



HAL
open science

Optimisation de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Gérald Trognon

► **To cite this version:**

Gérald Trognon. Optimisation de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Sciences pharmaceutiques. 2001. hal-01731760

HAL Id: hal-01731760

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731760v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

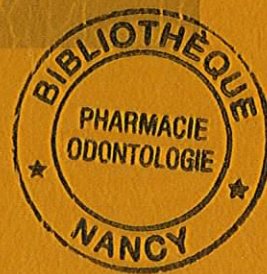
Ph N 2001 / 33
Double

Université Henri Poincaré – Nancy I
2001

Faculté de Pharmacie

36 15085

*L'optimisation de la prise en charge
de l'insuffisance cardiaque systolique
par les inhibiteurs de l'enzyme de
conversion de l'angiotensine.*



THESE

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 2001 par

Gérald TROGNON

Né le 8 août 1969 à Mont-Saint-Martin

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Jury :

Président :

M. le Professeur Alain ASTIER

Laboratoire de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy
Service de Pharmacie et Toxicologie, CHU Henri Mondor, Créteil, AP-HP

Juges :

Mlle le Docteur Nathalie THILLY, Pharmacien, Centre Hospitalier de Lunéville (54)

M. le Docteur Jean-Luc WEBER, Cardiologue, Centre Hospitalier de Lunéville (54)

M. le Docteur Claude PASQUINI, Médecin Généraliste, Saulnes (54)

BU PHARMA-ODONTOL



D 104 055714 6

Faculté de Pharmacie

*L'optimisation de la prise en charge
de l'insuffisance cardiaque systolique
par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
de l'angiotensine.*

THESE



Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 2001 par

Gérald TROGNON
Né le 8 août 1969 à Mont-Saint-Martin

Pour obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Jury :

Président :

M. le Professeur Alain ASTIER
Laboratoire de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy
Service de Pharmacie et Toxicologie, CHU Henri Mondor, Créteil, AP-HP

Juges :

Mlle le Docteur Nathalie THILLY, Pharmacien, Centre Hospitalier de Lunéville (54)
M. le Docteur Jean-Luc WEBER, Cardiologue, Centre Hospitalier de Lunéville (54)
M. le Docteur Claude PASQUINI, Médecin Généraliste, Saulnes (54)

FACULTE DE PHARMACIE
UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Mme Chantal FINANCE
Vice Doyen : Mme Anne ROVEL



DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne
Mlle GIRARD Thérèse
M. LECTARD Pierre
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M. ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M. BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mlle BATT Anne Marie	Toxicologie
M. BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M. BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mlle GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M. HENRY Max	Biologie végétale
M. HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M. JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M. LABRUDE Pierre	Physiologie
M. LALLOZ Lucien	Chimie organique
M. LEROY Pierre	Physico-chimie appliquée à la formulation pharmaceutique
M. MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M. MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M. MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M. MORTIER François	Pharmacognosie
M. NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M. REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M. SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M. SIEST Gérard	Chimie Biologique
M. SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M. VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M. BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M. CATAU Gérard	Pharmacodynamie
M. CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M. CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M. COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M. COULON Joël	Biochimie
M. DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M. DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M. FERRARI Luc	Biochimie
Mlle FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M. GANTZER Christophe	Virologie
M. GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mlle HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M. HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mlle IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M. JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M. MENU Patrick	Physiologie
M. MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M. NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme PAULUS Francine	Informatique
Mme PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme PICHON Virginie	Biophysique
Mme POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M. VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M. DANGIEN Bernard	Botanique
Mme MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme PAVIS Annie	Parasitologie
M. TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève	Pratiques officinales
----------------------	-----------------------

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe	Anglais
-----------------------	---------

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements.

A nos juges,

M. le Professeur ASTIER,

Que nous avons pu apprécier au cours de nos études autant pour ses cours que pour son écoute et ses conseils judicieux. Vous nous avez fait l'honneur de présider notre jury. Trouvez ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre plus profond respect.

Mlle le Docteur THILLY,

Pour votre accueil et vos précieux conseils lors de notre stage de Pharmacie Hospitalière. Vous êtes en grande partie instigatrice de ce travail que vous nous faites l'honneur de juger aujourd'hui. Nous vous en remercions sincèrement.

M. le Docteur WEBER,

Pour votre gentillesse et votre accueil chaleureux au sein du service de Cardiologie de l'Hôpital de Lunéville. Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, acceptez nos remerciements.

M. le Docteur PASQUINI,

Qui nous honore de sa profonde amitié depuis de nombreuses années. Veuillez trouver en ces lignes l'expression de notre immense gratitude et de notre amitié la plus sincère.

Papa, Maman,

Vous avez toujours été présents pour me soutenir, et fait en sorte que toutes ces années d'études se soient déroulées du mieux qu'on ne puisse espérer. Je vous offre ce travail. Il est porteur de toute ma gratitude et mon amour.

Sophie,

Ma chère épouse. Tu m'as toujours soutenu et aidé au cours de ce travail. Je te le dédie en retour en preuve de mon amour.

Magali,

Sœurette complice de bien des moments, je te dédie ce travail.

A mes Grands-Parents,

Mon souhait le plus cher aurait été de vous voir ici aujourd'hui. Je vous dédie ce travail.

A mes beaux parents, Nicole et Francis,
A toute ma famille,
A tous mes amis,

Alexandre, Virginie, Emmanuel, Murielle, Stéphane, Nicolas, Olivier, Laurent, Cathy, Franck, Frédéric... Je ne peux tous vous citer, pardonnez moi. Trouver ici le gage de ma profonde amitié.

Liste des abréviations.

ACFA	Arythmie Cardiaque avec Fibrillation Auriculaire
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AT1 ou AT-I	Angiotensine I
AT2 ou AT-II	Angiotensine II
AVP	Arginine Vasopressine
BNP	Brain Natriuretic Peptid
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CMD	Cardio-Myopathie Dilatée
ECG	Electro CardioGramme
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factors
ET1 ou ET-I	Endothéline I
FAN	Facteur Atrial Natriurétique
FC	Fréquence Cardiaque
FE ou FEVG	Fraction d'Ejection ou Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FEVD	Fraction d'Ejection du Ventricule Droit
GMP	Guanine Mono Phosphate
GMPc	Guanine Mono Phosphate Cyclique
HTA	HyperTension Artérielle
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
HVG	Hypertrophie du Ventricule Gauche
IC	Insuffisance Cardiaque
IDM	Infarctus Du Myocarde
IEC	Inhibiteur(s) de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
ISDN	IsoSorbide Di-Nitrate
IVG	Insuffisance Ventriculaire Gauche
NO	Nitric Oxyde, Oxyde d'azote
NOS	Nitric Oxyde Synthetase
NOSc	Nitric Oxyde Synthetase Cellulaire
NYHA	New-York Heart Association
OAP	Œdème Aigu du Poumon
OD	Oreillette Gauche
OG	Oreillette Droite
PG	Prostaglandine(s)
PV	Pression de remplissage Ventriculaire
RPC	Recommandation(s) de Pratique Clinique
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TA	Tension Artérielle
VD	Ventricule Droit
VG	Ventricule Gauche

Sommaire.

<i>Introduction</i>	1
<hr/>	
<i>Première partie :</i> <i>Qu'est-ce que l'insuffisance cardiaque</i>	5
<hr/>	
1. Le cœur : rappels anatomiques	6
1.1. Le cœur et ses rapports anatomiques	6
1.2. Vascularisation du cœur	10
1.3. Cœur et circulation	11
2. Epidémiologie et incidence médico-économique	13
2.1. Epidémiologie	13
2.2. Incidence et prévalence	16
2.3. Principales étiologies de l'insuffisance cardiaque chronique	18
2.4. Hospitalisations	20
2.5. Pronostic	21
2.6. Incidence médico-économique	23
3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque	26
3.1. Définition de l'insuffisance cardiaque	26
3.2. Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque gauche	27
3.3. Mécanismes de compensation cardiaques	29
3.4. Mécanismes de compensation périphériques	31
4. Conséquences périphériques de l'insuffisance cardiaque	34
4.1. Sur l'appareil respiratoire	34
4.2. Sur le rein	36
4.3. Sur le foie	38
4.4. Sur le muscle squelettique	39
4.5. Sur l'appareil digestif	40
4.6. Sur la circulation coronaire	40
4.7. Evolution : l'insuffisance cardiaque congestive ou décompensée.	41
5. Conclusion	42

2^{ème} partie :***Système Rénine Angiotensine Aldostérone,
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)
et insuffisance cardiaque***

44

1. Les systèmes neuro-hormonaux dans l'insuffisance cardiaque	46
1.1. Les systèmes vasoconstricteurs	47
1.2. Les systèmes vasodilatateurs	52
1.3. L'atténuation de la réponse baroréflexe	55
1.4. Système rénine-angiotensine-aldostérone et insuffisance cardiaque	56
2. Effets neuro-hormonaux des IEC	61
2.1. Action générale des IEC sur les systèmes hormonaux	61
2.2. IEC et angiotensines	62
2.3. IEC et catécholamines	63
2.4. IEC et kinines	63
2.5. IEC et arginine vasopressine	64
2.6. IEC et facteur atrial natriurétique	64
2.7. Autres actions des IEC	65
3. Effets cliniques de l'administration des IEC	68
3.1. Effets hémodynamiques	68
3.2. Action sur les débits sanguins régionaux	72
3.3. Effets des IEC dans les cardiopathies et prévention de l'insuffisance cardiaque	77
3.4. Effets des IEC dans les différents stades de l'insuffisance cardiaque	84
3.5. Des IEC au long cours	91
4. Conclusion	100

3^{ème} partie :***Recommandations de pratique clinique et cas cliniques***

102

1. Présentation	103
1.1. Pourquoi des recommandations de pratique clinique ?	103
1.2. Historique de la démarche	104
1.3. Application à la médecine de ville	105
2. Les recommandations de pratique clinique	108
2.1. Instauration d'un traitement par IEC	108
2.2. Posologies à mettre en place et à adapter lors du traitement par IEC	115
2.3. Organisation de la prescription	119
2.4. Conduite à tenir lors de l'arrêt d'un traitement par IEC	120
2.5. Conduite à tenir devant les effets indésirables des IEC	122
2.6. Validation des recommandations de pratique clinique	126
3. Cas cliniques en médecine de ville	130
3.1. Présentation	130
3.2. Quatorze patients sous IEC	130
3.3. Cinq patients sans IEC	150
3.4. Discussion	154

Conclusion

158

Bibliographie

161

I ntroduction.

L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique depuis cette dernière décennie du XXe siècle. La prévalence de l'affection dans les pays industrialisés est estimée approximativement à 4,8 millions de cas. De 400 à 700 000 nouveaux cas sont recensés chaque année [AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1998]. De plus, la prévalence de l'insuffisance cardiaque augmentant avec l'âge, on peut s'attendre, avec l'allongement de la durée de vie, à une importance croissante du problème alors que la prévalence de l'hypertension artérielle et des maladies coronaires tend à diminuer. La mortalité annuelle attribuée à l'insuffisance cardiaque serait de 250 à 400 000 cas par an aux Etats-Unis [MASSIE, SHAH, 1997]. L'affection représente une charge énorme pour la société en ce qui concerne le nombre et la durée des hospitalisations. La mortalité de l'insuffisance cardiaque est et reste importante : elle varie selon les études de 10 % à un an dans les formes modérées à 50 % à six mois dans les cas les plus sévères [McFATE SMITH, 1985]

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique a été transformé, il y a maintenant 20 ans, par l'introduction du traitement vasodilatateur. L'amélioration de la fonction du ventricule par des médicaments agissant sur ses conditions de charge a représenté une première révolution thérapeutique dans les années 1975-1980. Malgré des résultats hémodynamiques encourageants, il est rapidement apparu que la plupart de ces médicaments perdaient de leur efficacité avec le temps, en raison d'un phénomène de tolérance lié à une activation réactionnelle de systèmes neurohormonaux. Cette constatation limite leur emploi prolongé. Le rôle joué par deux systèmes neurohormonaux, le système sympathique et le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), dans l'augmentation de la charge à l'éjection du ventricule gauche, a alors été réellement apprécié à sa juste valeur. En conséquence, de nouvelles classes thérapeutiques a priori originales, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), voire surprenantes, comme les bêtabloquants, ont pu voir le jour.

En effet, c'est vers 1978-1980 qu'ont été rapportées les premières études sur les effets hémodynamiques du blocage du SRAA dans l'insuffisance cardiaque chronique [CURTISS, COHN et coll., 1978 ; AWAN, EVENSON et coll., 1981]. Ces premiers

résultats hémodynamiques obtenus avec les IEC ont stimulé l'intérêt pour cette classe thérapeutique. Mais il était alors difficile d'imaginer la place grandissante qu'elle allait occuper dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Chaque année, de nouvelles vertus sont attribuées aux IEC, au point qu'on ne sait plus très bien laquelle est la plus importante dans la décision de prescription : l'effet hémodynamique ? l'absence de phénomène de tolérance ? l'effet sur la circulation périphérique ? l'augmentation du débit sanguin rénal ? l'effet sur les systèmes neurohormonaux ? enfin, l'effet sur la survie ?

Les résultats favorables observés tant sur les symptômes que sur la survie ont propulsé ces médicaments au premier rang des traitements de l'insuffisance cardiaque, au point qu'ils doivent être proposés aujourd'hui chez la majorité des patients. Les résultats obtenus avec les IEC dans des formes de gravité variable d'insuffisance cardiaque ont d'ailleurs amené les médecins à faire de cette classe thérapeutique la plus importante dans le traitement de cette maladie. Il est maintenant possible de faire le point sur la place du système rénine angiotensine aldostérone dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et des IEC dans son traitement, avec leurs avantages, leurs limites, et quelques perspectives d'utilisation future.

Aujourd'hui, bien que les IEC constituent une classe thérapeutique incontournable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, force est de constater leur sous-prescription en pratique médicale courante [CLARKE, GRAY, HAMPTON, 1994 ; PHILBIN, 1998], malgré nombre de recommandations et de conférences de consensus [AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 1999 ; ADAMS et coll., 1997]. Cette sous-prescription à l'échelle des grands pays industrialisés a été confirmée en 1994 en Lorraine par l'étude EPICAL* [ZANNAD, BRIANCON, JUILLIERE, et al. 1999].

Dans ce contexte, une démarche d'amélioration de la qualité des soins, visant à optimiser la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC, a été mise en œuvre en 1998 dans des services de cardiologie ayant participé au projet EPICAL.

* EPICAL : EPidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine. Sur 499 insuffisants cardiaques sévères résidant en Lorraine, 75 % bénéficiaient d'un traitement par IEC mais 38 % recevaient des doses inférieures à celles utilisées dans les essais cliniques.

Des recommandations de pratique clinique ont été proposées par un collège d'experts. Un questionnaire visant à analyser l'utilisation courante des IEC a été distribué aux services de cardiologie concernés. Une enquête de pratique a ensuite été menée afin de déterminer l'écart entre l'utilisation courante des IEC et celle préconisée par les Recommandations de Pratique Clinique, ainsi que les facteurs associés au non respect de ces recommandations.

Notre travail se décompose en 3 parties. Nous allons tout d'abord présenter l'insuffisance cardiaque dans son étiologie et sa physiopathologie. Dans un second temps, nous allons aborder l'importance du système rénine-angiotensine-aldostérone dans cette pathologie et le rôle joué par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Enfin, nous présenterons les différentes recommandations de pratique cliniques proposées dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Cette dernière partie sera illustrée par des cas cliniques de médecine de ville.

1^{ère} partie.

QU'EST-CE QUE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ?

1.	Le cœur : rappels anatomiques	6
1.1.	Le cœur et ses rapports anatomiques	6
1.1.1.	<i>Situation</i>	6
1.1.2.	<i>Description externe du cœur</i>	7
1.1.3.	<i>Organisation interne du cœur</i>	8
1.2.	Vascularisation du cœur	10
1.3.	Cœur et circulation	11
2.	Epidémiologie et incidence médico-économique de l'I.C.	13
2.1.	Epidémiologie	13
2.2.	Incidence et prévalence	16
2.3.	Principales étiologies de l'insuffisance cardiaque chronique	18
2.4.	Hospitalisations	20
2.5.	Pronostic	21
2.6.	Incidence médico-économique	23
2.6.1.	<i>Coût du traitement ambulatoire</i>	23
2.6.2.	<i>Coût des hospitalisations</i>	24
2.6.3.	<i>Conclusion</i>	24
3.	Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque	26
3.1.	Définition de l'insuffisance cardiaque	26
3.2.	Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque gauche	27
3.2.1.	<i>Réduction de l'inotropisme du ventricule gauche</i>	27
3.2.2.	<i>Conservation de la fonction d'éjection systolique</i>	28
3.2.3.	<i>Relations entre performance systolique et diastolique</i>	28
3.3.	Mécanismes de compensation cardiaques	29
3.3.1.	<i>Stimulation noradrénergique</i>	29
3.3.2.	<i>Hypertrophie ventriculaire</i>	29
3.3.3.	<i>Régulation hétérométrique de Franck-Starling</i>	31
3.4.	Mécanismes de compensation périphériques	31
3.4.1.	<i>Accroissement des pressions veineuses d'amont</i>	32
3.4.2.	<i>Vasoconstriction artériolaire</i>	32
3.4.3.	<i>Adaptation métabolique périphérique</i>	33
4.	Conséquences périphériques de l'insuffisance cardiaque	34
4.1.	Sur l'appareil respiratoire	34
4.1.1.	<i>Hypertension artérielle pulmonaire passive</i>	34
4.1.2.	<i>Le poumon cardiaque</i>	35
4.1.3.	<i>Cedème et subcedème pulmonaire</i>	35
4.1.4.	<i>L'asthme cardiaque</i>	36
4.1.5.	<i>Shunts vasculaires</i>	36
4.2.	Sur le rein	36
4.3.	Sur le foie	38
4.4.	Sur le muscle squelettique	39
4.5.	Sur l'appareil digestif	40
4.6.	Sur la circulation coronaire	40
4.7.	Evolution : l'insuffisance cardiaque congestive ou décompensée	41
5.	Conclusion	42

1. Le cœur : rappels anatomiques

1.1. Le cœur et ses rapports anatomiques

1.1.1 Situation

Le cœur est situé derrière la paroi thoracique, à la face postérieure du sternum et des cartilages costaux (espace précordial). Sa projection sur la paroi (fig. 1) répond assez bien à un quadrilatère irrégulier dont les angles supérieurs correspondent :

- à droite, au bord supérieur du troisième cartilage droit, à 1 cm du sternum ;
- à gauche, au deuxième espace intercostal ;

et dont les deux angles inférieurs correspondent :

- à droite, à l'articulation sternale du cinquième cartilage costal ;
- à gauche, au bord supérieur du cinquième cartilage, à 8 cm du milieu du sternum, ce qui marque l'emplacement de la pointe du cœur.

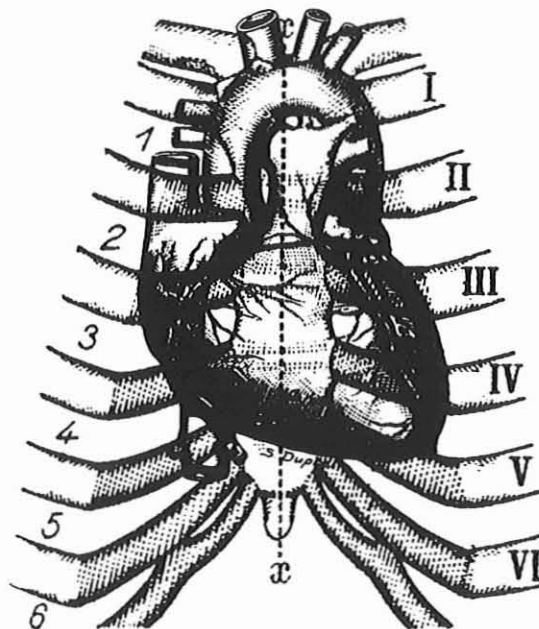


Fig. 1 : le cœur et sa projection thoracique

*Les chiffres romains (I à VI) correspondent aux côtes, les chiffres arabes (1 à 6) aux espaces intercostaux.
(d'après S. DUPREL, Larousse Médical, 1952)*

1.1.2. Description externe du cœur

Sa forme est celle d'une pyramide triangulaire à bords arrondis (fig. 2 et 3). Son grand axe est presque horizontal ; son sommet (ou pointe), dirigé en avant et un peu à gauche, se projette au dessous et un peu en dedans du mamelon gauche. De la base du cœur, dirigée en arrière, se détache l'amas des gros vaisseaux cardiaques sur lesquels vient se perdre le feuillet fibreux du péricarde.

Le cœur a un volume correspondant à un poing humain. Sa couleur est rougeâtre et des dépôts graisseux y forment des taches jaunes. Sa surface lisse présente un sillon médian vertical et un sillon horizontal, qui répondent à des séparations internes.

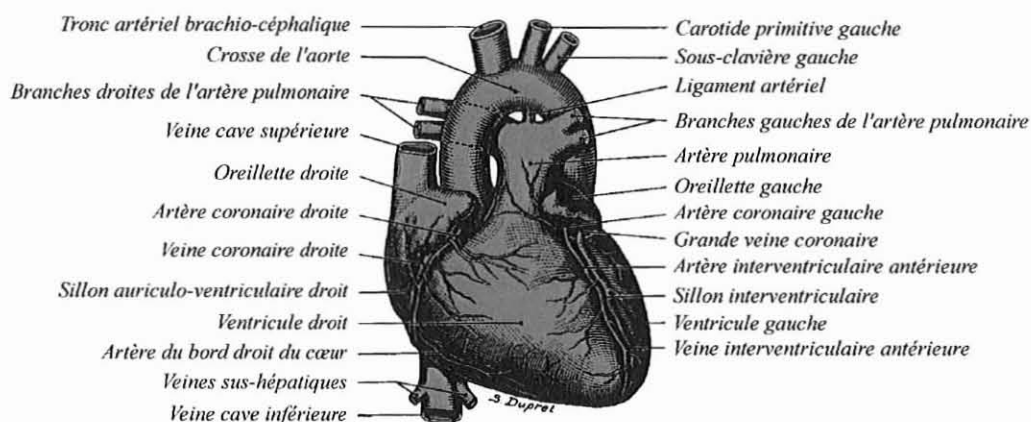


Fig. 2 : Face antérieure du cœur
(d'après S. DUPREL, Larousse Médical, 1952)

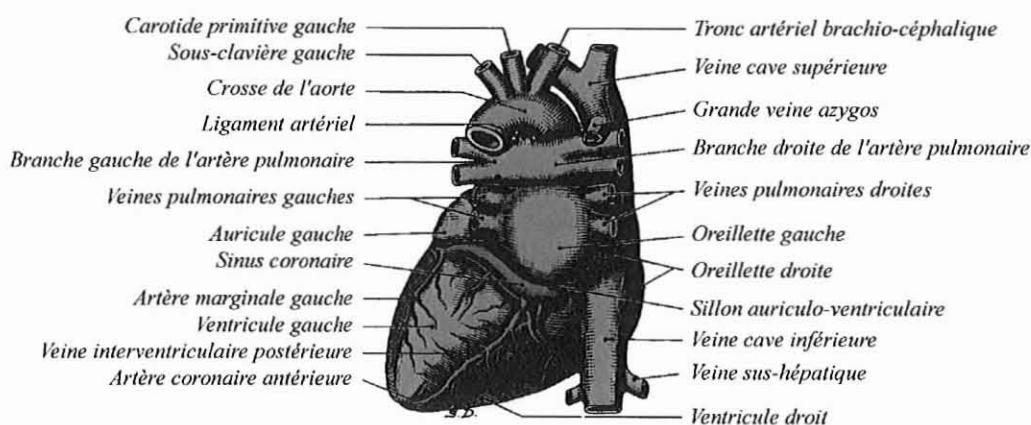


Fig. 3 : Face postérieure du cœur
(d'après S. DUPREL, Larousse Médical, 1952)

1.1.3. L'organisation interne du cœur

Les cavités cardiaques (fig. 4) constituent deux pompes séparées avec chacune deux cavités, oreillette et ventricules, séparées par des valvules ne permettant le passage du sang que de l'oreillette vers le ventricule. Le fonctionnement de ces valves est actif, commandé par le système nerveux du cœur. Les valvules sont arrimées par des cordages tendineux fixés à des piliers qui débordent dans le ventricule.

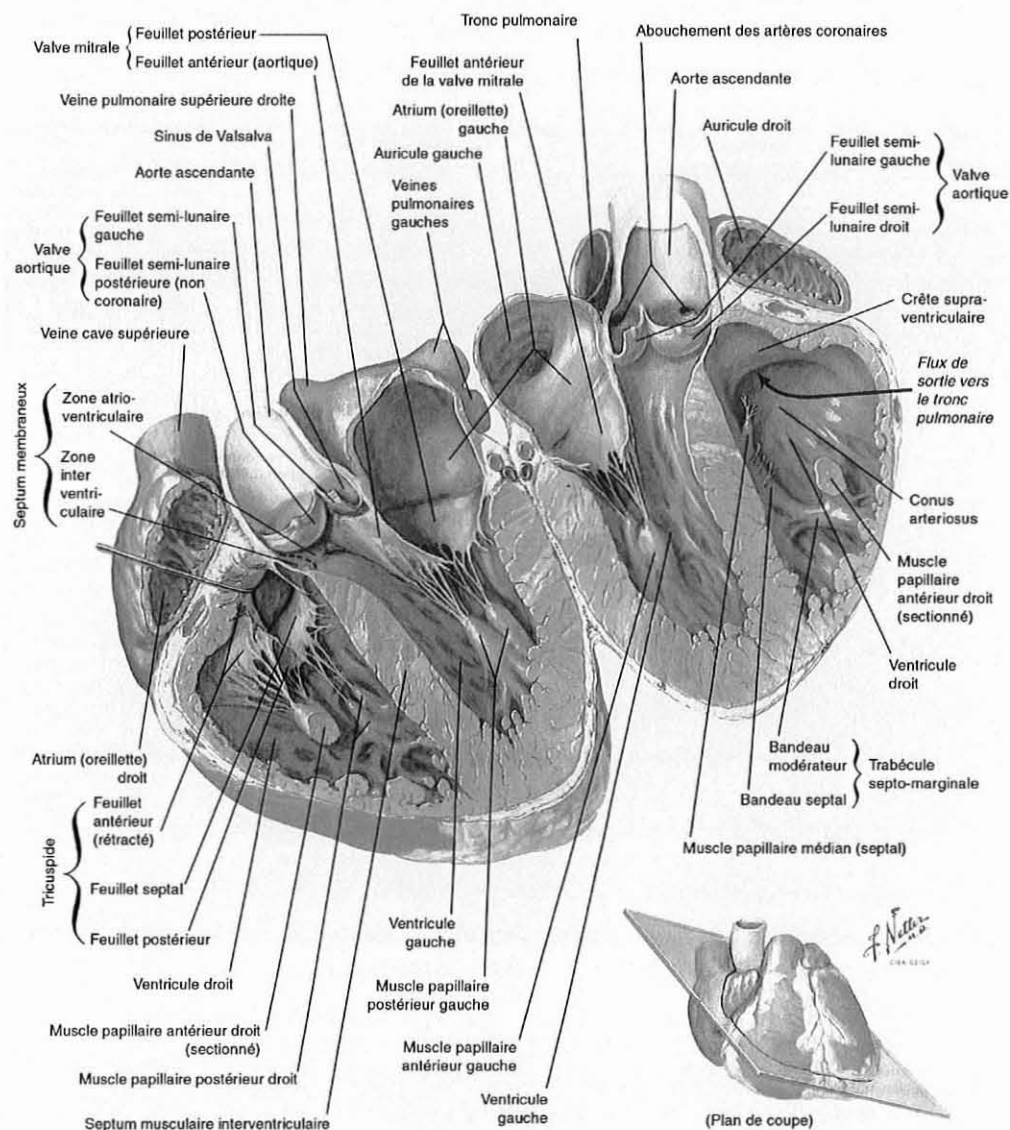


Fig. 4 : Oreillettes, ventricules et septum interventriculaire
(d'après F. H. Netter, *Atlas of Human Anatomy*, CIBA-GEIGY, 1989)

Le cœur droit :

Le sang y arrive via l'oreillette droite, qui est toujours ouverte et se remplit en continu. Son volume est de 150 ml.

Le sang passe ensuite au ventricule droit par l'intermédiaire d'une valvule à 3 feuillets : la valvule tricuspide. Le volume de ce ventricule est de 200 ml. Le sang en sort, via une valvule sigmoïde, pour aller se jeter dans l'artère pulmonaire afin de subir l'hématose au niveau des poumons.

Le cœur gauche :

Le sang y arrive au niveau de l'oreillette gauche après avoir subi l'hématose. L'oreillette gauche ne possède pas de valvule à l'entrée : elle est elle aussi toujours ouverte et se remplit en continu. Son volume est de 80 ml.

Le sang passe ensuite au ventricule gauche par l'intermédiaire d'une valvule à 2 feuillets : la valvule mitrale. Le volume du ventricule droit est de 150 ml. Lors de la contraction du ventricule (systole ventriculaire), le sang sort dans l'aorte en traversant la valvule sigmoïde.

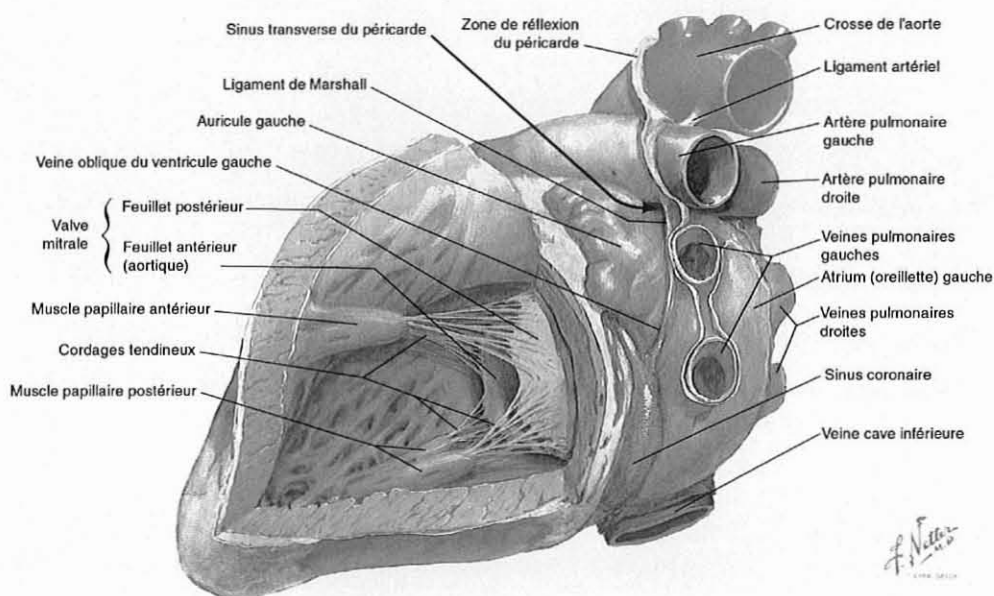


Fig. 5 : Cœur gauche ouvert (feuillet postéro-latéral relevé au niveau du mur du ventricule)
(d'après F. H. Netter, *Atlas of Human Anatomy*, CIBA-GEIGY, 1989)

1.2. Vascularisation du cœur

Le cœur et les parties à proximité de ce dernier sont irrigués par les artères coronaires. L'artère coronaire gauche est originaire du sinus gauche de Valsalva. Sa tige est généralement courte (0,5 à 2 cm) et se dédouble en deux branches voire trois. L'une de ces branches se sépare en deux pour donner l'interventriculaire postérieure gauche descendante, s'étendant jusqu'à la droite de l'extrémité apicale, et l'interventriculaire antérieure gauche s'arrêtant au niveau du mur du ventricule droit. L'autre branche prend naissance au niveau de l'oreillette gauche et irrigue le cœur jusqu'au niveau supérieur du ventricule gauche.

L'artère coronaire droite naît à la droite du sinus antérieur de Valsalva de l'aorte et s'enroule autour de l'oreillette droite, donnant naissance à un grand nombre de branches le long du mur du ventricule droit. Une première branche s'enroule autour du cœur, une deuxième, généralement descendante, irrigue le ventricule droit sur toute sa longueur, sans toutefois en atteindre l'extrémité. Une autre branche importante de l'artère coronaire droite descend le long de l'oreillette droite, pénètre dans la partie supérieure et réapparaît au niveau de la veine cave postérieure et irrigue ainsi le nœud sinusal.

