d'une hospitalisation est lié à la

survenue d'évènements morbides ou mortels ultérieurs. Plusieurs travaux ont montré que l'adaptation des traitements guidée par la concentration plasmatique des peptides natriurétiques améliorerait survie et hospitalisations liées à cette pathologie. Une limite importante demeure qui est que cet effet bénéfique d'un traitement guidé par les mesures de BNP ou NT pro BNP n'est pas observé chez les patients les plus âgés qui représentent l'essentiel de la population atteinte d'insuffisance cardiaque. Le BNP est le peptide actif physiologiquement, doté de propriétés diurétiques et vaso-dilatatrices. Le NT pro BNP est un précurseur inactif physiologiquement.