Cependant, les variations dans le schéma d'organisation des artères coronaires sont fréquentes. Dans les trois quarts des cas, l'artère coronaire droite est dominante au point d'irriguer une partie du ventricule gauche. Dans 15 % des cas, c'est l'artère coronaire gauche qui est dominante, irriguant ainsi la totalité du ventricule gauche et une partie du ventricule droit. Les deux artères ne sont de taille égale que dans un cas sur cinq.

Les coronaropathies sont une des causes possibles de l'insuffisance cardiaque.

Les trois plus importantes veines cardiaques, encore appelée veines coronaires, sont la veine principale, la veine centrale et veine postérieure ventriculaire gauche. Les autres veines n'ont que des rôles mineurs et correspondent à des ramifications de veines plus larges.

1.3. Cœur et circulation

Le sang circule à l'intérieur d'un circuit fermé sous forme d'un double mouvement, car il existe deux territoires vasculaires très distincts : le premier comprenant les vaisseaux et capillaire des poumons, le second ceux de tout le reste du corps (fig. 6).

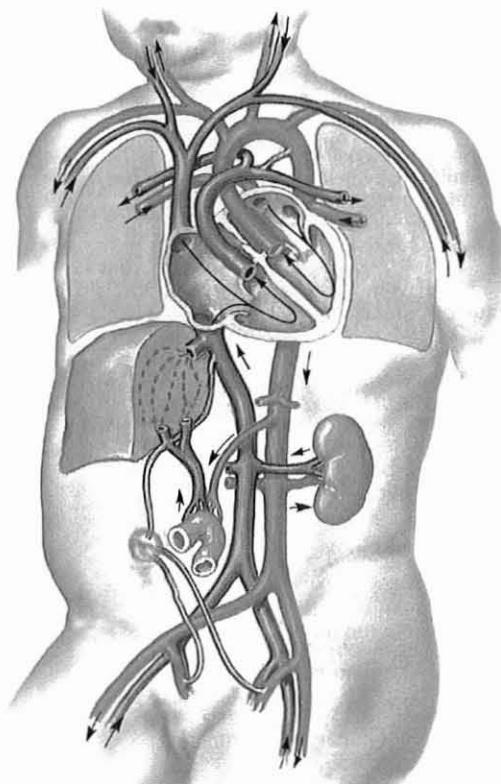


Fig. 6 : Circulation systémique et circulation pulmonaire
(d'après F. H. Netter, *Atlas of Human Anatomy*, CIBA-GEIGY, 1989)

Le cœur envoie au poumon, par l'artère pulmonaire, le sang contenu dans le ventricule droit. Ce sang, après avoir traversé les capillaires du poumon, où il subit l'hématose, est ramené par les veines pulmonaires dans l'oreillette gauche : c'est le cycle de la circulation pulmonaire ou « petite circulation ».

Puis, passé de l'oreillette dans le ventricule gauche, ce sang est renvoyé dans la circulation systémique, à travers l'aorte et tout l'arbre artériel. Aux extrémités de celui-ci, il traverse les capillaires généraux, cède son oxygène, et est ramené par l'arbre veineux dans l'oreillette droite : c'est le cycle de la circulation systémique ou « grande circulation ».

Passé de l'oreillette droite dans le ventricule correspondant, ce sang est envoyé au poumon, et le double cycle, simultané, recommence grâce à l'action du cœur, dont le jeu peut être comparé à celui d'une pompe aspirante et refoulante à double corps couplé.

Il est ainsi aisé de comprendre qu'un dysfonctionnement de la pompe cardiaque gauche va entraîner :

- une stagnation du sang en amont, c'est à dire au niveau pulmonaire ;
- une baisse de la perfusion en aval, c'est à dire au niveau de l'ensemble des organes du corps.

2. Epidémiologie et incidence médico-économique de l'insuffisance cardiaque

2.1. Epidémiologie

Le pronostic de la maladie coronaire s'est amélioré au cours de la dernière décennie dans les pays dits « développés » en raison d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque et des progrès thérapeutiques [TUNSTALL-PEDOE, KUULASMAA, MAHONEN et al., 1999]. Malgré cela, les maladies cardiovasculaires demeurent dans nos pays la cause principale de morbidité et de mortalité, et leur prévalence n'a pas diminué.

En effet, de manière un peu schématique, les patients ont un infarctus du myocarde à un âge plus avancé et sont de plus en plus nombreux à survivre à cet accident. Cette survie se fait parfois au prix de séquelles myocardiques et du développement d'une insuffisance cardiaque. Cette dernière est également mieux prise en charge qu'auparavant, ce qui contribue aussi à allonger la durée pendant laquelle les patients sont malades. Le vieillissement de la population ne fait qu'amplifier ce cercle vicieux.

Cependant, l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque reste mal connue, contrairement à celle des accidents coronariens, par exemple. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne la France. Plusieurs raisons peuvent être évoquées :

1. L'insuffisance cardiaque relève d'un diagnostic clinique. Ce diagnostic est généralement facile dans les formes sévères, mais il reste difficile dans les formes modérées, puisque l'un des principaux signes, la dyspnée, n'est pas spécifique de l'insuffisance cardiaque. Les bronchopathies chroniques obstructives, l'obésité, l'ischémie myocardique d'effort peuvent aboutir à des faux positifs.
2. Les examens complémentaires, tels que l'échocardiographie, les techniques isotopiques ou le cathétérisme cardiaque, permettent d'avoir accès aux fonctions

systolique et diastolique. En pratique, seule l'échocardiographie peut être facilement réalisée dans une éventuelle perspective de dépistage. Cette technique permet de renseigner sur la fonction systolique, plus difficilement sur la fonction diastolique. Elle ne permet pas de faire le diagnostic d'insuffisance cardiaque puisque la présence d'une anomalie de fonction ne signifie pas obligatoirement insuffisance cardiaque. De plus, l'insuffisance cardiaque dite diastolique (c'est-à-dire survenant en l'absence d'une anomalie de fonction systolique ou d'une valvulopathie significative), n'est pas facile à mettre en évidence par un examen non invasif. Ceci rend difficile une approche épidémiologique. Or, l'insuffisance cardiaque diastolique augmente avec l'âge et intéresse, de ce fait, une proportion importante de patients. Enfin, les tests réalisés au repos peuvent ignorer une anomalie apparaissant uniquement à l'effort : augmentation inadéquate du débit ou des pressions de remplissage cardiaque. La place des tests d'effort non invasifs simples voire accompagnés d'une mesure de la consommation d'oxygène n'est pas bien codifiée dans le diagnostic ou le dépistage de l'insuffisance cardiaque. Dans l'avenir, le dosage plasmatique de certains peptides natriurétiques tels que le BNP (Brain Natriuretic Peptide) pourrait représenter une alternative simple et peu coûteuse de dépistage d'une insuffisance cardiaque ou d'une dysfonction systolique au sein d'une population [McDONAGH, ROBB, MURDOCH et al., 1998].

3. Il n'existe pas, actuellement, d'examen « gold standard » permettant d'établir un diagnostic d'insuffisance cardiaque. De ce fait, les études épidémiologiques vont avoir recours à différents types d'approche dont des systèmes de score de diagnostic incluant des symptômes, des signes cliniques et, parfois, des données radiologiques, mais jamais des données de fonction ventriculaire. Les plus connus sont les scores de Framingham [HO, PINSKY, KANNEL, LEVY, 1993]. et de Boston [CARLSON, LEE, GOROLL et al., 1985]. (Tableaux 1 et 2). Mais lorsqu'on compare les résultats de ces scores à la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche ou des pressions de remplissage, la corrélation entre la présence d'une insuffisance cardiaque et une baisse de la FE ou l'augmentation des pressions de remplissage est loin d'être excellente.

Majeurs	Dyspnée nocturne Turgescence jugulaire Râles crépitants Cardiomégalie visible à la radiographie Œdème aigu du Poumon (OAP) Reflux hépato-jugulaire B3
Mineurs	Œdèmes des chevilles Dyspnée d'effort Hépatomégalie Epanchement pleural Tachycardie (> 120 pulsations/min.)
Majeurs ou mineurs (majeur quand en réponse à un traitement de l'IC)	Perte de poids > 4,5 Kg en 5 jours

Tableau 1 : Score de Framingham

*Diagnostic d'Insuffisance cardiaque si 2 critères majeurs
ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs.*

Symptômes	Dyspnée de repos	4
	Orthopnée	4
	Dyspnée paroxystique nocturne	3
	Dyspnée en marchant	2
	Dyspnée en escalier	1
Signes physiques	FC entre 91 et 110 pulsations/min.	1
	FC > 110 pulsations/min.	2
	PV > à 6 cm H ₂ O	2
	ou PV > 6 cm H ₂ O avec hépatomégalie ou œdème	3
	Râles audibles aux bases	1
	ou râles audibles au delà des bases	2
	Wheezing	3
B3	3	
Signes radiologiques	Œdème alvéolaire	4
	Œdème interstitiel	3
	Epanchement pleural	3
	Cardiomégalie	3
Total :		...

Tableau 2 : Score de Boston

De 0 à 4 : pas d'IC

De 5 à 7 : IC probable

De 8 à 12 : IC certaine.

Ainsi il existe une certaine hétérogénéité dans les méthodes de diagnostic de l'insuffisance cardiaque qui nuit évidemment à l'approche épidémiologique de cette maladie.

2.2. Incidence et prévalence

Aucune grande étude épidémiologique de l'insuffisance cardiaque n'est disponible en France, à l'exception d'une étude hospitalière sur l'insuffisance cardiaque grave menée en Lorraine : l'étude EPICAL [ZANNAD F, BRIANCON S, JUILLIERE Y, et al., 1999]. Les données proviennent essentiellement des pays anglo-saxons (États-Unis et Grande-Bretagne) et des pays du Nord de l'Europe.

La prévalence varie de 1,5 à 2 %, et de 6 à 10 % chez les patients âgés de plus de 65 ans (études Framingham, Göteborg, Londres). Cette variation importante est due à des différences dans les méthodologies de recueil des diagnostics mais, également, à l'âge des populations étudiées. Certaines de ces données sont basées uniquement sur l'étude de prescription de diurétiques ou sur des diagnostics faits en médecine générale.

Les études d'incidence sont basées sur des études de cohortes qui sont examinées à intervalles réguliers ou sur des études de prévalence recensant les patients qui développent une insuffisance cardiaque pour la première fois.

L'étude Framingham :

L'étude Framingham a permis de suivre une cohorte de 9045 sujets pendant plus de 40 ans : de septembre 1948 à juin 1988. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque a été porté chez 652 patients uniquement sur des critères cliniques, ce qui a permis d'exclure des patients ayant une dysfonction systolique asymptomatique.

L'âge moyen du diagnostic a été de 70 ans, ce qui indique clairement que l'insuffisance cardiaque est une maladie du sujet âgé. La prévalence augmente nettement avec l'âge passant de 8 ‰ chez les sujets de 50-59 ans à 91 ‰ chez les sujets de 80-89 ans, soit une prévalence ajustée sur l'âge de 2,4 % chez l'homme et de 2,5 % chez la femme au-dessus de 45 ans. L'incidence augmente également avec l'âge passant de 3 ‰ par an entre 50 et 59 ans à 27 ‰ par an entre 80 et 89 ans chez l'homme, soit une incidence ajustée sur l'âge de 7,2 %, par an au-dessus de 45 ans.

Cette incidence est diminuée d'environ un tiers chez la femme. En suivant l'évolution de l'incidence sur 40 ans, on observe une baisse d'environ 11 % par décade chez l'homme et de 17 % chez la femme. Cette différence n'est pas proportionnelle à l'amélioration de la prise en charge des facteurs de risque, selon les auteurs.

L'étude EPICAL :

Dans l'étude française EPICAL qui a répertorié tous les nouveaux patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV de la classification NYHA¹) au sein de la région Lorraine, l'incidence est de 0,225 ‰ par an.

Ces chiffres sont inférieurs aux précédents du fait des critères de sélection. Cette étude a montré que sur 499 insuffisants cardiaques sévères résidant en Lorraine, 75 % bénéficiaient d'un traitement par IEC mais 38 % recevaient des doses inférieures à celles utilisées dans les essais cliniques.

¹ Classification de la NYHA (*New York Heart Association*). C'est une classification pronostique des symptômes des cardiopathies selon leur sévérité et leur caractère handicapant :

- Classe I : Absence de gêne et capacité d'effort illimitée. Elle concerne les malades porteurs d'une cardiopathie qui ne sont pas limités dans leur activité physique. Une activité physique normale ne s'accompagne ni d'une fatigabilité inhabituelle, ni de palpitations ou de dyspnée, ni d'angine de poitrine.
- Classe II : Dyspnée ou fatigue dans l'exercice d'une activité physique normale pour l'âge. Elle concerne les malades porteurs d'une cardiopathie qui sont légèrement limités dans leur activité physique. Au repos, ces malades n'ont pas de manifestations de leur maladie. Une activité physique normale entraîne une fatigue précoce, des palpitations, une dyspnée ou une angine de poitrine.
- Classe III : Dyspnée ou fatigue dans l'exercice d'une activité physique moindre que la normale pour l'âge. Elle concerne les malades porteurs d'une cardiopathie dont l'activité physique est nettement limitée. Au repos, ces malades n'ont pas de manifestations de leur maladie. Une activité inférieure à la norme entraîne une fatigue précoce, des palpitations, une dyspnée ou une angine de poitrine.
- Classe IV : Dyspnée au moindre effort ou présente au repos. Elle concerne les patients porteurs d'une cardiopathie qui sont incapables d'accomplir une activité physique. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque ou l'angine de poitrine peuvent apparaître au repos déjà et augmentent au moindre effort physique.

2.3. Principales étiologies de l'insuffisance cardiaque chronique

L'insuffisance cardiaque est l'aboutissement ultime de différents processus d'agression myocardique.

L'ischémie myocardique et l'hypertension artérielle (HTA), séparément ou associées, représentent certainement actuellement les causes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque dans les pays dits développés, les valvulopathies étant une cause minoritaire. En revanche, le rhumatisme articulaire aigu et les carences nutritionnelles sont plus fréquents dans les pays en voie de développement et touchent des patients plus jeunes.

La responsabilité de l'HTA est souvent difficile à établir en pratique car le patient peut être normotendu au moment du diagnostic.

Dans l'étude Framingham, l'HTA et les coronaropathies sont les deux principaux états pathologiques le plus souvent associés pour les 652 patients qui ont développé une insuffisance cardiaque (Fig. 7a). Des antécédents d'HTA sont retrouvés chez 70 % des hommes et 78 % des femmes [HO, PINSKY, KANNEL, LEVY, 1993]. L'association HTA-coronaropathie est présente chez 40 % des patients. Enfin, une coronaropathie isolée est présente chez 19 % des hommes et 7 % des femmes. Le rhumatisme articulaire aigu ne représente que 2 à 3 % et les autres causes environ 11 à 17 %.

L'analyse de l'évolution des étiologies en fonction du temps fait apparaître :

- une augmentation de la fréquence des cardiopathies ischémiques telles que infarctus du myocarde ou angor (en cause dans 22 % des cas en 1950 et dans 67 % des cas en 1980) ;
- une nette diminution de la fréquence des cardiopathies valvulaires et de l'hypertension artérielle ;
- peu de variation de la fréquence des autres causes (troubles du rythme, anomalies congénitales, cardiopathies idiopathiques, alcoolisme chronique).

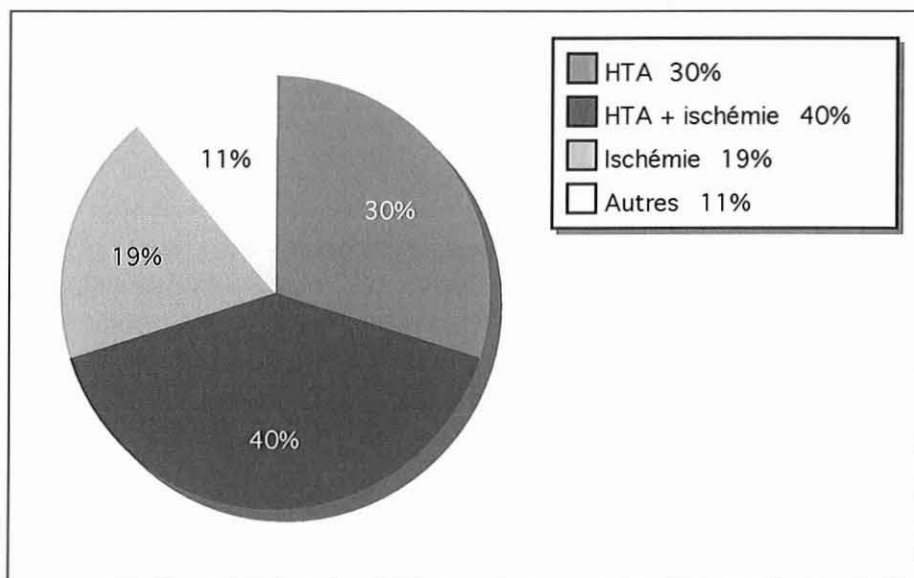


Fig. 7a : Etiologies de l'insuffisance cardiaque dans l'étude Framingham (chez l'homme)

Dans l'étude EPICAL, les cardiopathies ischémiques représentent 47 % des étiologies, les cardiopathies dites dilatées 43 % dans lesquelles sont incluses les antécédents alcooliques (38 %) et l'HTA (62 %) et, enfin, les cardiopathies valvulaires 9 % (Fig. 7b).

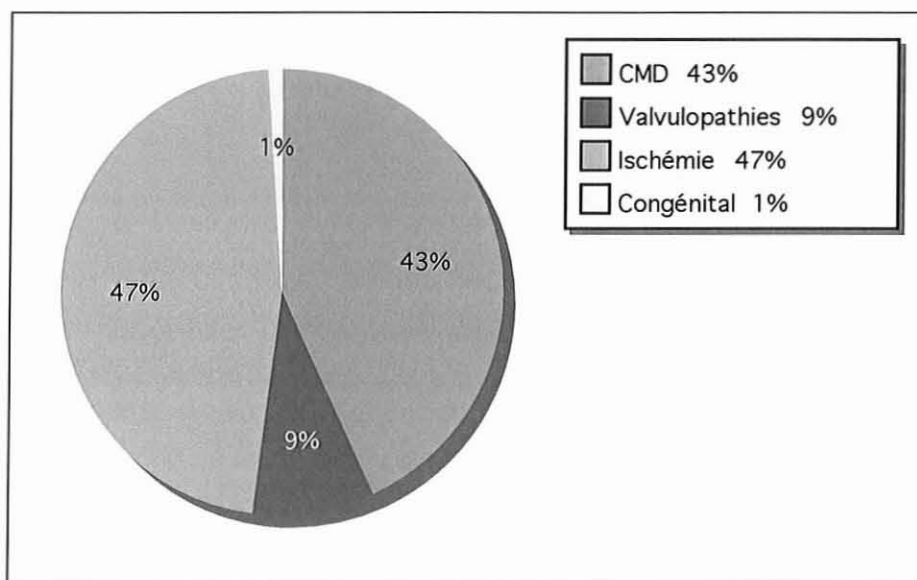


Fig. 7b : Etiologies de l'insuffisance cardiaque dans l'étude EPICAL

CMD : CardioMyopathie Dilatée

Antécédents d'HTA : 44 % - Antécédents de diabète : 26 %

Les étiologies de l'insuffisance cardiaque (tableau 3) sont par ordre de fréquence : les cardiopathies ischémiques dans environ 2/3 des cas, dont 50 % environ ayant un antécédent d'infarctus ; les cardiomyopathies dilatées pour 20 à 30 % des cas. La présence d'une HTA ou d'un antécédent d'HTA dans l'insuffisance cardiaque est plus rare que dans l'étude Framingham (20 à 50 % des patients).

Ischémiques	50,3 %	
Non ischémiques :	49,7 % dont	
	Idiopathiques :	18,2 %
	Virose, alcool, post-partum, amylose, etc... :	10,3 %
	Valvulaires :	4 %
	HTA :	3,8 %
Inconnues :	13,3 %	

Tableau 3 : Etiologies de l'insuffisance cardiaque à partir de 31 études
[TEERLINK, GOLDHABER, PFEFFER, 1991]

Les facteurs de risque d'une insuffisance cardiaque ont été étudiés (Framingham) :

- le diabète est présent chez 20 à 25 % des patients ; il augmente encore plus le risque d'insuffisance cardiaque chez la femme ;
- Le tabagisme et l'alcoolisme chroniques sont des facteurs de risque connus ;
- l'obésité et les dyslipidémies sont également des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque.
- une hypertension artérielle associée à des signes ECG d'hypertrophie ventriculaire gauche multiplie le risque d'insuffisance cardiaque par 15 ;

2.6. Hospitalisations

L'insuffisance cardiaque est une cause fréquente d'hospitalisations, en particulier chez le sujet âgé pour lequel les réadmissions après un premier épisode sont nombreuses : un tiers des patients sont ré-hospitalisés dans les 90 jours [RION, FREEDLAND, 1988]. Les variations de nombre d'hospitalisations doivent être interprétées avec prudence car elles ne reflètent pas obligatoirement des variations de prévalence ou d'incidence, mais, également des modifications de prises en charge

thérapeutiques. En effet, l'OAP du sujet âgé, qui était traité parfois à domicile, fait aujourd'hui quasiment toujours l'objet d'une hospitalisation.

En 1993, aux États-Unis, l'insuffisance cardiaque est la cause principale de 790 000 hospitalisations et représente le premier diagnostic associé posé lors de l'hospitalisation chez des sujets de plus de 65 ans (ce nombre a été multiplié par 5 depuis 1970) [O'CONNEL, BRISTOW, 1994]. En Écosse, le nombre d'hospitalisations pour une insuffisance cardiaque a augmenté de 60 % de 1980 à 1990. Des données identiques ont été recueillies en Suède et aux Pays-Bas.

En France, le nombre des hospitalisations pour insuffisance cardiaque peut être approché à partir des données du SESI du ministère de la Santé qui rapporte 112 000 séjours en 1985-1987 contre 148 000 séjours en 1992-1993 [SESI, 1992-1993].

L'étude menée en France en 1998 [COHEN-SOLAL, et al., 1998] sur 665 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en CHU en CH a montré que la population des insuffisants cardiaques en France est assez différente de celle des grands essais thérapeutiques. En effet, il ressort que :

- l'âge moyen des patients est très élevé (78 ans) alors qu'un âge supérieur à 75 ans est un critère d'exclusion des essais thérapeutiques ;
- 32 % d'entre eux ont déjà été hospitalisés pour insuffisance cardiaque ;
- 58 % sont suivis uniquement par leur médecin généraliste ;
- 55 % ont une fraction d'éjection inférieure à 40 % ;
- à l'admission, 48 % reçoivent des IEC et 78 % des diurétiques alors qu'à la sortie, ces pourcentages passent respectivement à 62 % et 91 % ;
- enfin, 10 % des patients décèdent dans le mois qui suit l'hospitalisation.

2.5. Pronostic

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque reste grave. Ceci est particulièrement évident dans l'étude de Framingham où la médiane de survie est de 1,66 an chez l'homme et de 3,2 ans chez la femme. En d'autres termes, on aura une survie à 1 an

de 57 % chez l'homme et de 64 % chez la femme, et une survie à 5 ans de 25 % chez l'homme et de 38 % chez la femme.

Si l'on ne considère que les patients qui survivent 90 jours après le diagnostic de la maladie, les chiffres s'améliorent légèrement avec une médiane de survie de 3,2 ans chez l'homme et de 5 ans chez la femme (soit une survie à 1 an de 79 % chez l'homme et de 88 % chez la femme, et une survie à 5 ans de 35 % chez l'homme et de 53 % chez la femme). La mortalité augmente considérablement avec l'âge.

L'étude EPICAL, qui concerne des patients de stades III et IV NYHA, rapporte une mortalité à 1 an de 35 %.

Lorsque l'on compare le pronostic des patients insuffisants cardiaques diagnostiqués entre 1948 et 1974 et celui des malades diagnostiqués entre 1975 et 1988, aucune amélioration n'est observée [HO, ANDERSON et al., 1993]. Dans les dernières décades, les sujets étaient plus âgés au moment du diagnostic d'insuffisance cardiaque, mais, même en ajustant sur à l'âge, on n'observait pas d'amélioration du pronostic. Ce résultat peut paraître inattendu, même si la plupart des patients inclus n'ont pas bénéficié des progrès thérapeutiques les plus récents.

À l'opposé de ces derniers résultats, certaines études hospitalières de patients ayant une insuffisance cardiaque grave et adressés en vue d'une transplantation montrent une amélioration significative du pronostic depuis 1990. La mortalité totale à 1 an est passée de 33 % avant 1989 à 16 % après 1990 [STEVENSON VVG, STEVENSON LW, MIDDLEKAUFF et al., 1995]. Mais les données issues des essais thérapeutiques ne reflètent sûrement pas ce qui se passe au sein d'une population tant les patients inclus sont sélectionnés.

Néanmoins, les chiffres rapportés par ces études sont intéressants. La mortalité dépend évidemment de la gravité de l'insuffisance cardiaque au moment de l'inclusion et de l'âge des patients. L'étude CONSENSUS-I rapporte une mortalité à 1 an de 50 % sous placebo et de 36 % sous IEC pour des patients d'un âge moyen de

70 ans et en stade IV NYHA [The CONSENSUS Trial Study, 1987]. Cependant, pour l'insuffisance cardiaque modérée (stades II et III), la mortalité annuelle est comprise aujourd'hui entre 10 et 15 % et les essais récents avec les bêtabloquants donnent des chiffres inférieurs à 10 % à un an [CIBIS II, 1999]. Les causes de décès se partagent entre mort dite subite (c'est-à-dire en moins d'une heure après les premiers symptômes) et mort en rapport avec une insuffisance cardiaque progressive et réfractaire

2.6. Incidence médico-économique

L'insuffisance cardiaque est une maladie coûteuse pour la collectivité, d'une part, parce qu'elle induit de nombreuses hospitalisations et ré-hospitalisations, notamment chez le sujet âgé et, d'autre part, parce que les traitements sont également coûteux. Cependant, les médicaments actuels (en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bêtabloquants) ont démontré qu'ils pouvaient diminuer la fréquence des hospitalisations, et de ce fait s'accompagner d'une réduction des coûts, même si cette réduction est en partie atténuée par une prolongation de la durée du traitement. Dans plusieurs pays, on estime que l'insuffisance cardiaque absorbe environ 1 % des coûts de la santé.

2.6.1. Coût de la prise en charge ambulatoire

En France, à partir des données de l'étude Framingham et de celles du CREDES, on estime le nombre d'insuffisants cardiaques à environ 500 000 patients (hypothèse basse) à 1 million [SESI, 1992].

Le coût ambulatoire de leur traitement est estimé à 1117 MF, à partir d'un certain nombre d'éléments :

- le nombre de consultations chez le généraliste : 2,9 millions soit 320 MF ;
- le nombre de consultations chez le spécialiste : 438 000 soit 140 MF ;
- le coût des médicaments prescrits : 657 MF.

2.6.2. Coût des hospitalisations

En parallèle, le nombre des hospitalisations pour insuffisance cardiaque peut être approché grâce aux données du SESI du ministère de la Santé (tableau 4) :

Période	Nombre de séjours/an	Durée moyenne du séjour
1985-1987	112000	13,2 jours
1992-1993	148000	10,7 jours

Tableau 4 : Nombre de séjours et durée moyenne d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque [SESI, 1992]

On arrive donc à 1,5 million de journées en 1992-93. Si l'on se base sur le coût moyen par pathologie issu des groupes homogènes de malades, le coût d'un séjour pour insuffisance cardiaque est établi à environ 30 510 F, ce qui fait une estimation du coût total des hospitalisations de 4,5 milliards de francs.

Si l'on ajoute ce coût à celui de la prise en charge ambulatoire, on obtient un total de l'ordre de 5 à 6 milliards de francs/an représentant environ 1 % de la consommation de soins et des biens médicaux. On retrouve ce même rapport dans d'autres pays.

2.6.3. Conclusion

Problème majeur de santé publique, l'insuffisance cardiaque est donc en passe de devenir la maladie cardiovasculaire la plus fréquente en France. Le nombre de patients insuffisants cardiaques semble se situer entre 500 000 et 1 million et cette affection est à l'origine d'hospitalisations répétées (150 000 patients par an dont 32 000 décèdent). 120 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

L'impact économique devrait s'accroître du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration de la survie des patients ayant une cardiopathie sévère, en particulier ischémique ou hypertensive. L'insuffisance cardiaque représente donc aujourd'hui un enjeu important de Santé publique. Un des objectifs principaux pour les prochaines années est la rationalisation de la prise en charge des patients au travers des différents acteurs (médecins hospitaliers, spécialistes, gériatres,

généralistes), avec comme objectif la prolongation et l'amélioration de la survie des patients, mais aussi la diminution des hospitalisations. Ceci doit passer par un effort de formation et d'éducation non seulement des patients et de leur famille, mais également des différents intervenants médicaux.

3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

3.1. Définition de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est habituellement définie comme l'incapacité du cœur à assurer, dans des conditions normales (c'est-à-dire en l'absence d'hypovolémie), le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des organes.

L'inadéquation entre les possibilités cardiaques et les besoins de l'organisme se traduit en clinique par l'accroissement des pressions en amont du cœur insuffisant (signes « d'insuffisance cardiaque congestive d'amont ») et/ou la réduction du volume systolique et éventuellement, malgré la tachycardie, du débit destiné aux circulations périphériques (signes « d'insuffisance circulatoire d'aval »).

Les deux termes de la définition de l'insuffisance cardiaque (accroissement des pressions d'amont et/ou diminution du débit d'aval) correspondent à des mécanismes différents selon les valeurs des pressions efficaces de distension ventriculaire.

Les insuffisances cardiaques à pression efficace de distension ventriculaire normale ou basse relèvent de trois mécanismes :

- obstacle à l'écoulement intracardiaque du sang (rétrécissement mitral...);
- adiaстolie péricardique (la contre-pression extra murale « l'emportant » sur l'augmentation des pressions intra cavitaires) ;
- régurgitation systolique par insuffisance mitrale (cas d'une petite oreillette peu compliant : il y a accroissement des pressions d'amont sans augmentation de la pression de remplissage du ventricule gauche).

Les insuffisances cardiaques à pression efficace de distension ventriculaire correspondent aux insuffisances ventriculaires et principalement aux insuffisances ventriculaires gauches.

3.2. Mécanismes physiopathologiques des insuffisances ventriculaires gauches

[GOURGON et al., 1982].

La performance de la pompe ventriculaire dépend de ses caractéristiques de fonctionnement, à la fois pendant son éjection et son remplissage. Ainsi, pour une contre-pression aortique donnée, le ventricule se vide d'autant mieux que sa fonction systolique d'éjection est meilleure.

3.2.1. Réduction de l'inotropisme du ventricule gauche

La réduction de l'état inotrope (la relation pression-volume télésystolique) de la pompe ventriculaire gauche est le mécanisme essentiel des insuffisances ventriculaires. Cette altération de l'état inotrope du myocarde peut être :

- soit primitive, liée à une diminution de la masse contractile (après un infarctus) ou à une altération qualitative du muscle cardiaque (myocardiopathies éthyliques) ;
- soit secondaire à une surcharge de pression à la sortie du ventricule gauche (hypertension artérielle, rétrécissement aortique) ou à une surcharge de volume (insuffisance mitrale ou aortique).

La diminution de la contractilité du ventricule gauche tend à réduire le volume d'éjection systolique en augmentant le volume résiduel télésystolique. Les manifestations cliniques d'insuffisance ventriculaire gauche vont être tout autant la conséquence de cette réduction du volume systolique que celle des modifications de conditions de remplissage ventriculaire qui en découlent.

En effet, pour limiter la réduction du volume d'éjection systolique, le ventricule se dilate. Cette dilatation s'accompagnant quasi obligatoirement d'une réduction de la distensibilité du ventricule en diastole. L'augmentation de volume diastolique ventriculaire va nécessairement de pair avec une augmentation des pressions en amont du ventricule défaillant : ce sont les signes congestifs.

3.2.2. Conservation de la fonction d'éjection systolique

Souvent les manifestations d'insuffisance ventriculaire peuvent s'observer en dehors de toute diminution de la force contractile du ventricule. Ces insuffisances ventriculaires à fonction systolique d'éjection normale représentent 30 à 40 % des insuffisances ventriculaires. Elles sont généralement en rapport avec un épaissement de la paroi ventriculaire : myocardiopathies hypertrophiques et hypertrophies ventriculaires gauches concentriques. Il s'agit en général des ventricules de sujets hypertendus ou âgés.

3.2.3. Relations entre performance systolique et diastolique

En pratique, les altérations de la performance systolique et diastolique de la pompe cardiaque sont souvent intriquées. Les troubles de la relaxation sont quasi constants par ischémie et/ou diminution de l'inotropie et/ou épaissement pariétal.

Dans le cas de beaucoup d'hypertrophies ventriculaires gauches, chez des malades hypertendus et des sujets âgés notamment, une petite altération de la fonction systolique ventriculaire gauche suffit à extérioriser les difficultés de remplissage d'un ventricule peu compliant.

Au cours de l'insuffisance coronaire, les mécanismes de l'insuffisance ventriculaire sont particulièrement complexes. Dès le repos, des troubles du remplissage liés à une cicatrice fibreuse de nécrose ou à une hypertrophie pariétale compensatrice de segments normaux peuvent s'associer à ceux de l'éjection (hypokinésie, akinésie, voire dyskinésie de zones nécrosées). Une ischémie aiguë (effort, émotion, spasme...) peut en outre surajouter une véritable insuffisance cardiaque aiguë par troubles ischémiques de l'éjection et/ou du remplissage.

Même en l'absence de lésion sur les gros troncs coronaires, il est possible qu'une altération de la perfusion des couches sous-endocardiques intervienne dans l'aggravation progressive de la dysfonction ventriculaire des myocardiopathies dilatées [BENETOS, SANTONI, SAFAR, 1990].

3.3. Les mécanismes compensateurs cardiaques

3.3.1. La stimulation noradrénergique

Elle augmente la fréquence (tachycardie) et la force de contraction cardiaques.

Elle joue, notamment à l'effort et lors des poussées aiguës, un rôle important et bénéfique, sauf en cas de régurgitations systoliques (insuffisances mitrale et tricuspide, communication interventriculaire), dont elle multiplie le nombre, ou d'insuffisances cardiaques à « fonction systolique normale ».

La stimulation noradrénergique a deux inconvénients majeurs :

- son coût énergétique, en particulier dans l'insuffisance coronaire où elle augmente les besoins en oxygène du myocarde et peut favoriser une ischémie myocardique ;
- son efficacité qui devient partielle avec l'évolution de la maladie.

Dans ce second cas, il s'agit d'un phénomène essentiel qui affecte l'évolution de l'insuffisance cardiaque, que cette évolution soit spontanée ou qu'elle fasse suite à certains traitements. La réduction progressive de la densité des bêtarécepteurs adrénergiques cardiaques (surtout des récepteurs bêta-1-adrénergiques) et de leur sensibilité ou de leur efficacité rend le cœur plus ou moins réfractaire aux stimulations sympathiques (« down regulation »).

3.3.2. L'hypertrophie ventriculaire

L'augmentation de la masse musculaire du ventricule constitue pour la pompe ventriculaire un mécanisme d'adaptation à un processus physiologique (croissance, activité sportive...) ou pathologique, dans ce cas soit par surcharge mécanique (pathologies valvulaires, hypertension artérielle) soit lors de cardiomyopathies.

La pré-charge est constituée de l'ensemble des forces qui s'opposent au raccourcissement des myofibrilles et correspond à la tension (ou stress) pariétale.

Dans les surcharges mécaniques, les modifications de la forme et de l'épaisseur du ventricule gauche (fig. 8) ont pour but de maintenir constantes ces tensions pariétales développées, selon une approximation de la loi de Laplace¹ :

$$F = \frac{P \times R}{2H}$$

F : Tension pariétale
 P : Pression intra-ventriculaire
 R : Rayon intra-ventriculaire
 H : Epaisseur de la paroi


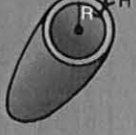
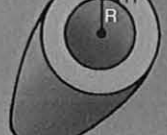
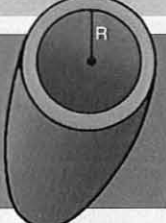
Etat physiopathologique	Normal	Ajustement immédiat à l'augmentation de post-charge	Hypertrophie compensée	Insuffisance cardiaque
Etat du ventricule gauche (adaptation)				
Pression systolique VG	normale	augmentée	augmentée	augmentée
Rayon du VG	normal	augmenté	augmenté	augmenté
Epaisseur pariétale VG	normale	normale	augmentée	augmentée
Volume diastolique VG	normal	augmenté	normal	augmenté
Tension pariétale syst.	normale	augmentée	normale	augmentée
Tension pariétale diast.	normale	augmentée	normale	augmentée

Figure 8 : Adaptation du ventricule gauche dans les surcharges en pression
 [D'après SWYNGHEDAUW et col., INSERM 1990]

On distingue généralement :

- les hypertrophies ventriculaires concentriques avec R constant ou diminué, et surtout où H est augmenté. C'est le cas des surcharges de pression : le ventricule est épaissi et peu ou pas dilaté ;
- les hypertrophies-dilatations harmonieuses avec accroissement obligatoire de R et augmentation parallèle de H. C'est le cas des surcharges de volume.

¹ Il s'agit d'une simplification de la loi de Laplace qui assimile la cavité ventriculaire gauche à une sphère. En fait, le ventricule gauche a une forme oblongue et sa géométrie se modifie au cours de l'hypertrophie : un ventricule qui garde une forme ovoïde a une fonction systolique moins altérée qu'un ventricule qui tend à prendre une forme sphérique.

Ainsi, les contraintes systoliques, un des éléments déterminants des besoins métaboliques par gramme de myocarde, sont maintenues « normales ». Mais l'hypertrophie ventriculaire n'est pas sans inconvénient :

- les hypertrophies concentriques s'accompagnent d'un ralentissement de la relaxation et d'une réduction de la distensibilité diastolique, ce qui constitue une gêne au remplissage ventriculaire et peut être la première étape d'une insuffisance cardiaque à « fonction systolique normale » ;
- toute hypertrophie ventriculaire peut induire une altération secondaire et généralement irréversible des propriétés de contraction, relaxation et extension du muscle ventriculaire (« hypertrophie pathologique »). L'origine de cette altération est mal connue mais il est probable que l'ischémie, même en l'absence de toute pathologie coronaire, joue un rôle important. La réduction de la « réserve coronaire » (capacité maximale d'augmentation relative du débit coronaire par rapport au débit basal) est constante au cours des hypertrophies ventriculaires.

3.3.3. La régulation hétérométrique de Frank-Starling

Elle correspond à une plus grande extension des sarcomères, et donc à une dilatation ventriculaire, pour une masse musculaire constante. Pour une fraction d'éjection (rapport du volume systolique au volume télédiastolique) moindre, elle permet le maintien relatif du volume systolique. Elle intervient dans les affections chroniques, d'abord à l'effort puis au repos, lorsque l'hypertrophie devient inadéquate et la réserve contractile épuisée.

3.4. Les mécanismes compensateurs périphériques

Ils sont au nombre de trois [ASMAR, PANNIER, et al., 1988] et sont responsables de l'essentiel de l'expression symptomatique de l'insuffisance cardiaque. Leur importance explique la discordance fréquente observée dans l'insuffisance cardiaque entre les données hémodynamiques et la capacité réelle d'effort.

3.4.1. Accroissement des pressions veineuses d'amont

L'accroissement des pressions veineuses d'amont contribue à augmenter ou à maintenir le remplissage d'un cœur insuffisant. Ce phénomène est consécutif :

- à l'accroissement du volume sanguin circulant par rétention hydrosodée secondaire aux modifications rénales dans lesquelles les systèmes noradrénergique, rénine angiotensine aldostérone et arginine vasopressine sont impliqués ;
- à la réduction globale de la capacitance veineuse.

3.4.2. Vasoconstriction artériolaire

La vasoconstriction artériolaire non homogène a pour but de redistribuer le débit systémique et de maintenir une pression aortique suffisante à la vascularisation des territoires nobles (essentiellement le tissu coronaire et cérébral). Les mécanismes de cette vasoconstriction artériolaire sont multiples :

- augmentation de la pression interstitielle et de la rigidité artérielle (charge pariétale en eau et en sel) ;
- diminution de la réponse endothéliale liée à la réduction chronique de débit ;
- hypotrophie pariétale et réduction du calibre des vaisseaux périphériques ;
- enfin et surtout, hyperactivité des systèmes neuroendocrines vasoconstricteurs, sympathique et rénine angiotensine aldostérone.

Une des conséquences néfastes sera la limitation de l'augmentation du débit musculaire à l'effort (Figure 9). Le débit musculaire est en effet le produit du gradient de pression de perfusion artérielle musculaire (ΔP_m) par la conductance des artéioles musculaires ($\Delta[1/R]$). Chez le sujet normal, la réserve de conductance vasculaire à l'effort est très supérieure à l'augmentation du gradient de perfusion générée par l'augmentation de la tension artérielle. Chez l'insuffisant cardiaque, l'augmentation de P_m est plus faible du fait d'une moindre augmentation de la tension artérielle et d'une augmentation des pressions veineuses d'amont. De plus, la

réserve de dilatation est encore plus faible que l'augmentation de Pm. C'est le principal facteur limitant de l'augmentation du débit musculaire à l'effort.

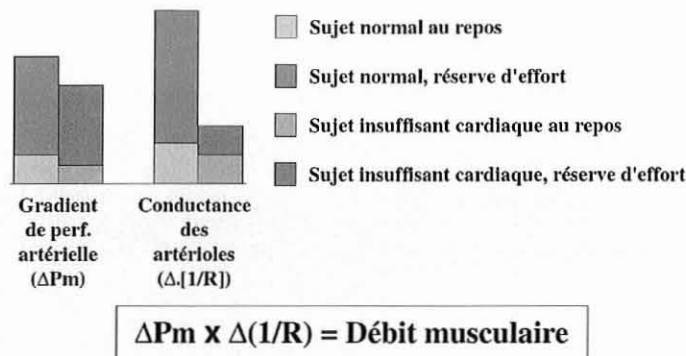


Fig. 9 : Limitation du débit musculaire à l'effort dans l'insuffisance cardiaque

3.4.3. Adaptation métabolique périphérique

L'adaptation métabolique périphérique (augmentations locales des différences artério-veineuses en oxygène, et des coefficients d'extraction d'oxygène) est nécessaire pour maintenir une consommation d'oxygène normale malgré la diminution du débit cardiaque, relative à l'effort ou absolue, même au repos.

C'est seulement lorsque l'adaptation métabolique périphérique est insuffisante à compenser la réduction du débit régional que les signes cliniques et biologiques d'hypoperfusion locale apparaissent. Des anomalies du métabolisme oxydatif du muscle squelettique participent à la fatigue musculaire.

Les principes ayant initialement présidé à l'indication du traitement vasodilatateur par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque ont reposé sur la diminution des conditions de charge du ventricule gauche par la modulation de l'activité du système rénine angiotensine aldostérone. Cette vasodilatation diffère ainsi de celle réalisée jusqu'alors par les vasodilatateurs directs (agissant sur les fibres musculaires lisses, comme la dihydralazine ou le nitroprussiate de sodium) ou par les alpha-bloquants (comme la prazosine). Elle s'associe à une inhibition de la sécrétion d'aldostérone, permettant de diminuer la surcharge hydrosodée.

4. Conséquences périphériques de l'insuffisance cardiaque

4.1. Sur l'appareil respiratoire

Le compartiment vasculaire pulmonaire représente le « vase d'expansion » du cœur gauche. Les difficultés de remplissage des cavités gauches ou une insuffisance mitrale importante – surtout si elle s'est brutalement constituée sans que l'oreillette gauche ait eu le loisir de se dilater – entraînent une surpression veineuse pulmonaire qui se répercute dans les capillaires pulmonaires, puis *a retro* dans les artérioles pulmonaires et finalement sur les cavités droites.

Le compartiment vasculaire pulmonaire a une faible capacité (tableau 5) qui l'expose à des brusques élévations de pressions. L'exsudation alvéolaire débute quand la pression capillaire pulmonaire moyenne atteint 30 à 35 mm Hg.

	% du total	Volume (ml)
Cœur gauche	4	220
Coeur droit	4	220
Capillaires	4	220
Poumons	10	550
Artères	12	660
Veines	66	3630
Total	100	5500

Tableau 5 : répartition du volume sanguin

4.1.1. Hypertension artérielle pulmonaire passive

Les répercussions pulmonaires hémodynamiques de l'insuffisance cardiaque ont deux étapes évolutives qui sont la conséquence de l'hypertension pulmonaire (HTAP). Dans un premier temps, l'HTAP secondaire à l'insuffisance cardiaque gauche est dite « passive » par opposition aux hypertensions pulmonaires primitives ou secondaires à une maladie de l'appareil respiratoire. Quand elle ne s'élève qu'à l'effort, elle rend compte de la sensation d'oppression qui accompagne la polypnée, bien que cette oppression soit parfois absente chez des patients ayant une franche

HTAP. Puis elle devient permanente avec des élévations paroxystiques déclenchées par une foule de causes : effort brusque, rapport sexuel, repas abondant, installation d'une fibrillation auriculaire, décubitus dorsal nocturne, ischémie se surajoutant à un infarctus ancien, épisode infectieux respiratoire entre autres. À ce stade l'œdème pulmonaire d'effort ou de repos, aigu ou subaigu, domine le tableau sur le plan clinique et anatomo-radiologique.

4.1.2. Le poumon cardiaque

Quand l'HTAP a été présente à des niveaux élevés et pendant une longue période (plusieurs années), elle entraîne des modifications de structure et de fonction qui finissent par constituer une entité anatomo-clinique : « le poumon cardiaque ». L'hypertension capillaire pulmonaire entraîne une prolifération des cellules musculaires et une fibrose interstitielle des artérioles pulmonaires en grande partie irréversible : le barrage s'établit à leur niveau et l'HTAP devient une maladie autonome émancipée de la cardiopathie gauche causale. On parle alors d'HTAP fixée.

L'augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche, secondaire aux dysfonctions systoliques et diastoliques, aboutit plus rarement et plus tardivement à la constitution du poumon cardiaque ; cela tout simplement parce que d'autres défaillances viscérales, ou une arythmie ventriculaire ou l'aggravation des lésions coronaires précipitent l'évolution.

4.1.3. Œdème et subœdème pulmonaire

Après quelques années, la défaillance du ventricule droit conduit à l'insuffisance cardiaque globale souvent marquée par la régression des épisodes d'œdème pulmonaire aigu ou subaigu et l'apparition d'un foie cardiaque et d'œdèmes importants. Les voies aériennes sont le siège d'une hyperhémie des muqueuses, qui les rendent très sensibles aux infections ; celles-ci déclenchent souvent le subœdème pulmonaire, les troubles du rythme par l'intermédiaire de l'hypoxie, de la toux et des arythmies qu'elles favorisent.

Il existe des varicosités des plexus bronchiques dont la rupture brutale lors d'une brusque poussée d'hypertension pulmonaire, à l'effort en particulier, rend compte des hémoptysies de sang rouge autrefois qualifiées de « coup de sang pulmonaire ». L'hyperhémie bronchique favorise les épisodes infectieux répétés chez les cardiaques âgés ; ces bronchites favorisent l'hypoxie, augmentent la dyspnée et provoquent une aggravation de l'œdème pulmonaire. Rien n'est plus difficile en pratique quotidienne que de faire la part de la bronchiolite infectieuse et du subœdème pulmonaire au cours des nombreuses hospitalisations hivernales des cardiaques âgés.

4.1.4. L'asthme cardiaque

Il est considéré comme une hyperréactivité bronchique à l'hypertension pulmonaire favorisée par un taux élevé de bradykinine. De plus l'hypertension pulmonaire favorise une exsudation bronchique. Quoiqu'il en soit, il n'est pas rare d'observer des crises de bradypnée expiratoire avec présence de râles sibilants dans des insuffisances cardiaques gauches anciennes ; elles sont améliorées par les bronchodilatateurs.

4.1.5. Shunts vasculaires

Des anastomoses artério-veineuses précapillaires se forment dans les hypertensions artérielles pulmonaires graves, qu'elles soient secondaires à une insuffisance cardiaque gauche, à une pneumopathie ou qu'elles soient primitives. Dans tous les cas, il en résulte des shunts droite-gauche responsables de la cyanose dans les grandes insuffisances cardiaques anciennes en fin d'évolution.

4.2. Sur le rein

La baisse du débit cardiaque entraîne l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ; il en résulte une rétention hydrosodée et une vasoconstriction de l'artériole afférente qui réduit le débit rénal. Cependant, la pression de filtration glomérulaire est maintenue grâce à une vasoconstriction supplémentaire de l'artère glomérulaire efférente à un niveau supérieur à celui de l'artériole afférente. La

fraction de filtration est ainsi maintenue. Mais cela conduit à une pression osmotique supérieure dans le sang atteignant les tubes urinifères, qui entraîne une réabsorption accrue de sodium au niveau du tube distal, facilitée par l'augmentation de l'aldostérone.

Le système nerveux sympathique a également une action directe et double : par l'intermédiaire des récepteurs α_2 , il provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente, mais il stimule aussi la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal.

Au stade de l'insuffisance cardiaque congestive, quand le débit rénal est sévèrement diminué, le taux de filtration glomérulaire diminue et l'urée et la créatinine augmentent dans le sang. L'insuffisance rénale fonctionnelle est marquée par une élévation de l'urée plus forte que celle de la créatinine. En cas d'insuffisance cardiaque droite, l'hyperpression veineuse s'accompagne volontiers d'une protéinurie. Dans l'insuffisance cardiaque avancée, la vasopressine est très augmentée ; elle entraîne une réabsorption accrue de l'eau au niveau du tubule distal, ce qui est une des principales causes des hyponatrémies de dilution et de la perte d'efficacité des natriurétiques observées à ce stade. Cette situation est aggravée par les diurétiques de l'anse qui provoquent une augmentation complémentaire de l'activité du SRAA.

L'administration d'anti-aldostérone (spironolactone) a l'intérêt de réduire la fuite potassique et la rétention hydrosodée qui accompagnent l'hyperaldostéronisme.

L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), qui ont transformé le traitement de l'insuffisance cardiaque, et d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine augmente le débit dans l'artériole afférente. Cela serait idéal si le tonus de l'artériole efférente n'était pas extrêmement sensible à l'angiotensine II et par conséquent aux IEC : quand beaucoup de glomérules sont déjà hors d'usage chez l'hypertendu âgé ou quand le débit ne peut être amélioré, cette vasodilatation de l'artériole efférente provoque une baisse de la pression de filtration glomérulaire

responsable d'une insuffisance rénale annoncée par l'élévation de la créatinine et de l'urée. Et quand la pression de perfusion glomérulaire devient très basse, le maintien de la filtration dépend du tonus de l'artère efférente : si elle se dilate brusquement sous l'effet des IEC, l'insuffisance rénale aiguë peut survenir. Il faut alors diminuer les diurétiques, augmenter le remplissage vasculaire... et retarder ou supprimer les bilans angiographiques nécessitant l'utilisation de dérivés iodés.

Cette éventualité est d'autant plus forte que l'activité du SRAA est élevée en cas d'insuffisance cardiaque sévère, surtout quand les diurétiques de l'anse ont été administrés en quantité avant les IEC, ainsi qu'en cas de régime désodé excessif, de micro-angiopathies diabétiques ou d'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En effet, l'artériole afférente est très peu sensible à l'action du SRAA et très sensible à celle des prostaglandines.

En revanche [KOURILSY, 1997], l'existence préalable d'une insuffisance rénale chronique modérée (diabète, HTA) n'est pas une contre-indication au traitement par les IEC mais il doit être commencé à petites doses avec une surveillance rapprochée de la créatinine.

Enfin, les insuffisants cardiaques âgés ont très souvent des difficultés mictionnelles par hypertrophie prostatique ou maladie du col. Elles sont aggravées par le décubitus et précipitées par les assauts diurétiques : c'est une précaution élémentaire de s'enquérir de la situation avant un traitement d'attaque et de profiter de l'amélioration et de la stabilisation hémodynamique pour procéder rapidement aux interventions chirurgicales nécessaires.

4.3. Sur le foie

L'élévation de la pression veineuse centrale provoque une augmentation des pressions de veines sus-hépatiques ainsi que des capillaires sinusoides et par conséquent, une congestion passive du foie. Des lésions histologiques du foie cardiaque comprennent une dilatation des veines centrolobulaires, puis une atrophie,

une stéatose – voire une nécrose centrolobulaire. Enfin, à un stade plus avancé, on pourra observer des aspects de fibrose.

Sur le plan fonctionnel, au cours de l'insuffisance cardiaque droite ou globale évoluée, il n'est pas rare de rencontrer une cytolyse, une cholestase ou des signes d'insuffisance hépatocellulaire avec baisse des facteurs de coagulation.

Par ailleurs, le bas débit hépatique peut jouer un rôle aggravant dans la perturbation des fonctions du foie.

4.4. Sur le muscle squelettique

Il y aura amyotrophie et perte de capacité oxydative, ce qui est en grande partie responsable de la fatigue de l'insuffisance cardiaque. Plusieurs types d'anomalies ont été mis en évidence au niveau du muscle strié squelettique chez l'insuffisant cardiaque.

Le muscle squelettique de l'insuffisant cardiaque est souvent hypotrophique et la perte de la masse musculaire, en partie secondaire au déconditionnement physique, pourrait contribuer à la baisse de la performance à l'effort. De plus, des anomalies de la répartition des fibres musculaires ont été mises en évidence avec une augmentation du pourcentage des fibres II-b (métabolisme anaérobie) et une baisse du pourcentage des fibres I (métabolisme oxydatif). Ce changement de répartition est bien lié à la baisse de la capacité fonctionnelle des patients mesurée par la consommation en oxygène (VO_2). Une diminution du nombre et du volume des mitochondries ainsi que de leurs crêtes oxydatives a été retrouvée et est également liée à la baisse du pic de VO_2 .

Une diminution de l'activité enzymatique de plusieurs enzymes participant au métabolisme oxydatif (citrate synthétase, succinate déshydrogénase, 3-hydroxy-acétylCoA déshydrogénase) a été mise en évidence. Toutes ces anomalies aboutissent à une perturbation du métabolisme oxydatif normal du muscle strié squelettique à l'effort. Cela se traduit par l'apparition plus précoce d'une acidose

intracellulaire, une baisse plus rapide de la phosphocréatine et une augmentation plus rapide des phosphates inorganiques, traduisant une diminution des capacités oxydatives du muscle squelettique.

Ces anomalies musculaires intrinsèques semblent surtout secondaires au manque d'entraînement ou à l'inactivité physique chronique de ces patients. Des programmes de réadaptation physiques permettent de faire régresser ces anomalies

4.5. Sur l'appareil digestif

L'insuffisance cardiaque congestive entraîne une dyspepsie hyposthénique par baisse du débit splanchnique qui ne représente plus que 17 % du débit total, lui-même réduit, contre 24 % chez le sujet normal [ZELLIS et al. 1975].

Il existe une insuffisance sécrétoire des sucs digestifs et la stase hépatique retentit sur les pressions portales. L'appétit diminue, les repas sont suivis de nausées, de ballonnement. L'anorexie favorise la cachexie cardiaque et retentit gravement sur le moral des patients.

Dans certaines insuffisances cardiaques évoluées qui s'accompagnent souvent de signes de dénutrition, une baisse de la protidémie peut également aggraver des œdèmes périphériques déjà présents (rétention hydrosodée ou hypertension veineuse) par baisse de la pression oncotique.

4.6. Sur la circulation coronaire

Indépendamment de toute maladie coronaire, la perfusion myocardique est limitée par l'augmentation de la durée de la relaxation et par la persistance d'une tension pariétale élevée en diastole. En effet la perfusion coronaire est maximum en protodiastole, et si la pression aortique est faible avec une pression ventriculaire gauche élevée, le gradient de pression au niveau des couches sous-endocardiques est insuffisant. Or le myocarde de l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit diastolique ou systolique, consomme beaucoup plus d'oxygène, à débit égal, qu'un myocarde

normal en raison de l'augmentation de la pré-charge et de la fréquente tachycardie visant à compenser un faible débit systolique.

De plus, les épisodes d'ischémie des insuffisants coronariens ne peuvent qu'aggraver brusquement la situation : les crises d'ischémie et la fibrillation auriculaire rapide sont les deux agents principaux des insuffisances ventriculaires gauches aiguës.

4.7. Evolution :

l'insuffisance cardiaque congestive ou décompensée

L'appareil cardiovasculaire a un objectif obsessionnel : maintenir à un niveau adéquat la pression artérielle. Dès qu'elle se modifie, les barorécepteurs carotidiens, rénaux et les volorécepteurs auriculaires transmettent les informations concernant les variations de pression et de volume à des systèmes de régulation neuro-hormonaux qui agissent presque instantanément. Malheureusement, quand le débit cardiaque devient chroniquement insuffisant, la régulation neuro-hormonale est inappropriée et les tentatives de maintien de la pression artérielle conduisent à la rétention hydrosodée et au syndrome œdémateux. Celui-ci est également favorisé par l'augmentation de pression dans les compartiments liquidiens situés en amont des cavités défaillantes : le poumon pour le cœur gauche, le réservoir veineux systémique pour le cœur droit.

5. Conclusion

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est devenue en quelques années extrêmement complexe : l'insuffisance cardiaque n'est plus seulement une maladie intéressant uniquement la pompe cardiaque mais une véritable maladie générale, touchant de nombreux organes et systèmes de régulation. Elle évolue d'abord à bas bruit, puis une cascade de « cercles vicieux » en augmente la gravité (fig. 10) dont l'évolution est appréciable par des facteurs objectifs (FE, VO₂).

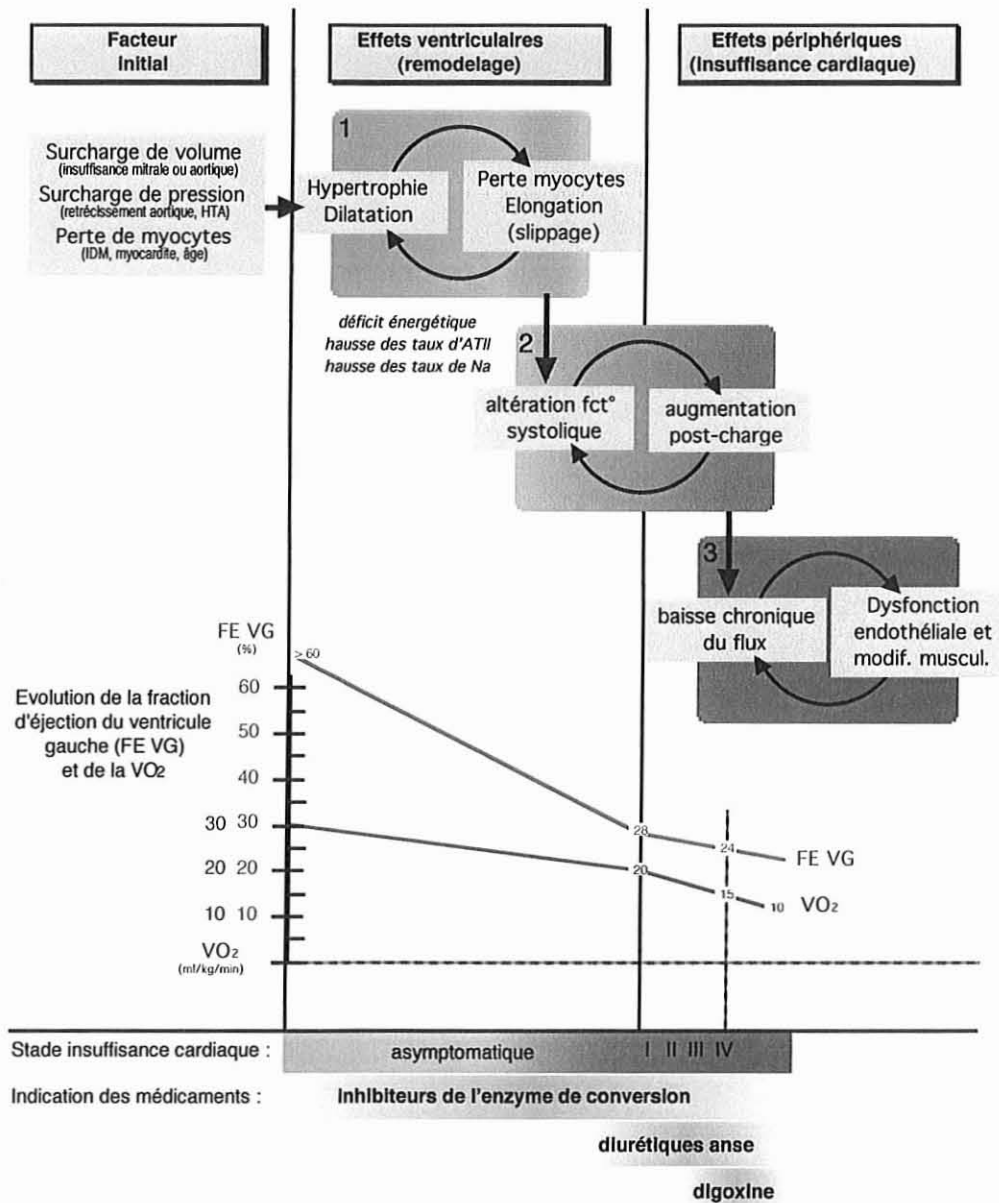


Fig. 10 : Evolution de l'insuffisance cardiaque et de ses manifestations objectives (FE, VO₂)

L'amélioration des connaissances dans les mécanismes de l'insuffisance cardiaque s'est accompagnée en l'espace d'une décennie de progrès thérapeutiques significatifs dont les IEC, efficaces à tous les stades de la maladie. Pour autant, l'insuffisance cardiaque reste une maladie grave, encore grevée d'une lourde morbi-mortalité, ce qui justifie que d'autres pistes thérapeutiques soient actuellement explorées. Ces pistes restent dans le domaine neurohormonal avec en premier lieu les médicaments qui tendent à augmenter les peptides natriurétiques, les médicaments bloquant la voie de l'endothéline et les médicaments, qui interagissent avec les cytokines.

2^{ème} partie.

SRAA, IEC et INSUFFISANCE CARDIAQUE

1. Les systèmes neuro-hormonaux dans l'insuffisance cardiaque	46
1.1. Les systèmes vasoconstricteurs	47
1.1.1. <i>Le système adrénérgique</i>	47
1.1.2. <i>Le système rénine-angiotensine-aldostérone</i>	48
1.1.3. <i>Le système arginine-vasopressine</i>	51
1.1.4. <i>L'endothéline ET-1</i>	51
1.2. Les systèmes vasodilatateurs	52
1.2.1. <i>Le facteur atrial natriurétique</i>	52
1.2.2. <i>Les prostaglandines vasodilatatrices PGE₁ et PGI₂</i>	53
1.2.3. <i>Les dysfonctions endothéliales</i>	54
1.3. L'atténuation de la réponse baroréflexe	55
1.4. Système rénine-angiotensine-aldostérone et insuffisance cardiaque	56
1.4.1. <i>Généralités</i>	56
1.4.2. <i>Activation du SRAA et phases évolutives de l'insuffisance cardiaque</i>	57
1.4.3. <i>Déterminants de l'activation du SRAA</i>	58
1.4.4. <i>Conséquences de cette activation</i>	59
1.4.5. <i>Interaction du SRAA avec les autres systèmes neuro-hormonaux</i>	60
2. Effets neuro-hormonaux des IEC	61
2.1. Action générale des IEC sur les systèmes hormonaux	61
2.2. IEC et angiotensines	62
2.2.1. <i>Conséquences de la diminution des taux d'angiotensine II</i>	62
2.2.2. <i>Conséquences de l'augmentation des taux d'angiotensine I et de rénine</i>	63
2.3. IEC et catécholamines	63
2.4. IEC et kinines	63
2.4.1. <i>Effet direct : action vasodilatatrice des kinines</i>	63
2.4.2. <i>Effet indirect : stimulation des prostaglandines vasodilatatrices</i>	64
2.5. IEC et arginine vasopressine	64
2.6. IEC et facteur atrial natriurétique	64
2.7. Autres actions des IEC	65
2.7.1. <i>Sur la réponse baroréflexe</i>	65
2.7.2. <i>Action anti-trophique</i>	65
2.7.3. <i>Action sur le complexe récepteur β, protéine G, adénylcyclase</i>	66
3. Effets cliniques de l'administration des IEC	68
3.1. Effets hémodynamiques	68
3.1.1. <i>A court terme</i>	68
3.1.2. <i>A long terme</i>	70
3.2. Action sur les débits sanguins régionaux	72
3.2.1. <i>Circulation cérébrale</i>	72
3.2.2. <i>Circulation coronaire</i>	72
3.2.3. <i>Circulation rénale</i>	73
3.2.4. <i>Circulation musculaire</i>	75
3.3. Effets des IEC dans les cardiopathies et prévention de l'insuffisance cardiaque	77
3.3.1. <i>IEC et insuffisance coronaire</i>	78
3.3.2. <i>IEC et infarctus du myocarde : prévention de l'insuffisance ventriculaire</i>	79
3.3.3. <i>IEC et troubles du rythme</i>	83

3.4.	Effets des IEC dans les différents stades de l'insuffisance cardiaque	84
3.4.1.	<i>Insuffisance cardiaque débutante</i>	84
3.4.2.	<i>Insuffisance cardiaque modérée</i>	85
3.4.3.	<i>Insuffisance cardiaque sévère</i>	87
3.4.4.	<i>Insuffisance cardiaque « diastolique »</i>	90
3.5.	Des IEC au long cours	91
3.5.1.	<i>IEC et pronostic de l'insuffisance cardiaque</i>	92
3.5.2.	<i>Effets secondaires et tolérance</i>	96
3.5.3.	<i>Associations médicamenteuses</i>	99
4.	Conclusion	100

1. Les systèmes neuro-hormonaux dans l'insuffisance cardiaque

L'implication des systèmes neuro-hormonaux dans l'insuffisance cardiaque est essentielle [ROULEAU, JUNEAU, De CHAMPLAIN, 1989]. L'insuffisance ventriculaire gauche abaisse le débit cardiaque et la pression artérielle ; cette baisse de pression stimule, par le biais des barorécepteurs, la libération de neuro-hormones vasoconstrictrices ou vasodilatatrices (fig. 11).

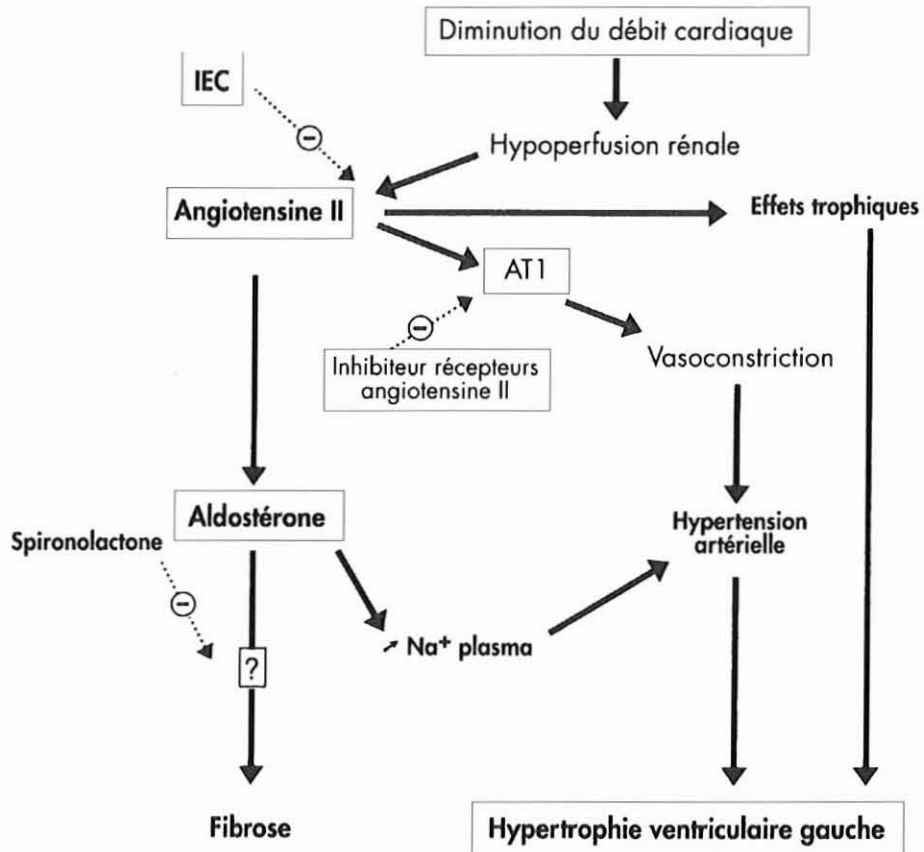


Figure 11 : réactions neuro-hormonales à la baisse du débit cardiaque

Cette activation neuro-hormonale a souvent été considérée comme un processus adaptatif nécessaire au maintien de la pression artérielle (analogue à celui produit par une perte liquidienne, par exemple). On sait aujourd'hui qu'il n'en est rien et que, au contraire, l'activation neuro-hormonale aggrave sans aucun doute l'insuffisance cardiaque.

Les dérèglements hormonaux concernent :

- l'hyperactivité du système sympathique (augmentation de la noradrénaline) ;
- le système rénine-angiotensine-aldostérone ;
- l'arginine-vasopressine.

1.1. Les systèmes vasoconstricteurs

1.1.1. Le système adrénérgique

L'augmentation du tonus sympathique est reflétée par l'augmentation des décharges nerveuses sympathiques. Elle est reflétée (mais probablement surestimée) par les taux de noradrénaline plasmatique qui sont augmentés dans l'insuffisance cardiaque. Cette activation est très précoce dans l'évolution de la maladie [RIEGGER et al., 1984]. Le système sympathique est activé par la baisse de la pression artérielle au niveau des barorécepteurs aortiques et sinocarotidiens. Outre l'action inotrope et vasoconstrictrice, cette activation provoque, par le biais de la veinoconstriction, une augmentation du volume sanguin intra-thoracique. Elle stimule de plus la libération de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire. L'augmentation des taux plasmatiques de noradrénaline est généralement considérée comme un index pronostique de première importance dans l'insuffisance cardiaque [COHN et al., 1984-1988] (tableau 6). Ceci a été confirmé dans l'étude SOLVD [the SOLVD investigators, 1991].

Population étudiée	Taux plasmatiques de noradrénaline	Probabilité de survie à 30 mois
Sujets sains	242 à 450 pg/ml	–
Dysfonction ventriculaire gauche	312 à 566 pg/ml	50 % (taux < 600 pg/ml)
Insuffisance cardiaque congestive	368 à 644 pg/ml	20 % (taux > 600 pg/ml)

Tableau 6 : Rapports taux plasmatiques de noradrénaline - gravité de l'insuffisance cardiaque.

La noradrénaline stimule les récepteurs β_1 et β_2 myocardiques, ce qui augmente la fréquence cardiaque et la contractilité, mais le raccourcissement de la diastole a un effet réducteur sur le remplissage passif indispensable à une distension optimum. De plus, la stimulation excessive des récepteurs β myocardiques aboutit à une perte de sensibilité des récepteurs β_1 , les plus importants dans l'activation de l'adénylcyclase. Ils se raréfient et, dans l'insuffisance cardiaque avancée, leur densité diminue de 60 % (de plus, 30 % des deux récepteurs sont découplés).

Les récepteurs β_2 et α -adrénergiques n'ont d'ailleurs qu'un rôle mineur : il en résulte que l'augmentation de la noradrénaline a de moins en moins d'effets sur les récepteurs β_1 et sur la contractilité. C'est la « *down regulation* » - qu'on s'efforce d'améliorer par l'utilisation des β -bloquants susceptibles de « resensibiliser » les récepteurs β , mais exposant à des retours de manivelle... quand l'altération de la contractilité est très avancée.

De plus, la noradrénaline stimule les récepteurs α artériolaires et veineux et provoque une vasoconstriction périphérique dans les territoires vasculaires riches en récepteurs α (tube digestif, peau, muscles et reins) qui connaissent une diminution de débit. La vasoconstriction veineuse augmente alors la pré-charge, la vasoconstriction artériolaire augmente la post-charge et le myocarde défaillant doit fonctionner contre deux contre-pressions simultanées...

1.1.2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine angiotensine est le deuxième système vasoconstricteur important dans l'insuffisance cardiaque.

La diminution du débit rénal et la baisse de la pression de perfusion dans l'artériole glomérulaire afférente, aggravée par la vasoconstriction secondaire à l'excès de noradrénaline, entraînent une augmentation de la rénine plasmatique. Dans l'étude SOLVD, les valeurs de l'activité rénine plasmatique sont comprises entre 0,3 et 0,9 ng/ml/h chez les témoins ; 0,3 à 1,6 dans la dysfonction ventriculaire gauche et 0,5 à

3,8 dans l'insuffisance cardiaque congestive. La prise de diurétiques et le régime désodé augmentent également la sécrétion de rénine. Dès lors s'enclenche l'activité accrue et néfaste du SRAA (fig. 12) :

- transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I ;
- activation de l'enzyme de conversion permettant le passage à l'angiotensine II ;
- vasoconstriction artériolaire ;
- stimulation du système nerveux sympathique ;
- stimulation de la sécrétion d'aldostérone ;
- stimulation de la sécrétion d'arginine vasopressine.

Il en résulte :

- une augmentation de la post-charge,
- une aggravation de la rétention hydrosodée ;
- une hypokaliémie.

L'augmentation de l'activité du SRAA provoque un remodelage ventriculaire et vasculaire par hypertrophie, la rénine, l'angiotensine et l'aldostérone favorisant aussi la progression de la fibrose interstitielle myocardique.

Ces dysfonctionnements sont remarquablement sensibles aux inhibitions du SRAA, ce qui confirme bien qu'une grande part des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque sont dus à ce « déchaînement » du SRAA secondaire à la réduction du débit cardiaque.

Mais il est évident que le contrôle le plus parfait du dérèglement de SRAA n'empêche pas une aggravation brutale à l'effort de l'hypertension pulmonaire, génératrice de dyspnée, voire d'œdème aigu du poumon. Cependant, en retardant la dilatation et l'hypertrophie ventriculaire gauche, et le risque d'arythmie ventriculaire par la réduction de l'hypokaliémie, il peut améliorer à la fois le pronostic vital et la qualité de vie.

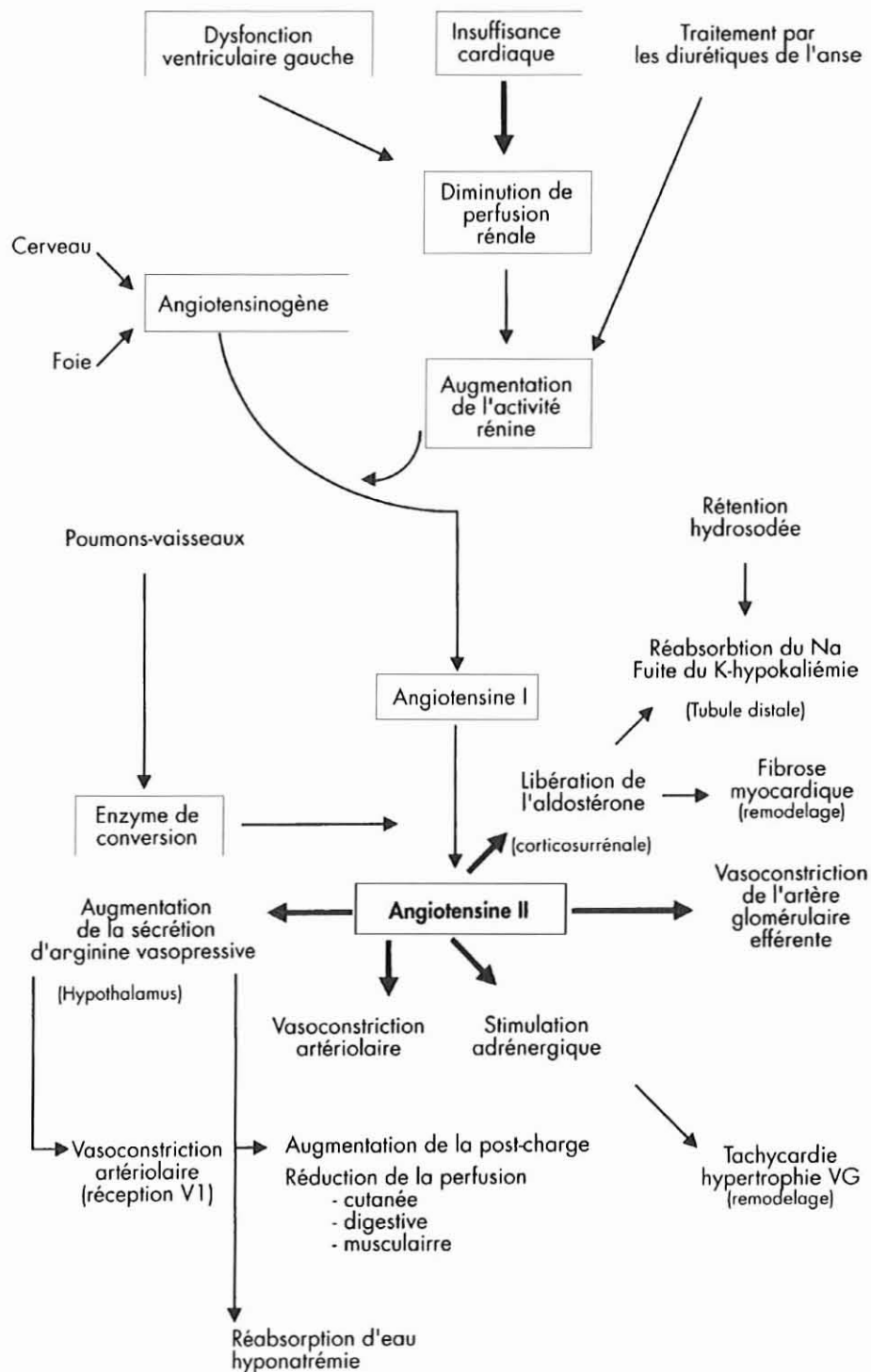


Figure 12 : Activation du SRAA consécutivement à une baisse de débit cardiaque
Cette baisse de débit pouvant intervenir suite à une dysfonction ventriculaire gauche ou à une insuffisance cardiaque avérée.

1.1.3. Le système arginine-vasopressine

L'augmentation des taux d'arginine vasopressine (AVP) dans l'insuffisance cardiaque est beaucoup plus tardive et plus hétérogène [GOLDSMITH et al., 1983]. Son augmentation plasmatique est parallèle à la gravité de l'insuffisance cardiaque.

L'AVP agit sur des récepteurs artériolaires pour provoquer une vasoconstriction périphérique mais, surtout, elle provoque une réabsorption d'eau au niveau des segments distaux du néphron, et est à l'origine de l'hyponatrémie observée dans les formes les plus évoluées de l'insuffisance cardiaque.

Les déterminants de sa sécrétion dans l'insuffisance cardiaque sont complexes. L'hyponatrémie est le principal stimulus de la sécrétion hypothalamique de l'AVP, mais une diurèse massive, une baisse de tension artérielle, l'angiotensine II et les diurétiques sont aussi en cause.

Il n'existe pas d'antagonistes efficaces par voie orale de ce système.

1.1.4. L'endothéline (ET-1)

On a également constaté que les taux d'endothéline étaient augmentés dans l'insuffisance cardiaque et pourraient intervenir dans la vasoconstriction périphérique [GRENIER et al., 1990].

C'est un puissant peptide vasoconstricteur synthétisé par l'endothélium vasculaire. Elle est également dotée d'une activité mitogène et augmente la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. Sa concentration est anormalement élevée chez l'insuffisant cardiaque et des antagonistes des récepteurs commencent à apparaître (*Bosentan*), qui ont des effets favorables dans les insuffisances cardiaques congestives graves [STUSCH, BERTEL, KIOWSKI, 1997].

Toutes ces hormones vasoconstrictrices induisent également une rétention d'eau et de sel qui permet, entre autres, d'augmenter la volémie et les pressions de

remplissage du ventricule gauche, « optimisant » les conditions de pré-charge du ventricule. Si cette activation des systèmes neuro-hormonaux est ainsi bénéfique, en permettant de préserver le débit des différents organes, elle est en revanche le plus souvent excessive et/ou délétère, en augmentant les contraintes qu'elle impose au ventricule gauche en systole et en diastole [HARRIS, 1987].

1.2. Systèmes vasodilatateurs

De façon parallèle, l'activation des systèmes vasodilatateurs est un mécanisme compensateur important qui tend à s'opposer aux forces vasoconstrictrices. Ces systèmes sont essentiellement représentés par le facteur atrial natriurétique et les prostaglandines [ROULEAU, KORTAS, BICHET, 1988]. Il semble en fait que ces systèmes vasodilatateurs soient plus précocement activés que les systèmes vasoconstricteurs. Ils provoquent une vasodilatation systémique et augmentent l'excrétion rénale d'eau et de sel.

1.2.1. Le facteur atrial natriurétique

Le facteur atrial natriurétique (FAN) est sécrété par le cœur, au niveau des oreillettes surtout, et plus tardivement probablement aussi par les ventricules, en réponse à la distension auriculaire sous l'effet de l'augmentation des pressions intra-auriculaires [BENEDICT et al., 1991]. Il tend à augmenter le débit de filtration glomérulaire ; il a également une action tubulaire natriurétique directe, une action vasodilatatrice, et modifie également la perméabilité vasculaire.

Les taux de FAN sont généralement augmentés dans l'insuffisance cardiaque, en relation avec l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche. Malheureusement, en dépit de ces taux élevés, son action est considérablement atténuée dans l'insuffisance cardiaque, peut-être en raison d'une diminution de la sensibilité de ses récepteurs rénaux. Le facteur atrial natriurétique s'oppose ainsi aux effets du système rénine angiotensine au niveau vasculaire et rénal, sans que l'on connaisse parfaitement l'efficacité et le mécanisme précis de cet antagonisme.

Les dosages hormonaux réalisés dans les grandes études SOLVD et SAVE [ROULEAU, DAGENAIS, PACKER, et al., 199.] ont permis de confirmer que le facteur atrial natriurétique était, avec la noradrénaline plasmatique, le facteur neurohormonal le plus précocement activé dans l'histoire naturelle de l'insuffisance ventriculaire gauche.

Le FAN peut inhiber la production d'aldostérone chez l'insuffisant cardiaque, mais ses effets diurétiques restent modestes dans l'insuffisance cardiaque congestive car il est rapidement dégradé par des enzymes spécifiques concentrées dans le tubule rénal proximal. Pour le moment, il n'a pas donné lieu à des développements thérapeutiques efficaces.

Un autre peptide (le peptide natriurétique cérébral) a des propriétés analogues au FAN. Son élévation plasmatique serait un indice de mauvais pronostic.

1.2.2. Les prostaglandines vasodilatatrices (E₁ et I₂)

Les taux de ces prostaglandines sont également augmentés, et il existe généralement une relation entre l'activité du système rénine angiotensine et le niveau des prostaglandines vasodilatatrices [DZAU, PACKER, et al., 1984]. Leur action est surtout locale (rein en particulier).

Les prostaglandines vasodilatatrices PGI₂ et PGE₂ sont synthétisées par les artéioles rénales, les glomérules et le tube collecteur. Leur effet principal est de provoquer une vasodilatation de l'artère glomérulaire afférente chaque fois qu'il y a vasoconstriction.

Cette action est négligeable chez le sujet sain, mais elle aurait un rôle important dans l'insuffisance cardiaque congestive [DZAU, PACKER, et al., 1984]. Dans le cœur pulmonaire chronique post-HTA pulmonaire fixée, les PGI₂ et PGE₂ peuvent, en perfusion continue, abaisser substantiellement les chiffres de pression artérielle pulmonaire et diminuer la défaillance cardiaque droite.

1.2.3. Les dysfonctions endothéliales

L'endothélium, qui représente la plus vaste couche tissulaire de l'organisme, a une intense activité. Ses cellules contrôlent :

- la contraction et la dilatation vasculaire ;
- la coagulation et la fibrinolyse ;
- la captation et l'excrétion des fractions lipidiques.

Sous le terme « *endothelium derived relaxing factors* » (EDRF), on entend l'ensemble des substances qui provoquent la libération d'oxyde nitrique. L'oxyde nitrique (NO) est synthétisé par l'endothélium à partir d'un acide aminé, la L-arginine, grâce à une enzyme (NOS : *nitric oxide synthetase*) retrouvée dans les cellules endothéliales (NOSc) et dans les cellules inflammatoires. La dysfonction endothéliale est liée au blocage de l'action de la NOSc.

L'oxyde nitrique provoque une puissante vasodilatation artérielle et veineuse en augmentant la GMPc intracellulaire, ce qui diminue la concentration intracellulaire en calcium. L'acétylcholine, la bradykinine, l'histamine sont ses médiateurs, ainsi que l'augmentation du flux sanguin et l'étirement des parois artérielles et la tachycardie.

Dans l'insuffisance cardiaque, l'élévation de l'aldostérone, de la noradrénaline et de l'angiotensine II diminue la production d'EDRF et d'oxyde nitrique EDRF-dépendant ; cependant d'autres enzymes NOS ne sont pas médiées par l'endothélium et restent sensibles à l'action des dérivés nitrés.

Au vu de l'ensemble de ces dérèglements, il est évident que l'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe au cours duquel les mécanismes compensateurs finissent par aggraver la pathologie. Les améliorations cliniques considérables apportées par les IEC ont confirmé ce phénomène. C'est donc en maîtrisant le SRAA et le système adrénergique que l'on contrôle le mieux la dysfonction ventriculaire et l'insuffisance cardiaque congestive.

1.3. Atténuation de la réponse baroréflexe

Elle est constante et joue un rôle important dans le déterminisme de la vasoconstriction et de la rétention hydrosodée [HIRSCH, DZAU, CREAGER, 1987]. En effet, la diminution de la sensibilité des barorécepteurs à l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire ou à la diminution du débit cardiaque atténue les signaux afférents qui, normalement, inhibent l'activité sympathique, la libération d'arginine vasopressine et, indirectement, la sécrétion de rénine.

La dysfonction des barorécepteurs dans l'insuffisance cardiaque chronique diminue donc les signaux afférents au niveau de l'arc réflexe. Les conséquences en sont :

- une augmentation du tonus sympathique ;
- une diminution du tonus parasympathique ;
- une augmentation de la sécrétion d'arginine vasopressine.

La résultante de ces interactions neurohormonales va généralement dans le sens d'une vasoconstriction et d'une rétention d'eau et de sel (fig. 13) [CODY, 1988].

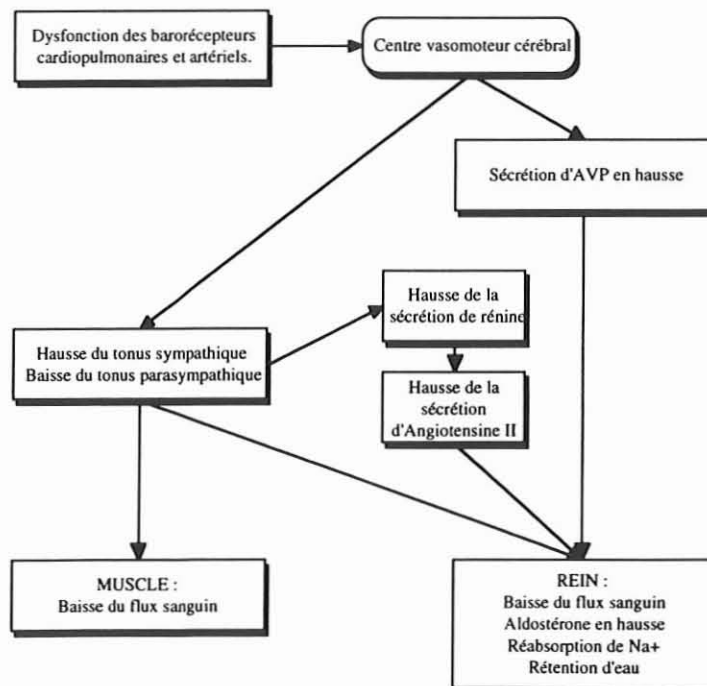


Figure 13 : Anomalies du baroréflexe dans l'insuffisance cardiaque

1.4. Système rénine-angiotensine-aldostérone et insuffisance cardiaque

1.4.1. Généralités

Il y a plusieurs années maintenant qu'une augmentation des taux d'activité rénine plasmatique et d'aldostérone avait été notée dans l'insuffisance cardiaque [BROWN et al., 1970 ; WATKINS et al., 1975]. Toutefois, les déterminants de cette activation du système rénine angiotensine aldostérone n'étaient pas clairs : certains insuffisants cardiaques sévères avaient des stigmates d'activation intense du système rénine angiotensine aldostérone, d'autres non.

La détermination de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone par le dosage de l'activité rénine plasmatique dépend du substrat, l'angiotensinogène. Celui-ci est diminué dans l'insuffisance cardiaque évoluée, quand celle-ci s'accompagne d'une insuffisance hépatocellulaire [ARNAL et al., 1991]. Il est ainsi possible que l'activation du système rénine angiotensine soit sous-estimée par le simple dosage de l'activité rénine plasmatique chez les insuffisants cardiaques sévères. Par ailleurs, la production de l'angiotensinogène n'est pas uniquement plasmatique, et les dosages plasmatiques ne reflètent donc que partiellement l'activité globale du système rénine angiotensine aldostérone.

Les étapes de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone dans l'insuffisance cardiaque sont maintenant mieux connues. Cette activation est certes précoce dans l'histoire de l'insuffisance cardiaque, mais plus tardive que celle du système sympathique. Chez l'homme, quand l'activité rénine plasmatique est dosée à la première poussée d'insuffisance cardiaque congestive, les taux sont généralement élevés, tout comme dans les premiers jours d'un infarctus du myocarde, au cours d'une poussée d'insuffisance cardiaque sévère ou en stade IV [Mc ALPINE et al., 1987].

Toutefois, beaucoup de patients ont des taux normaux d'activité rénine plasmatique, même dans les formes sévères ou en cas de syndrome congestif. Chez l'animal, après insuffisance cardiaque aiguë, l'activation du système rénine angiotensine aldostérone

s'atténue avec le temps. Quand ce dosage est réalisé dans l'insuffisance cardiaque modérée avant l'introduction des diurétiques, il est fréquent que les taux soient normaux. Ces données ont reçu une confirmation définitive avec les dosages entrepris dans les études SOLVD et SAVE.

En effet, dans l'étude SOLVD, les taux d'activité de rénine plasmatique chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche sans signe d'insuffisance cardiaque n'étaient que très légèrement augmentés par rapport à la normale. Cette différence n'était plus significative quand les patients traités par diurétiques (HTA) étaient exclus. Dans le groupe des patients avec insuffisance cardiaque (dont les valeurs d'activité rénine plasmatique étaient augmentées), le sous-groupe de patients ne recevant pas de diurétiques avait des taux d'activité rénine plasmatique normaux.

Dans l'étude SAVE (patients avec FE < à 40 %, 3 à 16 jours après un infarctus du myocarde, sans insuffisance cardiaque ni traitement diurétique), la noradrénaline et le FAN ont été, de tous les systèmes neuro-hormonaux étudiés, ceux dont les taux plasmatiques étaient le plus fréquemment élevés (avec une corrélation linéaire inverse entre ces taux et la valeur de la FE). Alors que 50 % des patients avaient des taux élevés de FAN, les taux d'activité de rénine plasmatique, d'aldostérone ou de vasopressine n'étaient augmentés que chez moins de 15 % d'entre eux.

1.4.2. Activations du SRAA et phases évolutives de l'insuffisance cardiaque

On admet actuellement que l'activation du SRAA est plus tardive que celle du système sympathique ou du FAN, et qu'elle est intermittente. Elle est marquée en cas de décompensation de l'insuffisance cardiaque, et disparaît ou s'atténue chaque fois qu'un nouvel état stable est atteint, en particulier du fait du rétrocontrôle négatif exercé par la rétention hydrosodée sur la stimulation du SRAA [PACKER, 1988].

Dans une première phase, l'activation rapide du système sympathique et du système rénine angiotensine permet de maintenir le débit cardiaque et la pression artérielle. Les barorécepteurs auriculaires et artériels fonctionnent encore normalement, permettant une inhibition réactionnelle du système sympathique et la libération de

facteur atrial natriurétique. Ce dernier atténue les effets vasoconstricteurs du système sympathique et la composante sympathique de l'activation du système rénine-angiotensine. L'« homéostasie » circulatoire est préservée, sans modification notable des résistances vasculaires ni de la balance sodée.

Dans une deuxième phase apparaît la désensibilisation des barorécepteurs auriculaires et artériels ; l'augmentation des pressions auriculaires n'inhibe plus le système sympathique, et la libération de facteur atrial natriurétique est moins importante. Les forces vasoconstrictrices dominent.

Dans une troisième phase, l'augmentation de la charge à l'éjection ventriculaire (et la désensibilisation des récepteurs β myocardiques) aggrave la fonction ventriculaire gauche. Les débits régionaux (rénal en particulier) baissent. La rénine est libérée et le rein retient du sodium, ce qui entraîne une augmentation de la volémie.

Enfin, dans une quatrième phase, la réduction critique du débit sanguin rénal stimule la libération de rénine et de prostaglandines par le rein, ce qui contribue à préserver la filtration glomérulaire. Le facteur atrial natriurétique n'est plus efficace, et le rôle protecteur des prostaglandines devient essentiel.

1.4.3. Déterminants de l'activation du système rénine-angiotensine

Les déterminants majeurs de l'activation de la sécrétion de rénine sont :

- 1) La stimulation β -adrénergique. Elle est d'autant plus importante que l'insuffisance circulatoire est sévère (l'appareil juxtaglomérulaire est riche en terminaisons β -adrénergiques) ;
- 2) La baisse de la pression de perfusion de l'artériole afférente du glomérule. Le rein est particulièrement sensible aux variations de pression artérielle ; la stimulation du SRAA constitue un mécanisme remarquablement efficace de préservation du métabolisme et de la fonction du rein, au détriment du reste du système circulatoire. La pression de filtration glomérulaire est maintenue au prix d'une

élévation de l'angiotensine qui exerce alors son action systémique, directement et par le biais de l'aldostérone ;

- 3) La baisse de la quantité de sodium parvenant au tube contourné distal, au niveau de la macula densa.

1.4.4. Conséquences de cette activation

La stimulation du système rénine angiotensine aldostérone circulant a très schématiquement une double conséquence : vasoconstriction et rétention hydrosodée.

Vasoconstriction :

L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur. Elle provoque une augmentation de la pression artérielle qui permet de maintenir les pressions motrices de perfusion des principaux organes, et en particulier du rein, et le débit de filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole efférente. A l'inverse, elle majore la charge à l'éjection du ventricule gauche.

Effets inotrope et lusitrope :

L'angiotensine II a également un effet inotrope positif et lusitrope positif (accélération de la relaxation) démontré sur des modèles de muscle papillaire isolé chez l'animal [EL AMRANI,1991] et chez l'homme [SCHOMISCH, MORAVEC, SCHLUCHTER, et al. 1990], indépendamment de toute action sur les conditions de charge. L'importance exacte de cet effet reste discutée ; mais cet effet semble nettement atténué dans l'insuffisance cardiaque chez l'homme. Ces résultats doivent probablement tenir compte des spécificités d'espèces, et l'extrapolation de ces données expérimentales à l'homme doit être prudente.

Effets propres à l'aldostérone :

L'aldostérone entraîne une rétention d'eau et de sel. L'élévation des volumes et des pressions diastoliques des ventricules augmente le volume systolique, mais aggrave également les signes congestifs. L'aldostérone majore également le risque de troubles du rythme ventriculaire en abaissant la kaliémie.

1.4.5. Interaction du SRAA avec les autres systèmes neuro-hormonaux

Le SRAA interagit avec d'autres systèmes neuro-hormonaux :

- augmentation du tonus sympathique ;
- stimulation de la soif et de la sécrétion d'hormone antidiurétique ;
- augmentation de la sécrétion de facteur atrial natriurétique (à l'inverse, ce dernier inhibe le système rénine angiotensine) ;
- augmentation de la sécrétion de prostaglandines vasodilatatrices ;
- interaction encore mal connue avec les facteurs endothéliaux, tant au niveau myocardique que vasculaire.

2. Effets neuro-hormonaux des IEC

On a longtemps pensé que les effets bénéfiques des IEC dans l'insuffisance cardiaque étaient entièrement dus aux conséquences directes de l'inhibition de la formation d'angiotensine II, c'est-à-dire à :

- une diminution de la charge à l'éjection du ventricule gauche, par diminution de l'effet vasoconstricteur direct de l'angiotensine II sur les artères ;
- une négativation du bilan sodé, par diminution des effets rénaux de l'aldostérone.

Toutefois, les médiocres relations retrouvées entre les effets des IEC et l'activité rénine plasmatique ont permis de mettre en exergue l'importance de l'action des IEC sur les autres systèmes neuro-hormonaux reliés au SRAA.

2.1. Action générale des IEC sur les systèmes neuro-hormonaux

L'angiotensine II stimule la libération de deux autres neuro-hormones vasoconstrictrices (endothéline et vasopressine), et la sécrétion de ces trois hormones vasoconstrictrices aboutit à une rétention d'eau et de sel (Fig. 14). Le blocage de la production d'angiotensine II par les IEC tend ainsi à normaliser l'hypersécrétion des autres substances vasoconstrictrices [ROULEAU et al., 1988].

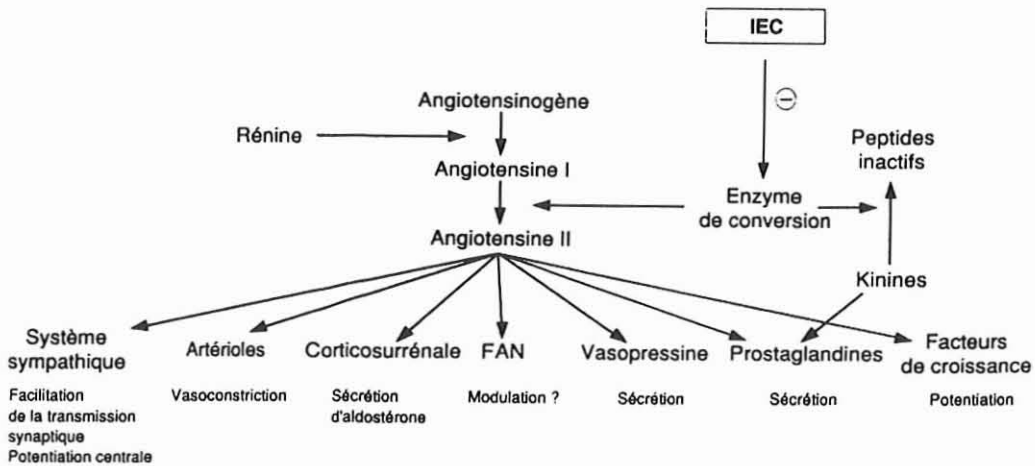


Figure 14 : Effets des IEC sur les systèmes neuro-hormonaux dans l'insuffisance cardiaque
D'après MICHEL, ARNAL, COHEN-SOLAL, DENOLLE, DROUIN, 1992

Par ailleurs, les IEC stimulent la production (ou inhibent la dégradation) de substances vasodilatatrices comme les kinines et les prostaglandines (E₂ et I₂) et, chez certains patients, peuvent réguler la sécrétion de facteur atrial natriurétique à des niveaux plus élevés. Une partie de leurs effets bénéfiques peut être ainsi rattachée à la stimulation de la production de substances vasodilatatrices [ROULEAU et al., 1988].

Ainsi, le blocage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a des effets neuro-hormonaux très variés qui vont dans un sens favorable en ce qui concerne le ventricule gauche et la circulation en général.

2.2. IEC et angiotensines

Les IEC augmentent les taux de rénine et d'angiotensine I et abaissent ceux d'angiotensine II.

2.2.1. Conséquences de la diminution des taux d'angiotensine II

La diminution des taux d'angiotensine II va, à son tour, avoir comme conséquences une diminution de la sécrétion d'aldostérone, ce qui négative le bilan sodé et atténue le syndrome congestif, et une vasodilatation qui dépend de plusieurs mécanismes :

- 1) une inhibition de l'action vasoconstrictrice puissante de l'angiotensine II sur les vaisseaux (principalement les artérioles).

- 2) Une diminution du tonus sympathique, entraînant une diminution de la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses périphériques [ANTONACCIO, KERWIN, 1981]. Il semble que cette action s'exerce dans l'insuffisance cardiaque chez l'homme, en particulier quand le tonus vagal est exploré par l'analyse spectrale de la variation de la fréquence cardiaque [FLAPAN et al., 1990], et le tonus sympathique par scintigraphie [AGOSTINI et al., 1990 ; 82] ;

- 3) Une diminution de la teneur en sel des parois vasculaires, mais ce concept n'a jamais été franchement étayé dans l'insuffisance cardiaque humaine ;
- 4) Une augmentation de la production de substances vasodilatatrices, prostaglandines et kinines [NISHIMURA et al., 1989].

2.2.2. Conséquences de l'augmentation des taux d'angiotensine I et de rénine

Les conséquences de l'augmentation de la rénine et de l'angiotensine I restent encore mal connues. On évoque :

- la possibilité d'une action inotrope positive de l'angiotensine I, démasquée sous IEC [HIRAKATA et col., 1990] ;
- la possibilité de voies métaboliques de transformation de l'angiotensine I en angiotensine II autres que celle faisant intervenir l'enzyme de conversion dans le myocarde chez l'homme (pouvant partiellement expliquer la persistance d'angiotensine II au niveau du myocarde malgré un blocage de l'enzyme de conversion) [URATA et col., 1990].

2.3. IEC et catécholamines

Après administration aiguë ou après quelques semaines de traitement, les taux plasmatiques de noradrénaline et d'adrénaline sont généralement diminués sous IEC. Au long cours, les taux sont variables mais restent généralement abaissés tant que l'état clinique reste amélioré [SWEDBERG, ENEROTH, KJEKSHUS, WILHELMSSEN, 1990].

2.4. IEC et kinines

2.4.1. Effet direct : action vasodilatatrice des kinines

L'inhibition de la dégradation des kinines sous IEC joue probablement un rôle dans l'effet vasodilatateur de ces médicaments, en particulier au niveau rénal (les kinines

étant en effet vasodilatatrices). Cependant, quantitativement, cet effet semble modeste et très incertain in vivo.

2.4.2. Effet indirect : stimulation de prostaglandines vasodilatatrices

La diminution de la dégradation de la bradykinine entraîne la stimulation de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices. Cette action est importante au niveau rénal dans l'insuffisance cardiaque sévère, et probablement aussi au niveau veineux où les prostaglandines semblent être un intermédiaire essentiel à l'action des IEC [DZAU, SWARTZ, CREAGER, 1986].

Toutefois, la diminution de la perfusion rénale à laquelle on pourrait s'attendre (du fait de la diminution de la production de prostaglandines secondaire à la baisse de l'angiotensine II) pourrait être contrebalancée par une possible stimulation directe de la production de prostaglandines (PG E₂ surtout) [DZAU, SWARTZ, 1987].

2.5. IEC et arginine vasopressine

Les IEC diminuent les taux plasmatiques d'arginine vasopressine, ce qui contribue à normaliser l'hyponatrémie des insuffisances cardiaques, et tendent à restaurer une osmorégulation normale de la sécrétion de cette hormone.

Mais il est fréquent que les taux d'arginine vasopressine soient normaux, avant même l'introduction des IEC. Il est d'ailleurs possible que la baisse des taux d'arginine vasopressine observée sous IEC ne pourrait être liée qu'à l'amélioration de l'état circulatoire [GOTTLIEB, WEIR, 1990].

2.6. IEC et facteur atrial natriurétique

Les IEC diminuent les taux de facteur atrial natriurétique et de son second messenger, le GMPc, en rapport avec la diminution des contraintes pariétales auriculaires et peut-être ventriculaires. La réponse hémodynamique et rénale au facteur atrial natriurétique peut également être restaurée par les IEC dans l'insuffisance cardiaque expérimentale [RAYA, LEE, WESTHOFF, GOLDMAN, 1989].

2.7. Autres actions des IEC

2.7.1 Sur la réponse baroréflexe

L'altération de la réponse baroréflexe joue un rôle déterminant dans l'activation des systèmes vasoconstricteurs dans l'insuffisance cardiaque. Les IEC peuvent atténuer les effets inhibiteurs de l'angiotensine II sur la sensibilité du baroréflexe chez l'animal comme chez l'homme [DECK, GABALLA, RAYA, GOLDMAN, 1991].

2.7.2. Action anti-trophique

Un certain nombre de travaux expérimentaux suggèrent que l'angiotensine II exerce une action trophique sur la paroi vasculaire. Cette action a surtout été étudiée dans l'hypertension artérielle, où l'angiotensine II participerait aux modifications structurelles (hypertrophie pariétale) observées tant chez l'animal que chez l'homme [UNVERTERTH, MAGORIEN, LEWIS, LEIER, 1983].

Dans l'insuffisance cardiaque, on a proposé une hypothèse inverse : il existerait également un remodelage des artères périphériques, sous la forme d'une diminution de l'épaisseur pariétale et d'une réduction de la lumière vasculaire (démontrée par effet Doppler sur les gros vaisseaux) [L'HUILLEZ et al., 1990]. Les déterminants de l'insuffisance de vasodilatation de la circulation musculaire périphérique à l'effort dans l'insuffisance cardiaque chronique impliquent deux types de facteurs :

- des facteurs fonctionnels, d'origine neuro-hormonale, responsables d'une prépondérance des forces vasoconstrictrices sur les forces vasodilatatrices ;
- des facteurs structuraux, prenant la forme d'une involution du calibre pariétal, peut-être en partie liée à l'action trophique de l'angiotensine II.

Cette modification de structure s'associerait donc à une diminution de la réponse au facteur relaxant d'origine endothéliale (EDRF).

L'action trophique de l'angiotensine II s'expliquerait par un effet de promotion sur les facteurs de croissance vasculaire [HATHAWAY, MARCH, 1989]. L'angiotensine II a un effet trophique sur la paroi artérielle, faisant apparaître une hypertrophie de la cellule musculaire lisse et une augmentation de l'épaisseur de la média et du contenu en collagène, en synergie avec le niveau de la pression artérielle.

A court terme, l'angiotensine II est responsable d'une vasoconstriction ; il s'agit d'une action purement fonctionnelle. À long terme, l'angiotensine II pourrait entraîner une hypotrophie de la paroi artérielle, médiée par des facteurs de croissance, lesquels pourraient être modulés par des facteurs endothéliaux ; il s'agit d'une action structurelle faisant intervenir un remodelage de la paroi vasculaire.

Les IEC pourraient interférer avec ces modifications structurelles en contribuant, par une action modulatrice sur les facteurs de croissance vasculaires, au rétablissement d'une lumière artérielle normale [CLOZEL, KUHN, HEFTI, 1989]. Cela expliquerait les effets bénéfiques des IEC sur la réactivité vasculaire périphérique et sur l'adaptation à l'effort. Toutefois, aucune étude n'a encore formellement démontré cette modification structurelle dans l'insuffisance cardiaque, chez l'animal ou chez l'homme.

2.7.3. Action sur le complexe [β -récepteur, protéine G, adénylcyclase]

Dans l'insuffisance cardiaque sévère, on observe une diminution de la densité des β -récepteurs myocardiques (β_1) et lymphocytaires, avec diminution de la protéine Gs (messager intermédiaire entre le récepteur et l'adénylcyclase). Cette altération s'associe à une diminution de la réponse myocardique aux catécholamines. Il est ressorti d'un certain nombre d'études que :

- Le captopril en traitement continu diminuait le taux de noradrénaline et augmentait la densité des β_1 récepteurs myocardiques [MAISEL et col., 1989] ;

- Chez les insuffisants cardiaques ayant des stigmates d'hypertonie sympathique (traduite par des taux élevés de noradrénaline dans le sang veineux coronaire), la densité des β -récepteurs myocardiques était doublée sous IEC [GILBERT et col., 1988] mais aucune modification n'est en revanche observée chez les patients n'ayant pas de tels stigmates [MICHEL, SALZMANN, 1989] ;
- Horn et coll. ont retrouvé également une augmentation de la densité des β -récepteurs lymphocytaires, mais également une augmentation de la protéine Gs. Cette augmentation du taux des β -récepteurs semble du même ordre que celle observée avec les bêtabloquants, mais elle est moins constante [HORN et col., 1988].

Le mécanisme de ces modifications et leur signification restent pour l'instant mal connus. Est-ce lié :

- à un effet des IEC sur les récepteurs adrénergiques ?
- à un effet sur la transmission noradrénergique ?
- à la diminution du tonus catécholergique secondaire à l'amélioration de l'état hémodynamique ?

Aucune relation n'ayant été retrouvée entre ces modifications et les taux de catécholamines, l'activité rénine plasmatique, les indices de fonction ventriculaire gauche et les variations des taux de noradrénaline à l'effort ou à la durée de l'effort, leur portée clinique reste encore limitée.

3. Effets cliniques des IEC

3.1. Effets hémodynamiques

3.1.1. A court terme (administration aiguë)

L'intensité des effets hémodynamiques est relativement indépendante de la dose et de la molécule, mais l'effet est d'autant plus prolongé que la dose est élevée ou que l'inhibiteur a une longue durée de vie. L'action hémodynamique des IEC en administration brève est d'autant plus marquée que l'activité rénine plasmatique est initialement élevée [PACKER, YUSHAK, MEDINA, 1984]. Toutefois, l'absence d'effet en administration brève ne préjuge généralement pas d'une inefficacité hémodynamique et surtout clinique en traitement au long cours [DREXLER et al., 1989]. En particulier, la dose d'IEC donnant un effet hémodynamique optimal après administration aiguë ne doit pas être celle à donner dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, cette dernière dose étant en règle bien inférieure, du moins en début de traitement.

Les premiers travaux sur les effets hémodynamiques des IEC ont été rapportés notamment avec le captopril, aux Etats-Unis et en France [KOMAJDA et al., 1981] ; ils ont porté essentiellement sur des patients en insuffisance cardiaque sévère, stades III et IV de la NYHA. D'autres études ont ensuite utilisé l'énalapril [FRANCIOSA, WILEN, JORDAN, 1985]. Plus tard, les effets hémodynamiques aigus du périndopril [ANGUENOT et al., 1987], du lisinopril [STONE et al., 1989], du ramipril [CROZIER et al., 1989], du cilazapril [DREXLER et al., 1989] et du bénazépril [ROUSSEAU et al., 1990] ont été étudiés.

L'effet immédiat de l'administration d'un IEC se traduit par une vasodilatation équilibrée sur les versants artériel et veineux :

- les pressions aortiques systolique et diastolique diminuent, ce qui induit donc une baisse de la pression artérielle moyenne ;
- le volume systolique augmente de façon nette, surtout par l'action des IEC sur les conditions de charge du ventricule gauche.

Sur le cœur :

Les IEC ont un effet inotrope négatif dû au blocage de l'action inotrope positive de l'angiotensine II sur le cœur. Cet effet inotrope négatif, indiscutable mais modeste, est contrebalancé lorsque les IEC sont administrés par voie générale, par leurs effets périphériques et la diminution des pressions extramurales (exercées par le ventricule droit) du ventricule gauche qui facilitent l'éjection ventriculaire.

Sur les résistances aortiques :

Les IEC réduisent l'impédance aortique. La dilatation artériolaire sous IEC rend compte d'une diminution de la pression diastolique aortique, mais les IEC ont également une action relaxante sur les grosses artères : l'impédance caractéristique est diminuée et l'éjection ventriculaire améliorée. La vitesse d'onde diminue et le chevauchement des ondes incidentes et réfléchies est retardé, ce qui, pour un même abaissement de la pression aortique moyenne, diminue plus la pression et donc le volume télé-systolique. Le couplage ventriculo-artériel est donc amélioré, ce qui favorise l'éjection ventriculaire. Les résistances vasculaires périphériques calculées baissent de ce fait de façon importante (environ 40 %) [OHNO et al., 1988].

Sur la fréquence cardiaque :

La FC est peu modifiée ou, plus souvent, s'abaisse modérément, et il n'y a pas de tachycardie réactionnelle. Cet effet sur la fréquence a été attribué à deux facteurs : d'abord, absence de modification de la tension pariétale artérielle (sous IEC, la pression artérielle moyenne baisse mais le diamètre du vaisseau augmente et il n'y a pas de modification de la tension pariétale), ensuite et surtout, augmentation du rapport tonus cholinergique/tonus sympathique (stimulus de la réponse baroréflexe.).

Sur les pressions pulmonaires :

La pression capillaire pulmonaire et la pression auriculaire droite baissent aussi de façon importante (de l'ordre de 40 %), du fait d'une action vasodilatatrice sur le système capacitif et de la meilleure éjection ventriculaire, ce qui a été montré par des études isotopiques. Le volume sanguin splanchnique augmente de 8 %, et le volume sanguin pulmonaire baisse de 4 % [SMISETH et al., 1988].

Sur le remplissage du ventricule gauche :

Il n'existe encore que très peu d'études sur les effets de l'administration d'une dose unique d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion sur les propriétés diastoliques du ventricule gauche. Les IEC ont peu d'effets sur la relaxation ventriculaire. La distensibilité diastolique du ventricule gauche est en revanche augmentée, consécutivement à la diminution des pressions ventriculaires droites sur le ventricule gauche [ROUSSEAU et al., 1990].

Sur la vidange du ventricule gauche :

Les IEC tendent à réduire modestement les volumes ventriculaires en télésystole et en télédiastole. La fraction d'éjection n'augmente que faiblement après administration aiguë d'un IEC [ROUSSEAU et al., 1990].

3.1.2. A long terme (administration chronique)

Les effets hémodynamiques des IEC administrés au long cours, contrairement à ce que l'on observe en administration brève, se manifestent quelle que soit la valeur initiale de l'activité rénine plasmatique, même si elle est basse [PACKER, MEDINA, YUSHAK, 1984]. On retrouve quatre types de réponses hémodynamiques dans les traitements prolongés :

- effet bénéfique durable (55 % des cas) ;
- effet initial faible et amélioration retardée (17 % des cas) ;
- effet biphasique, avec efficacité initiale, atténuation du bénéfice et restauration de l'activité (14 %) ;
- atténuation rapide et prolongée de l'efficacité initiale (14 %).

En fait, dans ce dernier cas, on peut difficilement différencier une diminution de l'efficacité d'une aggravation de la dysfonction ventriculaire.

L'administration au long cours d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion entraîne une baisse persistante des pressions de remplissage, une augmentation du volume d'éjection systolique et de l'index cardiaque. En revanche, la pression artérielle

moyenne tend à revenir à sa valeur initiale. Il est probable que cette tendance soit en partie la conséquence de l'augmentation du volume systolique plutôt qu'un témoin d'un phénomène d'échappement thérapeutique qui prédominerait sur le versant artériel. Ces améliorations hémodynamiques, évaluées dans la majorité des études au 3^{ème} mois, se maintiennent à 12 mois [DICKSTEIN, 1987].

Il semble que les modifications des propriétés diastoliques du ventricule gauche observées après un traitement prolongé par un IEC diffèrent de celles attendues ; en effet, on s'attendrait à ce que la déviation en bas et à droite de la relation pression-volume diastolique observée après administration d'une dose unique d'IEC se poursuive dans le temps. Il paraît en être tout autrement : la relation pression-volume diastolique est déplacée en haut et surtout à gauche, témoignant d'un « remodelage » de la cavité ventriculaire, faisant qu'à pression de distension comparable, le ventricule gauche est moins dilaté après traitement (fig. 15).

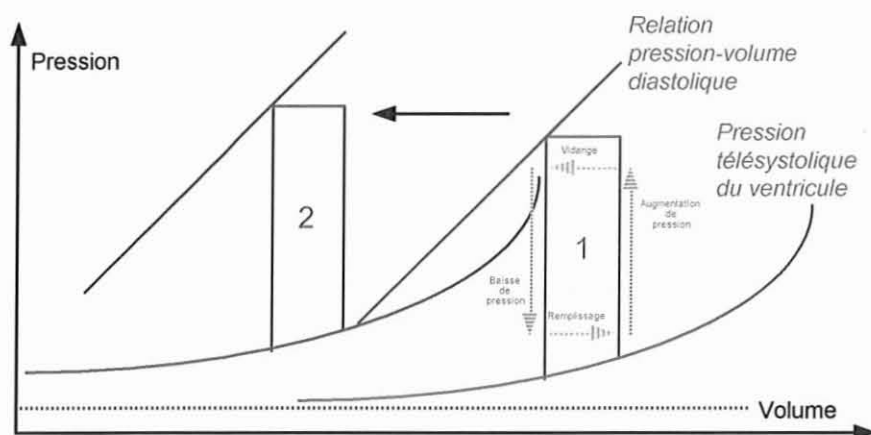


Figure 15 : Relation pression-volume avant (1) et après (2) 3 mois de traitement par IEC
D'après BAUR et coll., 1991.

On retrouve une évolution comparable dans un sous-groupe de l'étude SOLVD [The SOLVD Study, 1991] qui a bénéficié d'une exploration de la fonction diastolique sous traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ; cette étude attribue ce phénomène à une modification de la trame collagène sous traitement (remodelage ventriculaire).

3.2. Action sur les débits sanguins régionaux

Les IEC respectent ou améliorent dans la grande majorité des cas les débits sanguins régionaux. L'amélioration des débits rénaux et musculaires explique la persistance de l'effet hémodynamique et l'effet favorable sur la tolérance à l'effort.

3.2.1. Circulation cérébrale

Le débit cérébral est maintenu avec les IEC, malgré la baisse de la pression artérielle. Il est possible que cet effet intervienne dans l'impression de « bien-être » que ressentent les patients. En effet, dans l'insuffisance cardiaque traitée par IEC, les patients tolèrent souvent de façon remarquable une pression artérielle abaissée, avec peu ou pas de symptômes neurologiques. Les études expérimentales laissent penser que cela serait dû à un maintien du débit cérébral quand la pression artérielle descend jusqu'à des valeurs qui, normalement, le diminueraient [PAULSON et al., 1984].

3.2.2. Circulation coronaire

Les IEC ont une faible action dilatatrice sur les artères coronaires, en particulier les gros troncs épicaudiques ; cette vasodilatation est toutefois d'autant plus marquée que le SRAA est initialement activé (comme chez le sujet recevant des diurétiques par exemple) [MAGRINI et al., 1987]. Malgré la baisse de la pression artérielle moyenne, la pression de perfusion coronaire est maintenue en raison de la baisse de la pression télé-diastolique ventriculaire gauche. Le débit coronaire reste stable ou tend à diminuer légèrement, en raison de la diminution des besoins en oxygène du myocarde. Ceux-ci sont en effet réduits par les franches diminutions des contraintes pariétales et de la stimulation adrénergique (baisse de la FC). Ceci est dû d'une part à l'effet vasodilatateur coronaire de l'inhibition du SRAA et d'autre part, dans le cas particulier du captopril, à la présence de radicaux SH dans la molécule. Cet effet bénéfique sur les conditions énergétiques du myocarde (peu de variations de l'apport et baisse des besoins en oxygène) explique en partie la grande place des IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque des cardiopathies ischémiques [RERNME et al., 1989].

3.2.3. Circulation rénale

La circulation rénale est très modifiée par les IEC. C'est à ce niveau que leur effet sur les débits régionaux est le plus important : rapporté au débit cardiaque, le débit rénal est celui qui augmente le plus en comparaison de tous les débits régionaux. L'amélioration soutenue de la fonction rénale est une condition essentielle de la persistance de l'effet bénéfique d'un médicament utilisé dans l'insuffisance cardiaque. Les IEC diminuent de façon très importante les résistances vasculaires et augmentent le débit plasmatique rénal, le débit de filtration glomérulaire et la natriurèse. Tous ces effets peuvent toutefois être annulés si la baisse de la pression de perfusion rénale est excessive.

En administration brève, on observe en général une amélioration du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et une augmentation de l'excrétion rénale d'eau et de sel. Quelques études ont signalé une dégradation de la fonction rénale en réponse aux premières doses, mais l'évolution à long terme se fait vers l'amélioration de la fonction rénale [CLELAND, GILLEN, DARGIE, 1988]. Cette dégradation transitoire de la fonction rénale peut être rattachée à la baisse initiale de la filtration glomérulaire, mais aussi à une diminution des taux de facteur atrial natriurétique (par la diminution des pressions auriculaires) et de son effet natriurétique. Toutefois, cet effet s'estompe en quelques semaines, et la natriurèse retrouve ses valeurs initiales quand le traitement est poursuivi plus de trois mois.

Au long cours, les résultats observés sont plus disparates :

- Quand il y a amélioration de la fonction rénale, le poids des patients diminue malgré la diminution des doses de diurétiques, ce qui suggère une excrétion nette d'eau et de sel.
- Dans le cas d'une dégradation de la fonction rénale, la posologie des diurétiques était généralement restée constante; si la posologie des diurétiques est diminuée, la fonction rénale revient à sa valeur initiale (fig. 16). Ces constatations laissent penser que les patients avec hypotension et déplétion volémique (donc ceux chez

lesquels l'activité rénine est très élevée) sont les plus susceptibles de développer une dégradation de la fonction rénale sous IEC. En effet, dans cette circonstance, la perfusion rénale dépend étroitement de la stimulation intense du SRAA, et son blocage rend la filtration exclusivement dépendante de la pression artérielle.

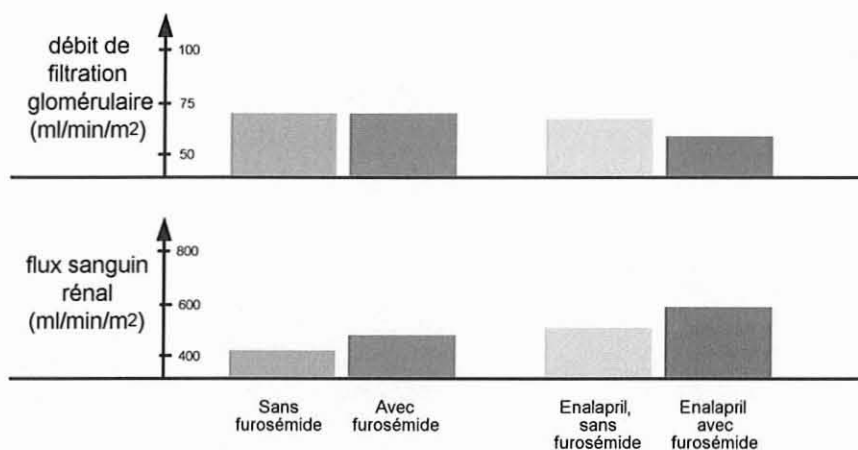


Figure 16 : Effets d'une administration unique de furosémide sur le débit de filtration glomérulaire et sur le flux sanguin rénal avant et après traitement au long cours par IEC
D'après CLELAND et coll., 1988.

Ces insuffisances cardiaques à « haut risque » (à activité rénine élevée) peuvent souvent être suspectées sur l'existence de signes d'hyperactivité du système rénine angiotensine aldostérone comme :

- l'hyponatrémie ;
- l'augmentation marquée de la pression auriculaire droite et de la créatininémie ;
- l'usage de fortes doses de diurétiques ;
- l'hypotension franche.

La baisse de la filtration glomérulaire sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion est d'ailleurs d'autant plus importante que la pression artérielle initiale est basse ou la filtration glomérulaire diminuée [PACKER et coll., 1987].

Enfin, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion se sont révélés particulièrement efficaces pour normaliser l'hyponatrémie de dilution des insuffisances cardiaques sévères. Le mécanisme exact de cet effet favorable n'a pas été totalement élucidé, mais il pourrait s'expliquer à la fois par l'effet direct des IEC sur le rein et par la diminution de la sécrétion d'arginine vasopressine [RIEGGER, KOCHSIEK, 1986].

3.2.4. Circulation musculaire

Après administration ponctuelle d'un IEC :

L'administration d'un IEC sur une courte période a donné des résultats contradictoires sur le débit sanguin musculaire périphérique, en particulier s'il est mesuré expérimentalement ou *in vivo* chez l'homme.

Expérimentalement, l'administration sur une courte période d'un IEC dans l'insuffisance cardiaque n'augmente pas le débit musculaire [DREXLER et al. 1987]. Chez l'homme, différentes études ont montré une augmentation du débit musculaire [THUILLEZ et coll., 1990. ; NISHIMURA et coll., 1989], notamment chez des patients en insuffisance cardiaque de stade III-IV. Cette augmentation du débit musculaire (et du volume veineux) disparaît sous indométacine, suggérant une médiation au moins partielle de cette action par les prostaglandines.

Toutefois, dans la majorité des études, le débit musculaire au repos n'était pas modifié, malgré l'augmentation du débit cardiaque. Cette stabilité du débit sanguin musculaire s'explique probablement par une redistribution préférentielle du débit sanguin global vers la circulation rénale.

À l'effort, le débit sanguin musculaire maximal ne semble pas non plus sensiblement modifié dans la plupart des études. Une augmentation du débit sanguin musculaire maximal a été observée après blocage sympathique, ce qui confirme la primauté de la vasoconstriction sympathique sur celle due à l'angiotensine II dans le muscle lors de l'exercice [WILSON et coll., 1985].

Après administration au long cours :

Un traitement au long cours par les IEC augmente le débit sanguin musculaire. Cette augmentation, progressive, s'observe aussi bien au repos qu'à l'effort. Cette augmentation procède d'un double accroissement du débit musculaire maximal et de l'extraction périphérique de l'O₂ : la consommation d'oxygène musculaire maximale est plus élevée et la production locale d'acide lactique diminuée (fig. 17).

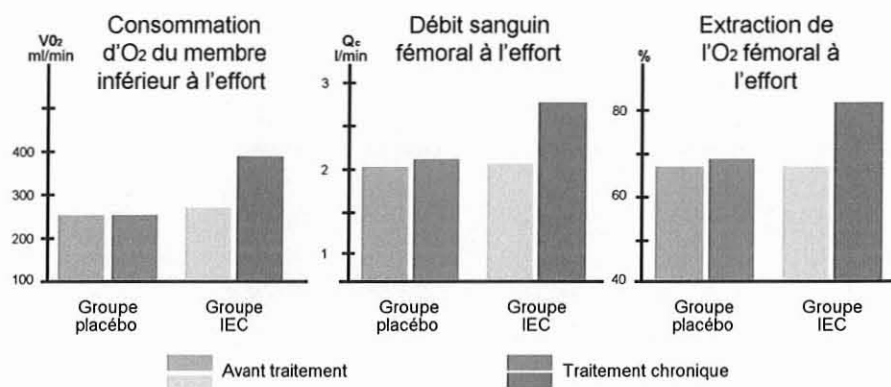


Figure 17 : Déterminants du métabolisme musculaire à l'effort avant et après traitement prolongé par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (cilazapril) ou par placebo.

Avant traitement, la consommation maximale d'oxygène du membre inférieur et ses déterminants, le débit musculaire fémoral maximal et l'extraction maximale d'oxygène, sont comparables dans les deux groupes. Après traitement, la tolérance à l'effort et la consommation maximale d'oxygène sont augmentés sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. A niveau de charge sous-maximal comparable, la consommation d'oxygène du membre inférieur est également augmentée, grâce à l'augmentation conjointe du débit sanguin musculaire et de l'extraction musculaire d'oxygène à l'effort. D'après DREXLER, BANHARDT et Coll., 1989.

Il est maintenant bien établi que l'augmentation du débit sanguin musculaire à l'effort est nécessaire à l'amélioration de la tolérance fonctionnelle et à la diminution de la sensation de fatigue. Il est bien sûr lié à l'augmentation du débit cardiaque, mais aussi et surtout à l'effet bénéfique des IEC sur la réactivité vasculaire périphérique. Ceci est la conséquence de la diminution de l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II et des catécholamines ; de la diminution de la teneur en sel au niveau des parois vasculaires et peut-être d'un remodelage vasculaire. Le point important est qu'une amélioration de la tolérance à l'effort est fréquente sous IEC grâce à cette action périphérique, en dépit de modifications modestes de l'hémodynamique centrale.

3.3. Effets des IEC dans les cardiopathies et prévention de l'insuffisance cardiaque

Les cardiopathies ischémiques sont la cause principale de l'insuffisance cardiaque. Il est donc important de savoir si les IEC influencent, dans un sens favorable ou défavorable, le bilan énergétique du myocarde.

On sait que l'angiotensine II a une action vasoconstrictrice sur les grosses artères coronaires épicroardiques et peu d'effet sur les artéioles coronaires ; de ce fait, on considère généralement que l'angiotensine II n'altère pas l'autorégulation coronaire. Avec les IEC, les variations du débit sanguin coronaire vont généralement dans le même sens que celles du travail myocardique, et les effets sur la balance énergétique du myocarde apparaissent supérieurs à ceux des autres vasodilatateurs non nitrés (fig. 18). Toutefois, comme la majorité des autres vasodilatateurs, les IEC peuvent, en abaissant la pression de perfusion de façon excessive, déstabiliser la balance énergétique du myocarde dans les sténoses coronaires serrées.

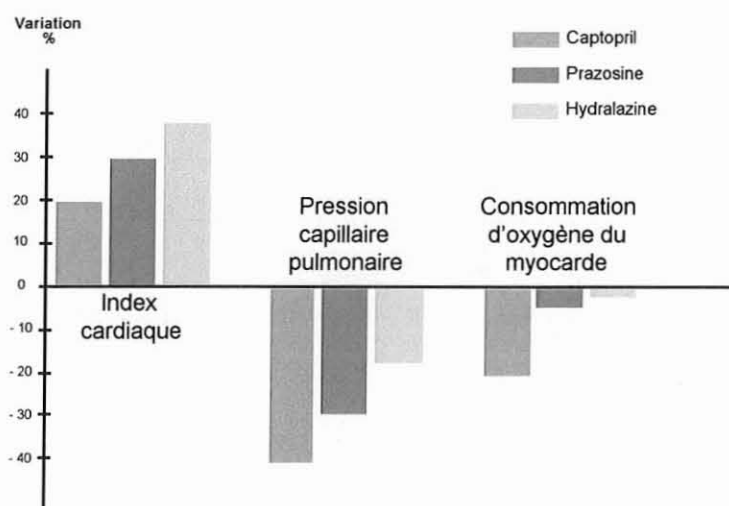


Figure 18 : Effets comparés de trois vasodilatateurs sur l'index cardiaque, la pression capillaire pulmonaire et la consommation d'O₂ du myocarde chez 14 insuffisants cardiaques congestifs.

Les deux vasodilatateurs artériels que sont la prazosine et l'hydralazine augmentent plus l'index cardiaque que le captopril, mais la pression capillaire pulmonaire est plus abaissée sous captopril qui est un vasodilatateur mixte. Les modifications des conditions énergétiques du myocarde sont nettement en faveur de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. D'après ROULEAU, CHATTERGEE et Coll., 1982.

3.3.1. IEC et insuffisance coronaire

Les premières études de l'effet des IEC dans l'insuffisance coronaire ont montré, chez des sujets hypertendus, un effet favorable du captopril à la fois sur la balance énergétique du myocarde et sur les signes objectifs d'insuffisance coronaire [DALY et al., 1985]. Toutefois, seuls les patients dont la pression artérielle systolique était supérieure à 120 mm Hg ont été inclus dans l'étude ; la dose moyenne de captopril était de 330 mg/j en aigu. Un tiers des patients n'ont pas répondu au captopril, à la fois en terme de baisse tensionnelle et d'amélioration à l'épreuve d'effort ; les auteurs ont conclu que le captopril abaissait les besoins en oxygène du myocarde, en particulier du fait de l'absence de tachycardie, ce qui contrastait avec les résultats obtenus avec les autres vasodilatateurs non nitrés. Ces actions leur ont fait suggérer que les IEC pouvaient avoir un effet anti-angineux adjuvant. D'autres auteurs ont constaté que, chez des patients traités par isosorbide dinitrate, le captopril avait un effet anti-ischémique qui, d'après eux, ne dépendait pas de son effet systémique en raison de l'absence de modification du double produit. Ils ont pensé que le groupement SH du captopril potentialisait l'action du dérivé nitré administré conjointement [DE GRAEFF et coll., 1989].

Par contre, certaines études ne confirment pas ces observations. Rousseau et coll., étudiant l'effet anti-ischémique du bénazépril administré par voie intraveineuse chez des insuffisants coronariens, en ont également conclu que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion étaient des anti-ischémiques médiocres, peut-être en raison de leur faible action sur les résistances vasculaires coronariennes. Des études plus récentes [KLEIN et coll., 1990 ; ABRAMS, 1990] semblent montrer que l'action bénéfique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur le bilan énergétique myocardique est trop faible en clinique pour qu'ils soient utilisés comme anti-ischémiques chez des patients non hypertendus.

Au total, les IEC exercent un effet favorable sur le plan coronarien, mais cet effet semble insuffisant pour en faire des anti-ischémiques à part entière. L'action anti-ischémique du bénazépril chez l'angineux, évaluée par des épreuves d'effort, est d'ailleurs modeste et bien inférieure à celle de la nifédipine [IKRAM et coll., 1991].

Il existe une controverse, tant expérimentale que clinique, en ce qui concerne le rôle du radical SH dans l'action bénéfique du captopril dans l'insuffisance coronaire. Il pourrait y avoir une synergie entre le captopril et les dérivés nitrés [VAN GILST et al., 1987]. Le captopril agirait comme donneur de radicaux SH, potentialisant ainsi l'action vasodilatatrice de la trinitrine et prévenant le phénomène de tolérance aux dérivés nitrés. En effet, le ramipril, dépourvu de radical SH, se révèle inefficace à doses expérimentalement équipotentes. A l'inverse, cette action synergique est identique à celle observée avec des concentrations équimolaires de cystéine. Il est donc logique de penser que c'est la présence de radicaux SH et non le blocage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est responsable l'action. Cette hypothèse reste toutefois encore discutée sur des données expérimentales.

Sur le plan clinique, les premiers effets bénéfiques ont été démontrés avec le captopril, et il est exact qu'aucune étude convaincante n'a été publiée avec un IEC ne portant pas de radical SH. L'effet du captopril, de l'énalapril et d'un placebo sur la tolérance à la trinitrine a été comparé chez 33 sujets. Cette tolérance est prévenue par le captopril et dans une moindre mesure par l'énalapril [KATZ, LEVY, BUFF, WESSERMAN, 1991]. Il est possible que la faible quantité de radicaux SH contenue dans la molécule de captopril puisse expliquer cette moindre efficacité, comparée à l'effet préventif de la N-acétyl cystéine ou de la méthionine administrées séparément.

3.3.2. IEC et infarctus du myocarde : prévention de l'insuffisance ventriculaire

L'insuffisance cardiaque est la principale complication à moyen terme de l'infarctus du myocarde et le plus important facteur pronostique au décours de celui-ci. Jusqu'à présent, les tentatives pour réduire le développement d'une insuffisance cardiaque secondaire étaient uniquement axées sur la limitation de la taille de la nécrose. Aujourd'hui, il semble possible, indépendamment de toute réduction de la taille de l'infarctus, de réduire ou retarder la dysfonction ventriculaire gauche en interférant avec le processus naturel de dilatation et de remodelage ventriculaires après l'infarctus par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (figures 19 et 20).

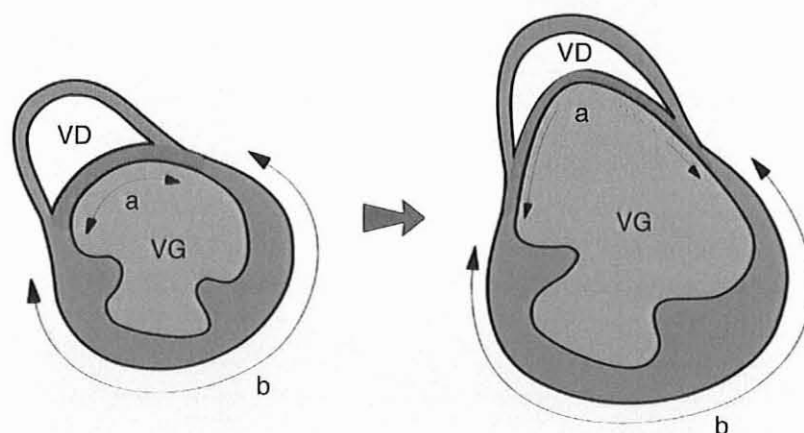


Figure 19 : Remodelage ventriculaire au cours d'un infarctus du myocarde antéroseptal.

A gauche : Au début, la zone nécrosée (a, en gris), est amincie. A droite : Au bout de quelques jours ou semaines, se produit une expansion de la zone nécrosée, se traduisant par une modification de la portion (a) qui s'amincit et se distend. Cela s'associe à une hypertrophie-dilatation compensatrice de la zone non nécrosée (b).

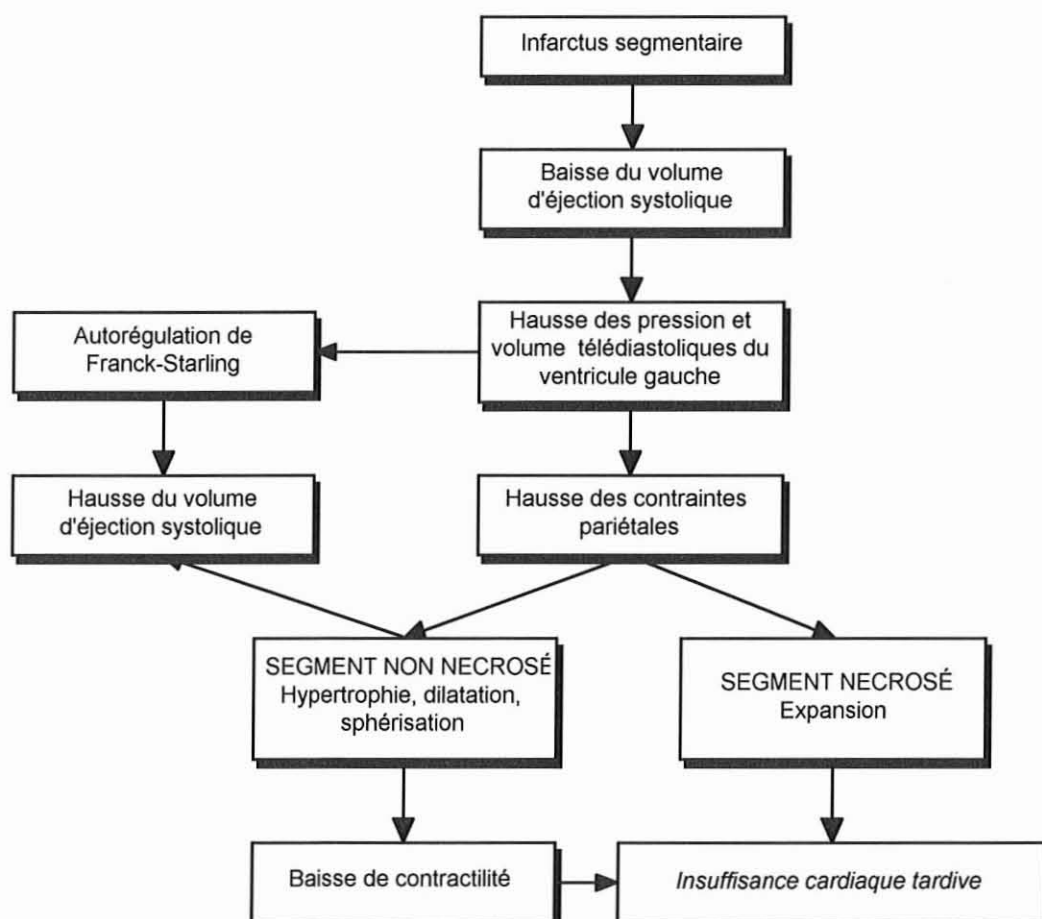


Figure 20 : Mécanismes et conséquences du remodelage ventriculaire gauche post-infarctus.

En 1985, PFEFFER et coll. ont traité par captopril, entre le 2^e et le 21^e jour, des rats chez lesquels un infarctus expérimental avait été créé par ligature coronaire. Le captopril a diminué la distension ventriculaire. Ainsi, pour une même pression diastolique, le volume ventriculaire était plus petit chez les rats traités que chez les rats non traités. Ceci témoigne d'un remodelage de la cavité ventriculaire gauche avec régression partielle de l'hypertrophie/dilatation du ventricule gauche. Dans cette étude, seuls les infarctus de taille moyenne (20-45 % de la circonférence ventriculaire) tiraient bénéfice de ce traitement : la mortalité était en effet identique dans les sous-groupes d'animaux présentant des infarctus de petite taille (inférieurs à 20 % de la circonférence) ou au contraire de très grande taille (supérieurs à 45 % de la circonférence), quel que soit le traitement qu'ils avaient reçu [PFEFFER MA, PFEFFER JM, STEINBERG, FINN, 1985]. Des résultats analogues ont été obtenus avec l'énalapril et le périndopril.

SHARPE et Coll. ont été les premiers à proposer un traitement prophylactique par IEC dans la défaillance ventriculaire post-infarctus chez l'homme. 90 patients asymptomatiques après infarctus transmural récent, avec une fraction d'éjection inférieure à 45 %, ont reçu au hasard du captopril (75 mg/j), du furosémide ou un placebo une semaine ou plus après l'infarctus. Sur un suivi d'un an, ils ont pu constater une réduction progressive du volume télé-systolique et une augmentation progressive de la fraction d'éjection et du volume systolique avec le captopril, quelle que soit la localisation de l'infarctus (antérieure ou inférieure). En revanche, avec le furosémide ou le placebo, il y avait une discrète augmentation du volume télé-systolique, pas de modification du volume systolique et une légère réduction de la fraction d'éjection. La différence de variation de la fraction d'éjection par rapport à l'état basal entre le groupe captopril et les groupes furosémide et placebo était de 10 % ($p < 0,05$). De plus, l'insuffisance cardiaque clinique a été significativement plus fréquente dans le groupe placebo que dans les groupes furosémide et captopril [SHARPE et coll., 1990].

La date idéale pour débiter un traitement par IEC n'est pas bien déterminée. L'expansion de la zone nécrosée débutant dans les 24 premières heures, un

traitement plus précoce apparaît logique. Plusieurs auteurs ont traité très précocement (dans les 48 premières heures) des patients ayant présenté un infarctus du myocarde par du captopril. Ces études ont montré un effet bénéfique de l'IEC sur le périmètre de la zone akinétique et les volumes ventriculaires qui est significatif par rapport au placebo, dès la première semaine. Cet effet semble atteindre un plateau au premier mois et persister au 240^e jour de l'étude [OLDROYD et coll., 1991 ; SHARPE et coll., 1991]. Actuellement, les données de l'AMM indiquent que le ramipril (TRIA TEC[®]) doit être administré dans les 48 heures après l'infarctus et lisinopril (ZESTRIL[®]) dans les 24 heures.

La durée de ce traitement reste également à préciser. Existe-t-il une « fenêtre » dans le temps où il faut interférer avec le remodelage ventriculaire ? Deux points sont intéressants à ce sujet :

- dans l'étude de JUDGUTT, le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion était arrêté à la 6^e semaine et, malgré cela, l'effet bénéfique sur le remodelage et la fonction ventriculaire a persisté au 240^e jour (mais de nombreux patients ont été ultérieurement traités par IEC) [JUGDUTT, MICHOROWSKI, O'KELLY, 1988] ;
- dans l'étude de SHARPE, il n'y a eu aucune modification des volumes ventriculaires après 48 heures d'arrêt thérapeutique au 3^e mois. Ceci suggère que ces modifications de volume ne sont pas la simple conséquence transitoire de modifications de la charge du ventricule gauche mais témoignent bien de modifications structurales du ventricule (« remodelage » ventriculaire).

Dans tous les cas, l'IEC entraîne, comparativement au placebo, une réduction du volume télé-diastolique, une augmentation de l'index systolique et donc une augmentation de la fraction d'éjection. Cet effet est plus net quand le traitement est débuté précocement (21 jours), mais il est également observé quand le traitement est tardif. Sous placebo, ou après un an d'évolution, une augmentation progressive du volume télé-diastolique rend compte de la baisse de la fraction d'éjection.

Les données expérimentales et cliniques sont suffisamment prometteuses, en particulier chez les patients à haut risque, pour justifier la réalisation d'études à beaucoup plus grande échelle. Toutefois, les résultats de l'étude CONSENSUS II sont sur ce point décevants. De façon randomisée et en double aveugle, 6090 patients ont reçu soit de l'énalapril (1 mg intraveineux en 2 ou 3 heures relayé par 2,5 mg per os pour atteindre la dose quotidienne de 20 mg), soit un placebo dans les 24 premières heures d'un infarctus du myocarde quels qu'en soient le siège et l'étendue. L'étude a été arrêtée avant que les 9000 patients prévus aient été inclus en raison de l'absence de différence de mortalité à six mois entre les deux groupes. La raison de cet échec thérapeutique n'est pas claire et reste controversée : administration trop précoce du médicament ? Hypotension à la phase initiale de l'infarctus ? Recul trop court ? Ou simplement réelle inefficacité du traitement sur le pronostic ? [SWEDBERG, étude CONSENSUS II, 1991].

3.3.3. IEC et troubles du rythme

L'hyperexcitabilité ventriculaire, fréquente dans l'insuffisance cardiaque, est d'autant plus préoccupante que cette dernière est plus sévère. Elle serait responsable d'un grand nombre de morts subites, mais la signification pronostique d'un nombre important d'extrasystoles ventriculaires dans l'insuffisance cardiaque reste encore floue quand on ne tient pas compte du contexte (étiologie des extrasystoles, gravité de la dysfonction ventriculaire, rôle des phénomènes répétitifs, du couplage long-court, du tonus sympathique, de l'environnement ionique, etc.).

Pratiquement toutes les études ont conclu que les IEC diminuaient la fréquence des extrasystoles ventriculaires et des tachycardies ventriculaires polymorphes dans l'insuffisance cardiaque sévère ou modérée. Cette propriété des IEC semble particulièrement intéressante car elle va à l'encontre de ce que l'on observe avec les diurétiques, les digitaliques ou les inhibiteurs des phosphodiésterases qui tendent tous à en augmenter la fréquence. Cette action bénéfique résulte de la conjonction de plusieurs facteurs : amélioration des conditions énergétiques du myocarde (avec diminution de l'ischémie des zones sous-endocardiques), diminution du tonus sympathique, augmentation de la kaliémie, action directe sur le canal sodique.

3.4. Effets des IEC dans les différents stades de l'insuffisance cardiaque

3.4.1. Insuffisance cardiaque débutante

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque débutante restent totalement asymptomatiques, même sans traitement, malgré une altération réelle de la fonction ventriculaire gauche. Le plus souvent, ces insuffisances cardiaques débutantes font suite à un infarctus du myocarde. Mais l'insuffisance cardiaque débutante peut aussi accompagner toutes les dysfonctions ventriculaires gauches asymptomatiques, que ce soit par régurgitation valvulaire (insuffisance aortique ou mitrale) ou par myocardiopathie dilatée idiopathique ou éthylique.

L'étude SAVE (1992) et le bras « Prévention » de l'étude SOLVD (1991) ont permis de franchir un pas décisif pour répondre à la question de la place des IEC dans l'insuffisance ventriculaire gauche asymptomatique ou avec retentissement fonctionnel minime. A défaut d'espérer un bénéfice fonctionnel important (tolérance à l'exercice notamment), ou du moins supérieur à celui que peut procurer un traitement digitalodiurétique, une prise en charge de ces patients pas ou peu symptomatiques par les IEC est à recommander en première intention pour réduire la fréquence des hospitalisations et surtout retarder l'évolution vers des stades ultérieurs. Dans ce cas, les IEC sont à utiliser de préférence à tout autre traitement vasodilatateur.

Dans l'étude SOLVD, le suivi des patients asymptomatiques malgré une altération de la fonction ventriculaire gauche a montré que, en l'absence de nouveaux événements cardiovasculaires, les rôles de la dilatation ventriculaire progressive et du « remodelage » semblaient plus déterminants dans l'aggravation de la performance ventriculaire et l'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque que la dépression de la contractilité du ventricule gauche. Les IEC pourraient aussi limiter l'ischémie des couches sous-endocardiques qui intervient probablement dans la détérioration de la fonction ventriculaire gauche.

3.4.2. Insuffisance cardiaque modérée

Les études cliniques réalisées dans ces circonstances souffrent de l'absence de définition claire de l'insuffisance cardiaque modérée. D'après la classification de la NYHA, elles concernent des patients en stades II et III, voire quelquefois en stade I, avec toutes les incertitudes de ces définitions. Généralement, les études concernent des patients en insuffisance cardiaque de stades II ou III NYHA ne recevant pas de diurétiques, ou des patients sous diurétiques en stades I et II. Par souci d'homogénéité, les patients recevaient souvent des diurétiques, même s'ils ne s'avéraient pas nécessaires.

Le degré de dysfonction ventriculaire gauche a beaucoup varié d'une étude à l'autre, voire même n'a pas été précisé. De toute façon, il était moins important que dans les insuffisances cardiaques sévères, ce qui complique l'appréciation d'une amélioration hémodynamique. Ceci est particulièrement vrai quand le critère retenu est la fraction d'éjection, et plus encore quand le but de l'étude est de comparer un IEC (vasodilatateur mixte) à un inotrope positif [The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group, 1988].

Le Munich Heart Failure Trial, débuté en 1985, est une étude réalisée à grande échelle, avec un suivi prolongé. Elle concerne l'administration d'un IEC (le captopril) ou d'un placebo chez des patients en insuffisance cardiaque modérée de stade I, II ou III de la NYHA. 170 patients (stade I : 25 %, stade II : 48 %, stade III : 26 %) ont été inclus et on reçut dans 80 % des cas des diurétiques (furosémide : 40 mg/j), même s'ils étaient asymptomatiques et éventuellement des digitaliques (60 % des patients) et/ou des vasodilatateurs.

Les deux critères d'évaluation finale étaient la mortalité cardiovasculaire et l'aggravation fonctionnelle sous traitement optimal avec passage en classe fonctionnelle IV de la NYHA. La FE était en moyenne de 34 ± 13 %. Ces sujets étaient beaucoup moins sévèrement atteints que ceux des études CONSENSUS ou CMRG. La dose de captopril n'était que de 50 mg/j en deux prises.

Sur un suivi moyen de trois ans, les auteurs ont constaté que :

- la mortalité globale ne s'est pas révélée différente dans les deux groupes, mais la mortalité dans cette population était faible : 15 % à un an et 40 % à cinq ans dans le groupe sous placebo ;
- il y eu une réduction de la progression vers la défaillance cardiaque (passage en stade IV ou décès par insuffisance cardiaque : 14 % sous captopril versus 32,4 % sous placebo, dont 10,1 versus 25,3 % à un an) ;
- la survie sans événement intercurrent est également prolongée sous IEC (1547 vs 1308 jours, $p = 0,012$). Dans le groupe sous placebo, 23 patients sont passés en classe fonctionnelle IV de la NYHA contre seulement 9 dans le groupe sous inhibiteur de l'enzyme de conversion ($p = 0,01$) ;
- la fréquence de la mort subite n'a pas été différente (10 vs 11 patients).

Cette étude confirme qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, administré à faible dose chez des patients en insuffisance cardiaque modérée, retarde l'aggravation de la fonction ventriculaire et l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque sévère [KLEBER, 1987].

L'Enalapril Post Infarction Trial (EPIT) est une étude norvégienne qui consistait en l'administration de placebo ou d'énalapril (20 mg/j) à 160 patients asymptomatiques dans les suites d'un infarctus du myocarde, avec une consommation maximale d'oxygène inférieure à 25 ml/min/kg. Tous étaient en classe I ou II de la NYHA et recevaient des bêtabloquants ; le traitement a été débuté 21 jours après l'infarctus chez 100 patients et six mois après celui-ci chez les 60 autres patients. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes au 12^e mois en ce qui concerne la tolérance à l'effort [DICKSTEIN, BARVIK, AARSLAND, 1991].

En fait, l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion dans les formes modérées d'insuffisance cardiaque apparaît moins justifiée en théorie, puisque les ventricules sont alors peu ou pas dilatés, et le système rénine angiotensine aldostérone peu ou pas activé. Dans ces conditions, on peut en effet craindre une moindre efficacité du traitement, voire un effet délétère par diminution du volume systolique.

Toutefois, même dans ces formes modérées, l'activation du système rénine angiotensine aldostérone apparaît à l'effort. Par ailleurs, les taux de noradrénaline et de facteur atrial natriurétique sont eux précocement augmentés. Chez l'homme, les IEC peuvent également ralentir la dégradation de la fonction ventriculaire en préservant la géométrie ventriculaire, que cette action soit ou non le résultat de l'inhibition des systèmes neuro-hormonaux.

3.4.3. Insuffisance cardiaque sévère

Dans environ 60-65 % des cas, le traitement des insuffisances cardiaques sévères par IEC apporte une amélioration clinique prolongée; ces résultats sont nettement supérieurs à ceux observés avec les autres vasodilatateurs (30-35 %) [PACKER, MEDINA et coll., 1983]

Les valeurs initiales de l'activité rénine plasmatique peuvent permettre de prédire la réponse hémodynamique à court terme aux IEC, mais non la réponse clinique à long terme.

Pour LEE et PACKER., seuls deux facteurs permettent de prévoir la réponse clinique à long terme : la fonction rénale et la pression auriculaire droite [LEE, PACKER, 1986]. Si la pression auriculaire droite dépasse 12 mm Hg et la créatininémie 15 $\mu\text{mol/l}$, l'amélioration clinique à long terme ne survient que dans 30 % des cas. Au contraire, si la pression auriculaire droite et la créatininémie sont basses, l'amélioration est observée dans 85 % des cas.

Les principaux facteurs permettant d'expliquer l'apparente supériorité des IEC sur les autres traitements de l'insuffisance cardiaque sont :

- ***L'absence d'atténuation avec le temps de l'effet hémodynamique***, en particulier en ce qui concerne les pressions de remplissage ventriculaire. Pour Packer, le bénéfice fonctionnel que retirent les patients d'un traitement par IEC s'explique par la baisse soutenue des pressions de remplissage du ventricule gauche (aussi bien au repos qu'à l'effort). Ceci leur permet, en soulageant la dyspnée d'effort, d'augmenter leur niveau d'activité physique.
- ***L'absence d'activation réactionnelle des systèmes neuro-hormonaux***, nécessaire à la persistance de l'effet hémodynamique et à l'amélioration de la tolérance à l'effort. Les perturbations des systèmes neuro-hormonaux participant pour leur propre compte aux anomalies de la réactivité périphérique, toute thérapeutique qui normalise les réponses neurohormonales améliorera l'aptitude fonctionnelle de façon plus constante et plus rapide que les thérapeutiques à visée uniquement cardiaque.
- ***Les effets favorables sur la circulation périphérique***. Pour améliorer l'aptitude à l'effort dans l'insuffisance cardiaque chronique, il semble qu'il soit nécessaire d'une part, d'augmenter le débit nutritif au niveau des muscles actifs et d'autre part, de réduire la pression capillaire pulmonaire, ce que réalisent parfaitement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- ***L'augmentation du débit sanguin rénal***.

Dans l'étude multicentrique CMRG réalisée avec le captopril (Captopril Multicenter Research Group), 91 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de stade III à IV (avec une fraction d'éjection moyenne à 19 %), non contrôlés par un traitement digitalodiurétique optimal, ont reçu par tirage au sort du captopril ou un placebo pendant 3 mois. La dose initiale de captopril était de 25 mg 3 fois par jour et pouvait être augmentée jusqu'à 300 mg/j. Seuls 30 % des patients ont reçu moins de

300 mg/j de captopril. Les doses de diurétiques restaient fixes et le suivi a été de 12 semaines.

Il y a eu moins d'échecs de traitement sous captopril que sous placebo : 47 des 49 patients sous captopril ont terminé l'étude, contre seulement 28 des 42 patients recevant un placebo. La tolérance à l'effort était très altérée à l'état basal et a augmenté de façon progressive et régulière de 24 % sous captopril et n'a pas varié sous placebo. L'insuffisance cardiaque s'est aggravée chez 8 patients sous placebo et 4 sont décédés, contre respectivement 1 et 1 dans le groupe sous IEC. Il faut signaler le nombre important de cas de vertiges et d'hypotension dans le groupe captopril dans cette étude (1/3 des patients). Cette étude a été poursuivie en ouvert chez 124 patients et la durée du suivi a atteint 55 mois ; une amélioration de l'état fonctionnel (FE) a été constatée chez 79 % des patients, aucune modification n'est survenue dans 20 % des cas, et il y a eu aggravation dans 1 % des cas. La durée d'effort sur tapis roulant, qui n'a été évaluée que chez 58 patients, a augmenté de 34 %. Les pourcentages de survie à 6, 12 et 24 mois ont été respectivement de 79, 63 et 58 %. [Captopril Multicenter Research Group, 1983].

Dans l'étude CONSENSUS comparant l'énalapril à un placebo chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV) sous traitement digitalodiurétique et vasodilatateur, l'amélioration a été significativement supérieure au placebo en ce qui concerne les symptômes, le nombre d'hospitalisations, les associations thérapeutiques nécessaires (diurétiques en particulier).

Une autre grande étude multicentrique concernant l'énalapril a été publiée en 1987 [Enalapril Congestive Heart Failure Investigators, 1987]. 236 patients en insuffisance cardiaque de stade III et IV ont reçu de l'énalapril ou un placebo en plus de leur traitement digitalodiurétique. Tous présentaient une cardiomégalie et une altération de la tolérance à l'effort. La durée du traitement a été de 12 semaines. Le stade fonctionnel s'est amélioré chez 46 % des patients sous énalapril, contre 10 % seulement sous placebo. L'augmentation de la durée de l'effort a été plus importante sous énalapril, mais la différence intergroupe n'est pas statistiquement significative et la méthodologie des épreuves d'effort est discutable.

3.4.4. Insuffisance cardiaque « diastolique »

Dans les insuffisances cardiaques « diastoliques », l'hypertrophie myocardique est fréquente, liée à une augmentation du volume des myocytes et, de façon au moins aussi importante, du tissu conjonctif. On sait d'ores et déjà qu'elle altère les propriétés diastoliques d'extension du ventricule gauche, participe à l'ischémie sous-endocardique, notamment en augmentant la distance intercapillaire, et favorise les troubles du rythme ventriculaire.

Quand la fonction systolique est normale ou peu altérée, les agents inotropes positifs sont peu utiles. Les diurétiques sont toujours très efficaces pour réduire les signes congestifs mais diminuent obligatoirement les volumes télé-diastolique et systolique. Quand il existe déjà une dilatation biventriculaire, la diminution rapide des pressions de remplissage ventriculaire gauche obtenue avec des vasodilatateurs veineux est liée à une diminution du volume télé-diastolique du ventricule gauche, mais également à une augmentation apparente de la distensibilité ventriculaire faisant intervenir le péricarde (diminution de la taille des cavités droites). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont a priori intéressants dans cette indication car :

- ils améliorent les conditions de charge ventriculaire ;
- à moyen terme, ils peuvent réduire l'hypertrophie ventriculaire (en cas d'HTA ou d'IDM notamment) [PFEFFER et coll., 1985] ; l'angiotensine a en effet expérimentalement une action hypertrophique sur les myocytes ventriculaires, et un traitement par IEC chez l'hypertendu fait régresser l'HVG ; de plus, il semble que les IEC réduisent la prolifération du tissu conjonctif, par diminution de l'angiotensine II elle-même ou de l'aldostérone [BRILLA et coll., 1990].

Si de nombreuses études ont démontré la réalité de la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez l'hypertendu traité par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, il n'existe encore aucune étude rapportant les effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur les insuffisances cardiaques « diastoliques » ou les myocardopathies hypertrophiques.

3.5. Des IEC au long cours

L'espérance de vie est très variable selon la gravité de l'insuffisance cardiaque. Il y a 40 à 50 % de décès la première année dans les formes les plus sévères (stades IV de la NYHA). Dans les insuffisances cardiaques les plus modérées, la mortalité n'est que de 10 % à un an. Le plus souvent, il y a aggravation progressive de l'insuffisance cardiaque, et le décès est dû à un OAP ou à un bas débit cardiaque ; toutefois, il y a également un nombre non négligeable de morts subites (30 % des décès dans les formes sévères) non précédées d'un tableau d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. La mort subite, qui semble plus fréquente en cas de cardiopathie ischémique, est en général attribuée à un trouble du rythme ventriculaire, mais on sait maintenant qu'elle est aussi bien souvent due à une dissociation électromécanique ou une bradycardie.

L'activation du SRAA a souvent été proposée comme l'un des facteurs pronostiques. La natrémie, témoin simple de l'activation du SRAA, est également un bon facteur permettant de prévoir le pronostic à long terme dans l'insuffisance cardiaque congestive : plus la natrémie est basse et plus l'activité rénine plasmatique est élevée, moins favorable est le pronostic [LEE, PACKER, 1986].

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer l'effet bénéfique des IEC sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque :

- la persistance au long cours de l'effet hémodynamique et la réduction de la réponse hémodynamique à la charge sodée, ce qui réduirait la mortalité par œdème pulmonaire ;
- l'augmentation de la kaliémie ;
- la diminution du tonus sympathique tant au repos qu'à l'effort, facteur favorisant les défaillances cardiaques ;
- la diminution de la fréquence des extrasystoles ventriculaires.

3.5.1 IEC et pronostic de l'insuffisance cardiaque

Plusieurs études ont permis de mieux appréhender le pronostic de l'insuffisance cardiaque lors d'un traitement au long cours par des IEC.

L'étude CONSENSUS :

L'étude CONSENSUS [SWEDBERG, KJEKSHUS. 1990] a, la première, démontré chez 253 patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA) malgré un traitement digitalodurétique et éventuellement vasodilatateur, qu'un IEC (énalapril), pouvait en améliorer le pronostic.

Après six mois, elle a montré une réduction de la mortalité avec les IEC (44 % dans le groupe placebo contre 26 % dans le groupe énalapril, soit une réduction de 27 % du risque). Au 6^e mois, le code de randomisation étant levé, tous les patients ont reçu un traitement par énalapril.

A un an, la réduction de la mortalité était de 31 % dans le groupe traité par IEC par rapport au groupe qui n'en recevait pas pendant les 6 premiers mois (36 % versus 52 %). L'amélioration de la survie s'est maintenue au cours de la 2^e année suivant la fin de l'étude.

La réduction de mortalité était surtout marquée dans les 3 premiers mois, les différences se réduisant par la suite (probablement parce que dans le groupe placebo, les décès ont concerné préférentiellement les patients souffrant des insuffisances cardiaques les plus sévères). La diminution de fréquence de la mort subite (décès survenant en moins d'une heure) a été de 2,6 % par rapport au groupe placebo, ce qui n'est pas statistiquement significatif.

Les mêmes constatations de cette tendance à la réduction de la mortalité ont été faites avec le captopril [POULEUR, 1991]. En effet, dans l'étude CMRG, l'analyse de la mortalité a montré une tendance à sa réduction sous captopril (11 versus 2).

Jusqu'en 1991, il n'était pas démontré que les IEC avaient également une action favorable sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque moins sévère que la classe fonctionnelle IV de la NYHA. Les diverses études publiées dans la littérature ont alors fait l'objet de méta-analyses.

La publication des résultats des études SOLVD et V-HeFT II a permis de montrer de façon indiscutable que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque de classes II et III de la NYHA.

L'étude SOLVD :

L'étude SOLVD (Study Of Left Ventricular Dysfunction) a été conçue pour savoir si l'administration d'un IEC, l'énalapril, pouvait réduire la mortalité des patients ayant une altération de la fonction ventriculaire gauche [RIEGGER, 1987]. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo. Les patients avec insuffisance cardiaque et une FE inférieure à 35 % étaient éligibles pour l'étude quel que soit le traitement en cours (à l'exception d'un traitement par un IEC). Les critères d'exclusion étaient l'âge élevé (patients de plus de 80 ans) ou l'insuffisance rénale.

Les patients qui avaient une insuffisance cardiaque symptomatique ont été inclus dans l'étude « Traitement » qui a concerné 2569 patients ; ceux qui ne présentaient pas de symptômes ont été inclus dans l'essai de « Prévention ».

L'âge moyen était de 61 ans, la FE moyenne de 25 %. Il s'agissait en général d'hommes (80 % des cas). 11 % d'entre eux étaient en classe fonctionnelle I de la NYHA, 57 % en classe II, 30 % en classe III et 1 à 2 % en classe IV. Il existait une maladie ischémique dans 72 % des cas, une hypertension artérielle dans 42 % des cas, un diabète dans 25 % des cas. Les myocardiopathies dilatées idiopathiques représentaient 18 % des cas seulement. Le suivi moyen est de 41 mois (21-55 mois) et l'analyse a été faite en intention de traitement. À la fin de l'étude, 510 patients sont décédés dans le groupe placebo et 452 dans le groupe énalapril, ce qui

correspond à une réduction du risque de mortalité globale de 16 % sous IEC ($p = 0,036$). La différence de mortalité est surtout marquée dans les 24 premiers mois; par la suite les deux courbes de survie restent parallèles. La mortalité cardiovasculaire a été réduite de 18 %; cela est essentiellement dû à une réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque progressive (réduction du risque de 22 %). Il y a eu peu de différence dans le nombre des décès considérés comme dus à un trouble du rythme sans aggravation préalable de l'insuffisance cardiaque.

L'effet favorable sur la mortalité et sur la mortalité combinée aux hospitalisations est observé dans tous les sous-groupes ; en particulier, l'effet bénéfique est observé même chez des patients en insuffisance cardiaque de stade I, II ou III quelle que soit l'étiologie, et que les patients aient pris ou non un traitement vasodilatateur.

Cette étude est la deuxième, après l'étude V-HeFT I, montrant une réduction significative de la mortalité des patients en insuffisance cardiaque congestive, classe II ou III, traités par un médicament vasodilatateur. Les auteurs ont calculé qu'en traitant 1000 patients comparables à ceux inclus dans cette étude avec un IEC, 50 morts prématurées auraient été évitées pendant les 3 premières années. L'effet bénéfique du traitement par IEC, qui apparaît dès la 1^{ère} année, se prolonge malgré le parallélisme des courbes. Comme souvent dans le cadre de ces études, l'analyse en intention de traiter sous-estime probablement l'effet bénéfique de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Cette étude retrouve également l'absence d'effet bénéfique du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, sur la mortalité dite subite probablement liée à une arythmie ventriculaire.

L'étude V-HeFT II :

L'étude V-HeFT II a comparé les effets de l'énalapril et de l'association isosorbide dinitrate (ISDN) et hydralazine (H) [COHN et coll., 1991]. Pour être éligibles, les sujets (hommes de 18 à 75 ans) devaient présenter, d'une part, une dysfonction cardiaque attestée par une augmentation du rapport cardiothoracique ou du diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche à l'échographie ou une fraction d'éjection inférieure

à 45 % et, d'autre part, une limitation de la tolérance à l'effort témoignant de l'insuffisance cardiaque attestée par une réduction de la durée d'effort et de la consommation maximale d'oxygène (inférieure à 25 ml/min/kg).

Entre mars 1986 et février 1991, sur 2741 patients éligibles, 804 ont été inclus dans l'étude contrôlée. L'âge moyen était de 60 ans, et la valeur moyenne de la fraction d'éjection était à 29 %. La moitié était en classe fonctionnelle II de la NYHA, et 42 % en classe III.

Le suivi variait de 6 mois à 5,7 ans avec une moyenne à 2,5 ans. Durant cette période, 285 des 804 patients sont décédés. 132 d'entre eux avaient été inclus dans le groupe énalapril (32,8 %) et 153 dans le groupe H + ISDN (38,2 %). Huit patients ont été transplantés au cours de l'étude et exclus de l'analyse à l'époque de la greffe. Deux ans après la randomisation, la mortalité dans le groupe énalapril était significativement réduite par rapport au groupe H + ISDN (18 vs 25 %, $p = 0,016$ en test de Student). Cette tendance a un effet bénéfique sur la mortalité tout au long de l'étude bien que n'atteignant pas la signification statistique à la fin du suivi ($p = 0,08$). La réduction de mortalité dans le groupe énalapril par rapport au groupe H + ISDN a été de 33,6 % après un an, 28,2 % après deux ans, 14 % après trois ans, 10 % après quatre ans et 11 % à la fin du suivi.

La plus faible mortalité dans le groupe énalapril est liée à une plus faible incidence de mort subite avec ou sans aggravation prémonitoire de l'état cardiaque. L'analyse de survie pour la mort subite sans syndrome prémonitoire ($p = 0,015$) et pour la mort subite avec aggravation prémonitoire ($p = 0,032$) montre, dans les deux cas, un effet favorable de l'énalapril alors qu'il n'y a pas eu de différence de mortalité par défaillance cardiaque entre les deux groupes traités.

Cette étude confirme le résultat de l'étude V-HeFT I en montrant que l'association H et ISDN a un effet bénéfique sur le pronostic. Elle dévoile en plus que l'effet bénéfique sur la mortalité d'un traitement vasodilatateur est plus important sous énalapril que sous l'association H + ISDN. Paradoxalement, cette deuxième

association thérapeutique semble être plus bénéfique sur la fraction d'éjection et la consommation maximale d'oxygène, ce qui suggère que l'effet bénéfique sur la mortalité de l'énalapril passe par des mécanismes non exclusivement reliés à l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche.

Comme cité précédemment, la réduction de mortalité sous énalapril par rapport à l'association H + ISDN est essentiellement due à une réduction de la mort subite (il n'y a pas de différence de réduction de la mortalité par décompensation cardiaque progressive). Si les deux thérapeutiques sont donc efficaces pour réduire la mortalité d'origine hémodynamique, les IEC sont plus efficaces pour réduire la mortalité liée à un trouble du rythme (soit par effet anti-arythmique propre des IEC, soit par effet pro-arythmique relatif de l'association H + ISDN).

L'étude V-HeFT II montre donc qu'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion est plus efficace qu'un autre traitement vasodilatateur, surtout en ce qui concerne la réduction de la mortalité subite ; cette thérapeutique est donc efficace sur la réduction de la mortalité, dans les stades II, III et IV de l'insuffisance cardiaque.

3.5.2. Effets secondaires et tolérance

Dans l'ensemble, les IEC sont relativement bien tolérés dans l'insuffisance cardiaque. Leurs principaux effets secondaires sont extra-cardiaques. Ils sont rares, leur fréquence étant comparable à ce que l'on peut observer avec les digitaliques ou les diurétiques. Mais ils apparaissent plus volontiers dans l'insuffisance cardiaque sévère.

L'hypotension artérielle :

C'est l'effet secondaire le plus fréquent des IEC. Il peut être source de malaise et d'insuffisance rénale fonctionnelle. Elle reste en général modérée mais peut devenir importante quand le SRAA est initialement très activé. Dans les insuffisances cardiaques sévères à pression artérielle initialement basse ou avec hyponatrémie, elle est donc particulièrement fréquente et pose souvent un réel problème. Dans l'étude

CONSENSUS, 33 % des patients ont présenté une chute tensionnelle au dessous de 100 mm Hg. Cette chute tensionnelle est d'autant plus retardée et durable que la demi-vie de l'IEC est longue ou qu'il s'agit d'une prodrogue [PACKER, LEE, 1986]. Pour contourner cette difficulté, il faut impérativement commencer le traitement par de faibles doses en surveillant la pression artérielle. Toutefois, seule une hypotension symptomatique contre-indique l'utilisation d'un IEC. Il n'y a en effet aucun chiffre de pression artérielle minimale qui en interdit l'usage.

Chez les patients « à risque » (hypotension initiale, rétention hydrosodée franche, traitement diurétique, hyponatrémie, insuffisance rénale fonctionnelle), il semble préférable de commencer le traitement en milieu hospitalier, en utilisant initialement une molécule à demi-vie courte [PACKER, LEE, KESSLER et coll., 1987]. Quelquefois, chez des patients en insuffisance cardiaque sévère, c'est-à-dire malheureusement chez les patients qui bénéficieraient le plus d'un IEC, la pression artérielle basse est si mal tolérée par le patient qu'elle interdit toute introduction.

L'insuffisance rénale :

L'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale justifie le contrôle régulier de la clairance de la créatinine. Le risque – bien que constamment présent – est augmenté en cas de néphro-angiopathie (a fortiori en cas de sténose de l'artère rénale) ou d'association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [REMME et coll., 1989]. Nous avons déjà cité l'hyponatrémie comme facteur de risque important d'insuffisance rénale fonctionnelle chez les patients en insuffisance cardiaque sévère : la clairance de la créatinine a baissé chez 60 % des patients avec hyponatrémie, contre 28 % quand la natrémie était normale. La durée d'action de l'IEC joue également un rôle : PACKER a constaté que les accidents rénaux étaient plus fréquents avec l'énalapril qu'avec le captopril [PACKER, LEE, 1986], mais ce résultat doit être interprété avec prudence (doses élevées, maintien des diurétiques à doses constantes). Ces constatations ont par ailleurs été en partie confirmées par une autre étude utilisant un IEC à longue durée d'action [GILES, 1990]. La prescription des nouveaux IEC doit être prudente, avec augmentation progressive de la posologie et

sous surveillance étroite. Une déplétion sodée ou un diabète sont parallèlement d'autres facteurs favorisant l'apparition d'une insuffisance rénale et donc imposant une surveillance plus étroite. Par ailleurs, une augmentation de 20 % de la créatininémie est normale à l'instauration d'un IEC.

L'hyperkaliémie :

Elle peut être suffisamment sévère, au point d'entraîner des troubles de la conduction cardiaque, mais elle est en général évitable. Elle se voit généralement chez des patients à la fonction rénale détériorée, sous supplémentation potassique ou encore sous diurétiques épargneurs de potassium. Toutefois, une hypokaliémie est fréquente quand on utilise de fortes doses de diurétiques de l'anse, pouvant justifier l'association à un diurétique épargneur de potassium. En pratique, il est important de noter que cette hyperkaliémie n'est significative, obligeant à l'arrêt du traitement, qu'en cas de dégradation de la fonction rénale [PACKER, LEE, 1987] ou lorsque la kaliémie dépasse 5,5 mmol/l.

La toux :

La toux, dont le mécanisme est encore mal élucidé (rôle des kinines, de la substance P ?), est très gênante et impose l'arrêt du traitement. Sa fréquence est probablement sous-estimée (5 à 15 % des patients traités par IEC se plaignent de toux) [ISRAEL, HALL, 1992]. C'est une toux caractéristique, non productive, qui apparaît dans les premiers mois de traitement. Elle cesse après une à deux semaines d'interruption du traitement puis réapparaît en quelques jours en cas de tentative de réintroduction. Il est nécessaire, en cas de suspicion d'une toux induite par IEC, d'éliminer au préalable toute autre cause potentielle (congestion pulmonaire, etc...). L'IEC ne doit être mis en cause qu'en dernier ressort. En général, si la cause de la toux est bien l'IEC, elle réapparaît même après utilisation d'une autre molécule (effet de classe ?). Mais au vu des effets bénéfiques à long terme, il faut dans la mesure du possible essayer de maintenir le traitement par IEC. Si vraiment cela s'avère impossible, il faudra avoir recours à d'autres classes (anti-angiotensine ou association H + ISDN).

Autres effets secondaires :

La dysgueusie (généralement attribuée au radical SH) et les éruptions cutanées sont rares. Les complications hématologiques (neutropénies) et la protéinurie par glomérulopathie sont devenues exceptionnelles aux doses actuellement prônées (sauf en cas de connectivite). Des troubles digestifs ont également été signalés.

Moins de 1 % des patients traités par IEC souffrent d'œdème de Quinck, mais le bénéfice du traitement par IEC sur l'espérance de vie du patient est largement supérieure au risque d'apparition de l'œdème dans la population générale [ISRAEL, HALL, 1992]. Toutefois, un IEC ne sera pas instauré chez un patient aux antécédents connus.

3.5.3. Associations médicamenteuses

L'association aux diurétiques épargneurs potassiques fait courir un risque d'hyperkaliémie ; en fait, ce risque est surtout réel en cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance rénale, et il n'est pas rare que l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique de l'anse aboutisse à une hypokaliémie, pouvant autoriser, sous stricte surveillance de la fonction rénale, un diurétique distal, en général dans ces cas un anti-aldostérone.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui inhibent la cyclo-oxygénase et diminuent la biosynthèse des prostaglandines, peuvent détériorer la fonction rénale mais aussi atténuer l'effet vasodilatateur périphérique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [NISHIMURA et coll., 1989] : en effet, sous IEC, les prostaglandines jouent un rôle essentiel dans la préservation du débit de filtration glomérulaire par leur action vasodilatatrice. Une étude fait partager ce risque à l'aspirine [MOORMAN et coll., 1989]. Ainsi, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne doivent classiquement pas être associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il sera peut-être intéressant de reconsidérer ce phénomène avec les nouveaux AINS de type « coxib », inhibant spécifiquement la Cox-2.

4. Conclusion

Le rôle physiopathologique essentiel que joue le système rénine angiotensine dans l'insuffisance cardiaque n'est plus à démontrer. Nous connaissons maintenant son implication dans l'installation de la dysfonction ventriculaire, dans les cardiopathies ischémiques ou hypertensives et dans leur aggravation progressive jusqu'à l'insuffisance cardiaque clinique.

Les discordances encore observées entre la variabilité du degré d'activation du SRAA et la quasi-constance d'un effet favorable des IEC nous suggère que beaucoup reste à faire pour comprendre le fonctionnement de ce système dans l'insuffisance cardiaque. Les IEC ont acquis désormais une place de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dont ils constituent maintenant une pierre angulaire.

Dans l'insuffisance cardiaque sévère, leur utilité est indiscutable d'autant plus que leur supériorité vis-à-vis des autres vasodilatateurs est affirmée et que les résultats publiés avec les nouveaux inotropes montrent une surmortalité. Ils améliorent à la fois les symptômes et le pronostic de cette maladie. Leur indication ne se discute donc pas.

Ils sont également efficaces dans les formes plus modérées d'insuffisance cardiaque symptomatique (classes II et III). Dans ces cas, ils n'ont pas fait la preuve de leur supériorité franche par rapport aux digitaliques, aux diurétiques ou aux dérivés nitrés en ce qui concerne l'amélioration des symptômes ou de la tolérance à l'exercice, mais ils ont l'avantage d'avoir fait la preuve de leur efficacité à réduire la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et à prolonger la survie de ces patients [études CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT II].

Dans les suites d'un infarctus du myocarde, nous observons leurs effets bénéfiques sur la fonction ventriculaire s'ils sont administrés précocement après l'infarctus, surtout s'il est étendu. Ils sont dans ce cas souvent associés aux bêta-bloquants qui restent dans cette indication une thérapeutique de choix.

Enfin, en cas d'HTA avec présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche, les IEC seront préférés à d'autres anti-hypertenseurs qui n'ont pas démontré d'effet aussi net sur la réduction de la masse ventriculaire gauche [the SOLVD Study, 1991].

Toutes ces raisons orientent d'autant plus le praticien vers l'utilisation des IEC dans le cas d'une insuffisance cardiaque avérée, mais également comme thérapeutique prophylactique (post-HTA ou post-IDM, par exemple). Mais les IEC restent sous-employés, ou quand il le sont, à des doses inférieures à ce qu'elles devraient être. Nous allons donc, dans la dernière partie de notre travail, exposer des recommandations de pratique clinique concernant l'utilisation des IEC et discuter un certain nombre de cas cliniques en médecine de ville.

3^{ème} partie.

RECOMMANDATIONS DE PRATIQUE CLINIQUE *APPLICATION A DES CAS CLINIQUES*

1.	Présentation	103
1.1.	Pourquoi s'intéresser à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC	104
1.2.	Historique de la démarche	104
1.3.	Application à la médecine de ville	105
2.	Les recommandations de pratique clinique	108
2.1.	Instauration d'un traitement par IEC	108
2.2.	Posologies à mettre en place et à adapter lors du traitement par IEC	115
2.3.	Organisation de la prescription	119
2.4.	Conduite à tenir lors de l'arrêt d'un traitement par IEC	120
2.5.	Conduite à tenir devant les effets indésirables des IEC	122
2.6.	Validation des recommandations de pratique clinique	126
3.	Cas cliniques en médecine de ville	130
3.1.	Présentation	130
3.2.	Quatorze patients sous IEC	130
3.3.	Cinq patients sans IEC	150
3.4.	Discussion	154

1. Présentation

1.1. Pourquoi s'intéresser à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC ?

Comme nous l'avons montré dans les deux précédentes parties, les IEC constituent actuellement une classe thérapeutique incontournable dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, et ce, quel qu'en soit le stade de développement.

Il existe actuellement un certain nombre de recommandations et conférences de consensus traitant de ce sujet. Les modalités de prescriptions des IEC sont donc bien connues.

Par ailleurs, en dehors d'études de doses probantes comme ATLAS [GATTIS, LARSEN, HASSELBLAD et AL., 1998 ; JACKSON (étude ATLAS), 1998], il est possible d'utiliser les IEC aux doses préconisés dans les essais cliniques (donc à de fortes doses). En effet, la supériorité en terme de morbi-mortalité des fortes doses d'IEC par rapport aux doses plus faibles est désormais reconnue (ATLAS).

Or, malgré les différentes recommandations et conférences de consensus, les articles de la littérature spécialisée font toujours état de la sous-prescription des IEC dans le cadre de l'insuffisance cardiaque [CLARKE, GRAY, HAMPTON, 1994 ; PHILBIN, 1998]. L'étude EPICAL corrobore ces faits. En effet, sur 499 patients insuffisants cardiaques sévères, 75 % bénéficiaient d'une prise en charge par IEC et 38 % d'entre eux recevaient des doses inférieures à celles utilisées dans les essais cliniques [ZANNAD F, BRIANCON S, JUILLIERE Y, et al. 1999].

Dans ce contexte, une équipe lorraine constituée de Serge BRIANÇON³, Edith DUFAY⁴, Yves JUILLIERE⁵, Nathalie THILLY⁶ et Faiez ZANNAD⁷ a initié en 1998 une démarche d'amélioration de la qualité visant à optimiser la prise en charge

³ Pr. S. BRIANÇON, Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Cliniques, Hôpital marin, CHU de Nancy.

⁴ E. DUFAY, Pharmacien, Chef de Service, CH de Lunéville.

⁵ Pr. Y. JUILLIERE, Département des Maladies Cardio-Vasculaires, CHU de Nancy.

⁶ Dr. N. THILLY, Pharmacien, Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Cliniques, Hôpital marin, CHU Nancy.

⁷ Dr. F. ZANNAD, Département des Maladies Cardio-Vasculaires, CHU de Nancy

de l'insuffisance cardiaque par les IEC dans les services de cardiologie ayant participé au projet EPICAL.

L'objectif était de déterminer l'écart entre la pratique courante de prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque et celle préconisée par des recommandations de pratique clinique formalisées, puis d'identifier les facteurs associés au non-respect de ces recommandations.

Les étapes de ce travail sont les suivantes :

- formalisation de recommandations ;
- élaboration d'un référentiel ;
- conduite d'une enquête de pratique.

Ceci a donc permis la formalisation de recommandations de pratique clinique à laquelle nous avons modestement participé lors de notre stage hospitalier au CH de Lunéville de novembre 1998 à septembre 1999. Un certain nombre de ces recommandations a pu être validé par un collège d'experts lors du consensus d'Adoménil le 26 mai 1999 et ces recommandations ont été par la suite distribuées sous forme de plaquette aux cardiologues lorrains.

1.2. Historique de la démarche

1994. EPICAL. Les conclusions montrent que 75 % des patients insuffisants cardiaques sévères recevaient un IEC et que 30 % d'entre eux le recevaient, à la sortie de l'hôpital, à des doses inférieures aux doses maximales

1998. EPICAL II EMIC. Développement d'un processus d'optimisation de la prescription des IEC et démonstration de l'efficacité de la mise en place de recommandations au moyen d'un essai contrôlé.

Un questionnaire, concernant la prise en charge courante de l'insuffisance cardiaque, est proposé aux services de cardiologie des hôpitaux participants.

Les réponses à ce questionnaire sont comparées aux données de la littérature existante (conférences de consensus, guidelines, données de l'AMM...). A partir de cette comparaison, des propositions de recommandation de pratique clinique (RPC) sont établies.

1999. Consensus ADOMENIL (Château d'Adoménil, 26 mai 1999). Les RPC précédemment établies sont soumises à un vote d'approbation. Ces recommandations sont proposées à un jury⁸ et à cinq experts⁹. Ainsi, pour chaque proposition de RPC, le jury et les experts décident de l'adoption, du rejet ou de la re-formulation.

1.3. Application en médecine de ville

Le travail réalisé lors des études EPICAL et EPICAL II-EMIC portant essentiellement sur des résultats d'études hospitalières en service spécialisé, il nous a semblé intéressant de voir comment les patients, après leur hospitalisation, sont pris en charge par les médecins généralistes dans le suivi de la prise en charge de leur insuffisance cardiaque.

En effet, après la mise en place hospitalière du traitement, c'est le médecin généraliste qui est souvent sollicité pour l'adaptation et le suivi thérapeutique. Nous avons donc étudié le cas de 20 patients souffrant d'insuffisance cardiaque, suivis en cabinet de ville et comparé cette prise en charge aux recommandations établies lors du consensus Adoménil.

Pages 106 et 107 :

Figures 21a et 21b

Plaquette publiée à l'issue du Consensus Adoménil et remise aux services de cardiologie hospitaliers

⁸ N. BAILLE (Metz), J.L. BOURDON (St Dié), J.F. BRUNTZ (Nancy), P. y (Sarrebourg), A. GRENTZINGER (Nancy), R. KRAFFT (Nancy) F. MOULIN (Nancy), M. PARISOT (Briey), M.A. PREISS (Bar-le-Duc), J.P. PREISS (Nancy), J.Y. THISSE (Thionville), J.L. WEBER (Lunéville).

⁹ M. KESSLER (Nancy), Y. JUILLIERE (Nancy), F. ZANNAD (Nancy), E. DUFAY (Lunéville), N. THILLY (Lunéville).

Que faire en cas d'effets indésirables ?

TOUX :

- > éliminer les autres causes que l'intolérance aux IEC.
- > en cas d'intolérance aux IEC, proposer au patient de maintenir le traitement.

HYPOTENSION ARTÉRIELLE SYMPTOMATIQUE :

- > envisager d'abord la \downarrow posologique des médicaments associés éventuellement en cause.
- > essayer toujours d'atteindre et / ou de maintenir la posologie des IEC la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée.

AUGMENTATION DE LA KALIEMIE ET / OU DE LA CRÉATININÉMIE :

- > correction du trouble, ou,
- > diminution de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause, ou,
- > diminution de la posologie des IEC, ou,
- > arrêt de l'IEC.

Si arrêt ou diminution de la posologie de l'IEC, toujours tenter sa réintroduction ou le retablisement de la dose antérieure après la correction du trouble.

STÉNOSE BILATÉRALE DE L'ARTÈRE RÉNALE :

L'IEC doit immédiatement être arrêté. Sa réintroduction peut être envisagée après correction de la sténose.

CEDÈME DE QUINCKE IMPUTABLE A L'IEC :

L'IEC doit immédiatement être arrêté. Sa réintroduction ne doit jamais être envisagée.

Toujours notifier la (ou les) raison(s) d'arrêt ou de diminution posologique d'un IEC dans le dossier médical et / ou la lettre de sortie.

Recommandations pour la pratique clinique

Formalisées à l'aide de :

- > Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque *Société Canadienne de Cardiologie - 1994*
- > Guidelines for the evaluation and management of heart failure *American College of Cardiology / American Heart Association task force - 1995*
- > Current guidelines for the treatment of congestive heart failure *Kleber F.X., Wenzel R. - 1996*
- > The AHCPR clinical practice guidelines for heart failure revisited *Adams K.F. Jr, Ellis M.L., Williamson K.M., Patterson J.H. - 1997*
- > Guidelines on treatment of heart failure *European Society of Cardiology - 1997*

Par les services de cardiologie de :

- > Centre Hospitalier Jeanne D'Arc (Bar le Duc)
- > Centre Hospitalier Maillot (Briey)
- > Centre Hospitalier de Lunéville
- > Hôpital Sainte Blandine (Metz)
- > Hôpital Bel Air (CHR Metz - Thionville)
- > Hôpital Central, Hôpital de Brabois adulte (CHU de Nancy)
- > Centre Hospitalier Saint Charles (Saint Dié)
- > Centre Hospitalier Saint Nicolas (Sarrebourg)
- > Centre Hospitalier de Vittef

Sous la coordination de :

- > Service d'épidémiologie et évaluation cliniques (CHU Nancy)
- > Département des maladies cardio-vasculaires (CHU Nancy)
- > Service de pharmacie (CH de Lunéville)

Pour toute information complémentaire, s'adresser à :
Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, Hôpital Marin - CHU Nancy,
CO n° 34, 54035 NANCY Cedex - Tél. : 03 83 85 21 63 - E-mail : etel@chu-nancy.fr
Etude EPICAL-EMIC : • PHRC 1999, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité
• Institut Électricité Santé

Insuffisance cardiaque systolique (FEVG \leq 45%)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion



Recommandations pour la pratique clinique finalisées le 26 mai 1999 (Conseil Adoméd)
Jury : N. Baille (Metz), J.L. Bourdon (St Dié), J.F. Bruntz (Nancy), P. Coulon (Sarrebourg),
A. Grentzinger (Nancy), R. Kraft (Nancy), F. Moulin (Nancy), M. Parsot (Briey), M.A. Press
(Bar le Duc), J.P. Press (Nancy), J.Y. Thisse (Thionville), J.L. Weber (Lunéville)
Experts : M. Kessler (Nancy), Y. Juillière (Nancy), F. Zannad (Nancy)
Méthodologistes : S. Briançon (Nancy), E. Dulay (Lunéville), N. Thilly (Nancy)
Assistance technique : G. Trognon (Lunéville)

REPRISE DE TOUTS DROITS NANCY

Quand prescrire un IEC ?

Chez tout patient porteur d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique (FEVG \leq 45%)* :

- > \forall classe NYHA
- > \forall étiologie

En dehors des contre-indications absolues, il n'y a pas d'impossibilité à prescrire un IEC

Même en cas de :

- insuffisance rénale chronique stable (créatinémie \leq 30 mg/l ou 266 μ mol/l)
- hypotension artérielle asymptomatique
- hyponatrémie
- âge élevé du patient
- toux pré-existante

Sauf en cas de :

- kaliémie $>$ 5.5 mmol/l
- antécédent d'hypersensibilité de nature allergique / toxique aux IEC
- antécédent d'œdème de Quincke lié à la prise d'un IEC
- sténose bilatérale de l'artère rénale

2 situations particulières :

- créatinémie $>$ 30 mg/l : instauration d'IEC laissée à votre initiative, fonction du contexte
- Na $<$ 130 mmol/l : identifier la cause, la corriger et réévaluer l'instauration d'un IEC

Avec un IEC, éviter l'association de :

- > spironolactone à forte dose ($>$ 50 mg/j)
- > triamterène
- > amiloride
- > antagoniste de l'angiotensine II
- > AINS

* Chez l'insuffisant cardiaque avec FEVG $>$ 45 %, la décision de prescrire un IEC est laissée à votre initiative

Dans l'insuffisance cardiaque systolique, aucune classe thérapeutique n'a actuellement démontré le même bénéfice que les IEC et dans les mêmes conditions.

Quel IEC prescrire ? A quelle posologie ?

N'importe quel IEC ayant l'indication officielle « insuffisance cardiaque congestive » peut être prescrit. Letrandolapril et le ramipril ont une indication officielle limitée à l'insuffisance cardiaque dans le post-infarctus.

Deux posologies sont importantes :

- la posologie maximale d'initiation
- la posologie à atteindre, qui peut être :
 - > la posologie cible
 - > à défaut, la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée et qui doit être indiquée dans la lettre de sortie.

SPECIALITES	INITIATION	ADAPTATION	CIBLE
Captopril (LOPRIL [®] , CAPTOLANE [®])	18.75 mg	Durée et modalités laissée	150 mg
Cilazapril (JUSTOL [®])	0.5 mg	à votre initiative.	5 mg
Enalapril (RENITEC [®])	2.5 mg	Durant la phase d'adaptation posologique,	20 mg
Fosinopril (FOZITEC [®])	5 mg	fonction rénale et ionogramme	40 mg
Lisinopril (PRINIVIL [®] , ZESTRIL [®])	5 mg	à contrôler :	20 mg
Péridopril (COVERSYL [®])	2 mg	- 3 à 5 jours après l'initiation du traitement,	4 mg
Quinapril (ACUITEL [®] , KUREC [®])	5 mg	- 3 à 5 jours après chaque \nearrow posologique, ou,	40 mg
Ramipril (TRIAEC [®])	5 mg	- en cas de déstabilisation de ces paramètres,	10 mg
Trandolapril (GOTEN [®] , ODRIC [®])	0.5 mg	tous les 3 à 5 jours jusqu'à leur stabilisation.	4 mg

Concernant la posologie cible :

Pas de critère pour juger de l'efficacité d'un IEC au niveau individuel \Rightarrow doses à augmenter tant que l'IEC est cliniquement et biologiquement toléré jusqu'à atteindre la posologie cible.

Pas de situation exigeant de limiter a priori la posologie cible d'IEC.

Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie $<$ à la posologie cible mais bien tolérée, doses à \nearrow pendant le séjour.

Si vous n'avez pas atteint la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée à la sortie d'hospitalisation, mentionnez dans la lettre de sortie :

- > la posologie à atteindre,
- > les modalités de progression posologique,
- > les surveillances clinique et biologique à réaliser.



En cas d'instauration d'un IEC chez un patient dont la créatinémie est $>$ 30 mg/l, il est conseillé de limiter la posologie cible d'IEC.

2. Les recommandations de pratique clinique

Pour chaque recommandation de pratique clinique, sont présentées :

- la question posée dans le questionnaire ;
- les réponses données par les cardiologues et leur fréquence (%) ;
- les données de la littérature (guidelines, AMM, consensus) ;
- la RPC proposée et soumise au vote.

Dans les chapitres 2.1 à 2.5 sont exposées l'ensemble des recommandations proposées au vote lors du consensus Adoménil.

Les recommandations adoptées, éventuellement reformulées puis publiées sont présentées au chapitre 2.6.

2.1. Lors de l'instauration d'un traitement par les IEC.

2.1.1. Sauf contre-indication, doit-on instaurer un traitement par IEC quelle que soit la classe NYHA de l'insuffisance cardiaque ?

- 86 % : *Sauf contre-indication, un traitement par IEC doit être instauré dans les classes II, III et IV de l'insuffisance cardiaque :*
- 9,5 % : *Jamais d'IEC dans la classe I NYHA*
- 38 % : *Toujours instaurer un IEC dans la classe I NYHA*
- 52,5 % : *Parfois un IEC dans la classe I NYHA dont 55 % précisent si la FE est diminuée (40-45 %)*

Données de la littérature (guidelines) :

Lorsque la FE est diminuée :

- Les IEC permettent de réduire la mortalité des IC de classe II, III et IV ;
- Les IEC empêchent l'IC de classe I de devenir manifeste.

RPC proposée :

Sauf contre-indication, un traitement par IEC doit être instauré dès qu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche systolique (FE < 45 %), quelle que soit la classe NYHA de l'insuffisance cardiaque.

Aucune recommandation n'est proposée à propos du traitement par IEC dans l'IC à fonction systolique conservée.

2.1.2. Sauf contre-indication, doit-on instaurer un traitement par IEC quelle que soit l'étiologie (ischémique ou non) de l'insuffisance cardiaque ?

Sauf contre-indication, un traitement par IEC doit être instauré dans toute insuffisance cardiaque, quelle que soit l'étiologie (83 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Un IEC doit être prescrit chez tout insuffisant cardiaque, quels que soient le stade et l'étiologie de la maladie.

RPC proposée :

Sauf contre-indication, un traitement par IEC doit être instauré dans toute insuffisance cardiaque, quelle que soit l'étiologie.

2.1.3. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC en cas de dysfonctionnement rénal associé ?

Dans le cadre de l'IC, on ne doit pas instaurer d'IEC en cas de dysfonctionnement rénal associé (71 %). Les seuils de créatininémie indiqués varient (de 17 à 30 mg/l).

Données de la littérature (guidelines) :

La présence d'une insuffisance rénale (créatininémie \leq 30 mg/l) ne contre-indique pas le traitement par IEC.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'IC, la présence d'une insuffisance rénale chronique, stable (créatininémie ≤ 30 mg/l soit $265 \mu\text{mol/l}$), ne contre-indique pas l'instauration d'un traitement par IEC.

2.1.4. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC en cas d'hypotension artérielle associée ?

Dans le cadre de l'IC, on ne doit pas instaurer d'IEC en cas d'hypotension artérielle associée (81 %). Les seuils de PA systolique indiqués sont variables (de 70 à 100 mm Hg), ou selon la tolérance clinique de l'hypotension, sans citer de seuil.

Données de la littérature (guidelines) :

La présence d'une PA relativement basse (uniquement si PA systolique < 90 mm Hg) ou une hypotension asymptomatique (PA de 70 à 90 mm Hg) ne contre-indiquent pas le traitement par IEC.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, l'hypotension artérielle ne contre-indique pas l'instauration d'un traitement par IEC, tant qu'elle est asymptomatique.

2.1.5. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC en cas d'hyperkaliémie associée ?

Dans le cadre de l'IC, on ne doit pas instaurer d'IEC en cas d'hyperkaliémie associée (85 %). Les seuils de kaliémie indiqués sont variables (de 5 à 5,7 mEq/l).

Données de la littérature (guidelines) :

La présence d'une légère hyperkaliémie ne contre-indique pas l'emploi des IEC. En revanche, ces derniers sont proscrits lorsque la kaliémie excède $5,5$ mmol/l.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC ne doit pas être instauré lorsque la kaliémie excède le seuil de 5,5 mmol/l (mEq/l).

2.1.6. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC même en cas d'hyponatrémie associée ?

Dans le cadre de l'IC, on doit instaurer un traitement par IEC même en cas d'hyponatrémie associée (62 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Les guidelines ne contre-indiquent pas l'instauration d'un traitement par IEC à partir d'un certain seuil de natrémie. Par contre, si la natrémie est < 130 mmol/l, un avis spécialisé est requis pour l'instauration d'un IEC.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC doit être instauré, quelle que soit la natrémie.

2.1.7. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC même en cas d'âge élevé (au dessus de 75 ans) ?

Dans le cadre de l'IC, on doit instaurer IEC même en cas d'âge élevé (100 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Chez l'individu âgé (> 75 ans), l'approche thérapeutique de la dysfonction systolique est la même que chez l'insuffisant cardiaque plus jeune pour le choix des traitements.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC doit être instauré quel que soit l'âge du patient.

2.1.8. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC même en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'un des représentants de la classe ?

- 24 % : *Non, pas d'IEC si antécédent d'hypersensibilité ;*
- 52 % : *Oui, instauration d'un IEC même si antécédent d'hypersensibilité ;*
- 24 % : *Instauration parfois possible d'un IEC, selon le type d'antécédent.*

AMM :

L'hypersensibilité au produit fait partie des contre-indications absolues aux IEC.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, les antécédents confirmés d'hypersensibilité de nature allergique ou toxique aux IEC contre-indiquent l'instauration d'un traitement par IEC.

2.1.9. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC même en cas d'antécédent d'œdème de Quincke à l'un des représentants de la classe ?

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC ne doit pas être instauré en cas d'antécédent d'œdème de Quincke (90 %).

AMM :

L'œdème de Quincke fait partie des contre-indications absolues aux IEC.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, les antécédents d'œdème de Quincke lié à la prise d'un IEC contre-indiquent la ré-instauration d'un traitement par IEC.

2.1.10. Dans le cadre de l'IC, doit-on instaurer un traitement par IEC en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale associée ?

Dans le cadre de l'IC, un traitement par IEC ne doit pas être instauré en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale associée (76 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Les contre-indications absolues à l'administration d'IEC sont la sténose bilatérale des artères rénales et les antécédents d'œdèmes de Quincke.

AMM :

La sténose bilatérale de l'artère rénale est une contre-indication relative aux IEC.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC ne doit pas être instauré en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale.

2.1.11. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC en cas de rythme cardiaque non sinusal associé ?

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC doit être instauré même en cas de rythme cardiaque non sinusal associé (100 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Les guidelines n'évoquent pas la situation clinique.

RPC proposée :

En cas d'IC, un IEC est instauré quelle que soit la nature du rythme cardiaque.

2.1.12. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on instaurer un traitement par IEC en cas de toux associée ? (attention : présence de toux avant l'instauration de l'IEC).

- 14 % : *Oui, un IEC doit être instauré même en cas de toux ;*
- 43 % : *Non, un IEC ne doit pas être instauré en cas de toux ;*
- 43 % : *Parfois, un IEC peut être instauré en cas de toux associée, selon la gêne du patient, le rapport bénéfice/risque ou l'étiologie de la toux.*

Données de la littérature (guidelines) :

Les guidelines n'évoquent que la toux secondaire à un traitement IEC...

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC doit être instauré même en cas de toux pré-existante.

2.1.13. Dans le cadre de l'IC, doit-on prescrire uniquement les IEC qui ont l'indication d'AMM « insuffisance cardiaque congestive » officielle ?

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, on doit prescrire uniquement des IEC qui ont l'indication d'AMM officielle (62 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Les IEC semblent en grande partie interchangeables, chacun présentant ses propres avantages et inconvénients potentiels, en contradiction avec les données d'AMM.

RPC proposée :

Malgré l'existence d'un effet de classe, il convient de prescrire dans l'IC uniquement les IEC ayant l'indication officielle « insuffisance cardiaque congestive ».

2.1.14. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, doit-on choisir l'IEC qu'il faut prescrire en fonction de l'étiologie ischémique ou non ?

Le choix de l'IEC dans l'IC n'est pas fonction de son étiologie ischémique ou non (76 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Les guidelines n'évoquent pas la question. Sont disponibles uniquement les données de l'AMM.

RPC proposée :

Bien que l'existence d'un effet de classe soit vraisemblable, dans les insuffisances cardiaques non ischémiques, il ne convient pas de prescrire les IEC dont l'indication officielle est limitée au post-infarctus avec insuffisance cardiaque (trandolapril et ramipril).

2.2. Posologies à mettre en place et à adapter lors du traitement

2.2.1. Pour les IEC suivants, quelles doivent-êtré les *posologies maximales d'initiation* dans le traitement de l'IC (1^{er} jour de traitement) ?

	<i>Réponses DELPHI (mg)</i>	AMM (mg)
Captopril (LOPRIL [®] , CAPTOLANE [®])	6,25 ; 12,5 ; 25 ; 75 ; 150	18,75
Cilazapril (JUSTOR [®])		0,5
Enalapril (RENITEC [®])	2,5 ; 5 ; 10 ; 20	2,5
Fosinopril (FOZITEC [®])	5 ; 10 ; 20	5
Lisinopril (ZESTRIL [®] , PRINZIDE [®])	2,5 ; 5 ; 10 ; 20	5
Périndopril (COVERSYL [®])	1 ; 2 ; 4	2
Quinalapril (ACUITEL [®] , KOREC [®])	5 ; 10 ; 20	5
Ramipril (TRIA TEC [®])	1,25 ; 2,5 ; 5 ; 10	5
Trandolapril (GOPTEN [®] , ODRIK [®])	0,5 ; 1 ; 2	0,5

RPC proposée :

	Posologie maximale d'initiation
Captopril (LOPRIL [®] , CAPTOLANE [®])	18,75 mg (3 x 6,25 mg)
Cilazapril (JUSTOR [®])	0,5 mg
Enalapril (RENITEC [®])	2,5 mg
Fosinopril (FOZITEC [®])	5 mg
Lisinopril (ZESTRIL [®] , PRINZIDE [®])	5 mg
Périndopril (COVERSYL [®])	2 mg
Quinalapril (ACUITEL [®] , KOREC [®])	5 mg
Ramipril (TRIA TEC [®])	5 mg
Trandolapril (GOPTEN [®] , ODRIK [®])	0,5 mg

2.2.2. Doit-on effectuer un suivi biologique particulier pendant la phase de progression posologique de l'IEC ? Lequel ? A quel rythme ?

Effectuer un suivi biologique pendant la progression posologique (100 %) avec créatininémie (86 %) et kaliémie (81 %). Le rythme en est variable : 1 fois par semaine (29 %), 2 fois par semaine (19 %), à chaque changement de dose (24 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Contrôler fonction rénale et ionogramme avant le traitement, à j-3 et j-5, à 3 mois, puis tous les 6 mois. Si déstabilisation durant l'adaptation posologique, contrôler fonction rénale et ionogramme tous les 3 à 5 jours jusqu'à stabilisation. L'AMM précise que les dosages sanguins de la créatinine et du potassium doivent être faits à chaque augmentation de posologie, puis tous les 3 à 6 mois.

RPC proposée :

Durant la phase d'adaptation posologique, la fonction rénale et l'ionogramme doivent être contrôlés 3 à 5 jours après l'initiation du traitement ; 3 à 5 jours après chaque augmentation posologique, ou, en cas de déstabilisation de ces paramètres, tous les 3 à 5 jours jusqu'à leur stabilisation.

2.2.3. Quels doivent être les critères permettant de juger que la posologie efficace d'IEC est atteinte ?

Ont été citées les posologies :

- maximale tolérée (24 %) ;
- maximale cliniquement tolérée (29 %) ;
- maximale biologiquement tolérée (19 %) ;
- maximale selon l'AMM (5 %).

Egalement citées : la posologie entraînant une amélioration des signes échographiques (19 %), la diminution des pressions capillaires (5 %), la diminution du nombre de décompensations (5 %).

RPC proposée :

Il n'existe pas de critère permettant de juger de l'efficacité d'un IEC au niveau individuel.

Les doses doivent être augmentées tant que l'IEC est cliniquement et biologiquement toléré jusqu'à atteindre la valeur supérieure de la fourchette posologique préconisée par la recommandation suivante (2.2.4).

2.2.4. Pour les IEC suivants, quelles doivent-être les posologies à atteindre dans le traitement de l'IC ?

	DELPHI	AMM
Captopril (LOPRIL [®] , CAPTOLANE [®])	150 mg	150 mg (G)
Cilazapril (JUSTOR [®])	5 mg	5 mg
Enalapril (RENITEC [®])	20 ; 30 ; 40 mg	20 mg
Fosinopril (FOZITEC [®])	10 ; 20 ; 30 mg	40 mg
Lisinopril (ZESTRIL [®] , PRINZIDE [®])	20 ; 30 ; 35 ; 40 mg	20 mg
Périndopril (COVERSYL [®])	4 ; 8 mg	4 mg
Quinapril (ACUITEL [®] , KOREC [®])	10 ; 20 ; 30 ; 40 mg	40 mg
Ramipril (TRIA TEC [®])	5 ; 10 ; 15 mg	10 mg
Trandolapril (GOPTEN [®] , ODRIK [®])	2 ; 4 mg	4 mg

RPC proposée :

Posologie à atteindre dans l'insuffisance cardiaque

Captopril (LOPRIL [®] , CAPTOLANE [®])	150 mg
Cilazapril (JUSTOR [®])	5 mg
Enalapril (RENITEC [®])	20 mg
Fosinopril (FOZITEC [®])	40 mg
Lisinopril (ZESTRIL [®] , PRINZIDE [®])	20 mg
Périndopril (COVERSYL [®])	4 mg
Quinapril (ACUITEL [®] , KOREC [®])	40 mg
Ramipril (TRIA TEC [®])	10 mg
Trandolapril (GOPTEN [®] , ODRIK [®])	4 mg

2.2.5. Doit-on adapter la posologie d'entretien des IEC dans certaines situations cliniques ? lesquelles ?

La posologie d'entretien des IEC doit être adaptée dans les situations suivantes : insuffisance rénale (100 %), âge élevé (29 %), TA basse (19 %), association à la spironolactone (19 %), hypokaliémie (10 %) et diabète (10 %).

Données de la littérature (guidelines) :

Les guidelines n'évoquent pas d'adaptation posologique dans certaines situations mais uniquement une adaptation de la posologie initiale en cas d'insuffisance rénale.

En cas d'hypotension symptomatique, la posologie des diurétiques et/ou autres vasodilatateurs associés pourra être réduite pour permettre d'atteindre la dose d'équilibre des IEC.

RPC proposée :

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, il n'y a pas de situation qui exige de réduire la posologie à atteindre en dehors de l'insuffisance rénale.

2.3. Organisation de la prescription

2.3.1. En cas d'instauration d'un IEC pour insuffisance cardiaque pendant l'hospitalisation, doit-on avoir atteint la posologie maximale cliniquement et biologiquement tolérée à la sortie du service ?

En cas d'instauration d'un IEC pour IC pendant l'hospitalisation, il n'est pas nécessaire d'avoir atteint la posologie maximale à la sortie du service (67 %).

RPC proposée :

En cas d'instauration d'un IEC pour l'insuffisance cardiaque pendant l'hospitalisation, il n'est pas toujours possible d'atteindre la posologie maximale cliniquement et biologiquement tolérée à la sortie du service. Dans ce cas, la posologie à atteindre doit être mentionnée dans la lettre de sortie (*cf.* question 2.3.3).

2.3.2. Doit-on revoir les patients en consultation après la sortie du service afin d'atteindre la posologie maximale ?

Les patients doivent être revus en consultation après la sortie du service afin d'atteindre la posologie maximale (67 %).

RPC proposée :

Absence de consensus. Pas de recommandation particulière.

2.3.3. La lettre de sortie doit-elle mentionner la posologie à atteindre ? Les modalités de progression posologique ? La surveillance clinique et biologique à réaliser ?

La lettre de sortie doit mentionner :

- la posologie à atteindre (95 %) ;*
- les modalités de progression posologique (95 %) ;*
- la surveillance clinique et biologique à réaliser (100 %).*

RPC proposée :

la lettre de sortie doit mentionner :

- la posologie à atteindre ;
- les modalités de progression posologique ;
- la surveillance clinique et biologique à réaliser.

2.3.4. Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie non maximale (selon les recommandations) mais bien tolérée, faut-il augmenter les doses pendant le séjour ?

Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie non maximale (selon les recommandations) mais bien tolérée, il faut augmenter les doses pendant le séjour (86 %).

RPC proposée :

Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie non maximale (selon les recommandations) mais bien tolérée, il faut augmenter les doses pendant le séjour.

2.4. Conduite à tenir lors de l'arrêt d'un traitement par IEC.

2.4.1. Dans le cadre de l'IC, doit-on arrêter un traitement par IEC :

1. En cas de dégradation de la fonction rénale ?
2. En cas de baisse de la pression artérielle ?
3. En cas d'augmentation de la kaliémie ?
4. En cas d'œdème de Quincke ?
5. En cas de diagnostic de sténose bilatérale de l'artère rénale ?
6. En cas d'apparition d'une toux ?

2.4.2. Réponses et guidelines

1. Dans le cadre de l'IC, on doit arrêter un IEC en cas de dégradation de la fonction rénale (95%). Les seuils de créatininémie indiqués sont variables (de 17 à 30 mg/l). Les valeurs d'augmentation de la créatininémie sont variables (de 5 à 20 mg/l).
2. Dans le cadre de l'IC, on doit arrêter un IEC en cas de baisse de la pression artérielle (100 %). Les seuils de PA systolique indiqués sont variables (de 75 à 100 mm Hg) ou selon la tolérance clinique de l'hypotension (sans citer de seuil). La diminution de la PA systolique proposée est de 30 à 40 mm Hg. Les guidelines n'évoquent jamais un arrêt des IEC mais plutôt une baisse de la posologie. En cas d'hypotension symptomatique, la posologie des diurétiques et/ou autres vasodilatateurs associés pourra être réduite afin d'atteindre la dose d'équilibre des IEC. La dose retenue ne doit pas abaisser la PA systolique en orthostatisme à moins de 90 mm Hg.
3. Dans le cadre de l'IC, on doit arrêter un IEC en cas d'augmentation de la kaliémie (76 %). Les seuil de kaliémie indiqués sont variables (de 5 à 6 mEq/l). Les guidelines n'évoquent pas l'arrêt des IEC en cas d'hyperkaliémie. En revanche, les IEC sont proscrits lorsque la kaliémie excède 5,5 mmol/l.
4. Dans le cadre de l'IC, un traitement par IEC doit être arrêté en cas d'œdème de Quincke (95 %). D'après les données de l'AMM, l'œdème de Quincke constitue une contre-indication absolue aux IEC.
5. Dans le cadre de l'IC, un traitement par IEC doit être arrêté en cas de diagnostic de sténose bilatérale de l'artère rénale (62 %). Les guidelines indiquent comme contre-indications absolues à l'administration d'IEC la sténose bilatérale des artères rénales et les antécédents d'œdème de Quincke. D'après l'AMM, la sténose bilatérale de l'artère rénale est une contre-indication relative aux IEC.

6. Dans le cadre de l'IC, on doit parfois arrêter un IEC en cas d'apparition d'une toux (71 %) en fonction de l'imputabilité, de l'importance de la toux et de la gêne occasionnée. D'après les guidelines, la notion de toux secondaire à la prise d'IEC constitue une contre-indication relative. Dans le cas où la prescription d'un IEC s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée même en cas de toux iatrogène. L'apparition d'une toux sèche peut constituer un fréquent effet indésirable, imposant l'arrêt du traitement chez environ 15 à 20 % des patients.

2.4.3. Recommandation proposée

L'arrêt du traitement par IEC ne peut être envisagé qu'en cas d'apparition d'un effet indésirable grave ET imputable au traitement par IEC et doit être toujours justifié. En cas d'arrêt d'un IEC, sa réintroduction doit toujours être tentée, sauf en cas de contre-indication absolue (œdème de Quincke - sténose bilatérale de l'artère rénale).

2.5. Conduite à tenir devant les effets indésirables des IEC

2.5.1. Lors de la survenue d'une baisse de TA chez un insuffisant cardiaque, quelle est la classe thérapeutique dont on doit réduire la posologie en premier lieu, si nécessité (IEC, diurétiques, autres) ?

En cas de baisse de TA chez un insuffisant cardiaque, la classe thérapeutique dont la posologie doit être réduite :

→ est celle des vasodilatateurs (19 %), dérivés nitrés (19 %), anti-HTA (24 %) ;

→ est celle des diurétiques, selon les signes congestifs (81 %) ;

→ est celle des IEC, selon les signes congestifs (71 %).

Données de la littérature (guidelines) :

L'hypotension artérielle systémique induite par une association diurétiques - IEC doit conduire dans un premier temps à diminuer la dose des diurétiques. En cas d'hypotension symptomatique, la posologie des diurétiques et/ou autres vasodilatateurs associés pourra être réduite afin d'atteindre la dose d'équilibre des IEC (AMM).

RPC proposée :

Pendant un traitement par IEC, en cas de survenue d'hypotension artérielle symptomatique, on doit envisager d'abord la réduction de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause, afin d'atteindre et/ou de maintenir la posologie des IEC la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée.

2.5.2. Lors d'une augmentation de la créatininémie chez un insuffisant cardiaque, quelle est la classe thérapeutique dont on doit réduire la posologie en premier lieu, si nécessité (IEC, diurétiques, autres) ?

En cas d'augmentation de la créatininémie chez un IC, la classe thérapeutique dont la posologie doit être réduite :

→ *est celle des IEC (33 %) ;*

→ *est celle des IEC selon la créatininémie, l'hydratation, les signes de congestion, la posologie des diurétiques associés (67 %) ;*

→ *est celle des diurétiques (43 %) ;*

→ *est celle des diurétiques selon l'hydratation et les signes de congestion (57 %).*

Données de la littérature (guidelines) :

Elles évoquent uniquement une adaptation de la posologie initiale en cas d'insuffisance rénale. Une élévation de la créatininémie, après instauration des IEC ne doit pas faire interrompre le traitement. Une aggravation de la fonction rénale doit conduire en premier lieu à diminuer la dose de diurétiques.

RPC proposée :

Pendant un traitement par IEC, en cas d'augmentation de la créatininémie, et après en avoir recherché la cause, on doit envisager d'abord la réduction de la posologie des diurétiques ou d'autres médicaments associés en cause afin d'atteindre et/ou de maintenir la posologie des IEC la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée. A défaut, on doit considérer l'interruption transitoire des IEC.

2.5.3. Lors de la survenue d'une toux chez un insuffisant cardiaque, quelle modification thérapeutique doit-on effectuer, en cas de nécessité ? Augmenter la posologie des diurétiques, diminuer la posologie des IEC, arrêter les IEC, autres...

En cas de survenue d'une toux chez un IC, il faut :

→ *diminuer la posologie des IEC : non (52 %), parfois si trop gênante ou rapport à IEC (48 %) ;*

→ *augmenter la posologie des diurétiques : non (43 %), parfois en cas de décompensation cardiaque (38 %) ;*

→ *arrêter les IEC : parfois si trop gênante, si toux isolée, si absence de décompensation cardiaque ou autre pathologie broncho-pulmonaire, si baisse non efficace (71 %).*

Données de la littérature (guidelines) :

En cas de toux, il faut rechercher en priorité une congestion pulmonaire, soulagée par une augmentation des doses de diurétique. La notion de toux secondaire à la prise d'IEC constitue une contre-indication relative. Les données de l'AMM précisent qu'en cas de toux, dans les cas où la prescription d'un IEC s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

RPC proposée :

Pendant un traitement par IEC, lors de la survenue d'une toux et après avoir éliminé d'autres causes que l'intolérance aux IEC, on doit proposer au patient de maintenir le traitement par IEC.

2.5.4. En cas d'impossibilité d'utiliser un IEC chez un insuffisant cardiaque, quelle classe thérapeutique doit-on prescrire à la place ? Dérivés nitrés, antagonistes de l'angiotensine II, autres vasodilatateurs (à préciser).

En cas d'impossibilité d'utiliser un IEC chez un insuffisant cardiaque, il faut prescrire un antagoniste de l'angiotensine II (67 %) ; un dérivé nitré (38 %)

Données de la littérature (guidelines) :

Les nitrates, administrés seuls ou de préférence en association avec l'hydralazine, sont recommandés pour améliorer les symptômes et la tolérance à l'effort chez les patients qui ne peuvent tolérer les IEC.

RPC proposée :

En dehors des contre-indications absolues, il n'y a pas d'impossibilité à prescrire un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Actuellement, aucune autre classe thérapeutique n'a démontré le même bénéfice que les IEC et dans les mêmes conditions.

2.5.5. L'association d'un IEC à une autre classe thérapeutique est-elle à proscrire ?

L'association d'un IEC à une autre classe thérapeutique n'est jamais à proscrire (81 %).

Données de la littérature (guidelines) :

L'association d'un IEC est à proscrire avec le triamterène, la spironolactone à forte dose, les antagonistes de l'angiotensine II et les AINS.

RPC proposée :

L'association de la spironolactone à forte dose (plus de 50 mg/jour), du triamterène, de l'amiloride, d'un antagoniste de l'angiotensine II ou d'un AINS est à proscrire avec un IEC.

2.6. Validation des recommandations de pratique clinique

Ont été adoptées lors du Consensus Adoménil et ensuite publiées les recommandations de pratique clinique suivantes :

2.6.1. Quand prescrire un IEC ?

Chez tout patient porteur d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique avec FEVG $\leq 45\%$ ¹⁰, quelle que soit la classe NYHA de l'insuffisance cardiaque et quelle qu'en soit l'étiologie, en dehors des contre-indications absolues, il n'y a pas d'impossibilité à prescrire un IEC :

• *Même en cas :*

- d'insuffisance rénale chronique stable (créat. ≤ 30 mg/l ou $266 \mu\text{mol/l}$) ;
- d'hypotension artérielle asymptomatique ;
- d'hyponatrémie ;
- d'âge élevé du patient ;
- de toux pré-existante.

• *Sauf en cas :*

- d'hyperkaliémie supérieure à $5,5$ mmol/l ;
- d'antécédent d'hypersensibilité de nature allergique ou toxique aux IEC ;
- d'antécédent d'œdème de Quincke lié à la prise d'un IEC ;
- de sténose bilatérale de l'artère rénale.

• *Deux situations particulières peuvent toutefois se présenter :*

- créatininémie > 30 mg/l : instauration laissée à l'initiative du médecin ;
- natrémie < 130 mmol/l : identifier et corriger la cause avant l'instauration.

☞ *Dans l'insuffisance cardiaque systolique, aucune classe thérapeutique n'a démontré le même bénéfice thérapeutique que les IEC dans les mêmes conditions.*

¹⁰ Chez l'insuffisant cardiaque dont la FEVG est supérieure à 45% , la décision de prescrire ou non un IEC est laissée à l'initiative du médecin.

2.6.2. Quel IEC prescrire et à quelle posologie

N'importe quel IEC ayant l'indication officielle « insuffisance cardiaque congestive » peut être prescrit. Le trandolapril et le ramipril ont une indication officielle limitée à l'insuffisance cardiaque dans le post-infarctus.

• Deux posologies sont importantes :

- la posologie maximale d'initiation ;

- la posologie à atteindre (devant être mentionnée dans la lettre de sortie), qui peut-être la posologie cible ; ou à défaut, la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée.

• Tableau récapitulatif en fonction des principaux IEC disponibles :

Spécialité	Dose initiale	Adaptation	Dose cible
Captopril LOPRIL [®] , CAPTOLANE [®]	18,75 mg	Durée et modalités laissées à l'initiative du médecin.	150 mg
Cilazapril JUSTOR [®]	0,5 mg		5 mg
Enalapril RENITEC [®]	2,5 mg	Durant la phase d'adaptation posologique, la fonction rénale et l'ionogramme sont à contrôler : • 3 à 5 jours après l'initiation du traitement ; • 3 à 5 jours après chaque augmentation de posologie ; • en cas de déstabilisation de ces paramètres, tous les 3 à 5 jours jusqu'à leur stabilisation	20 mg
Fosinopril FOZITEC [®]	5 mg		40 mg
Lisinopril PRINZIDE [®] , ZESTRIL [®]	5 mg		20 mg
Périndopril COVERSIL [®]	2 mg		4 mg
Quinapril ACUITEL [®] , KOREC [®]	5 mg		40 mg
Ramipril TRIA TEC [®]	5 mg		10 mg
Trandolapril GOPTEN [®] , ODRIK [®]	0,5 mg		4 mg

2.6.3. Concernant la posologie cible

Il n'y a pas de critère pour juger de l'efficacité d'un IEC au niveau individuel. Les doses sont à augmenter tant que l'IEC est cliniquement et biologiquement toléré jusqu'à atteindre la posologie cible.

Il n'y a pas de situation exigeant de limiter a priori la posologie cible de l'IEC.

Si un insuffisant cardiaque est hospitalisé avec un IEC à une posologie inférieure à la posologie cible mais bien toléré, il est souhaitable d'augmenter progressivement les doses pendant le séjour.

Si la posologie la plus élevée biologiquement et cliniquement tolérée n'a pas été atteinte à la sortie de l'hospitalisation, la lettre de sortie devra mentionner :

- la posologie à atteindre ;
- les modalités de progression posologique ;
- la surveillance clinique et biologique à réaliser.

☞ *En cas d'instauration d'un IEC chez un patient dont la créatininémie est supérieure à 30 mg/l, il est conseillé de limiter la posologie cible de l'IEC.*

2.6.4. Que faire en cas d'effets indésirables ?

- En cas de toux :
 - éliminer les autres causes que l'intolérance aux IEC ;
 - proposer tant que possible le maintien du traitement en cas d'intolérance.

- En cas d'hypotension artérielle symptomatique :
 - envisager d'abord une baisse de posologie des médicaments associés éventuellement en cause ;
 - essayer toujours d'atteindre et/ou de maintenir la posologie des IEC la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée.

- En cas d'augmentation de la kaliémie et/ou de la créatininémie :

- correction du trouble, ou,
- diminution de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause, ou,
- diminution de la posologie des IEC, ou,
- en dernier recours, arrêt de l'IEC.

☞ *Si l'on est amené à diminuer la posologie de l'IEC, voire à l'arrêter, il faudra toujours tenter de rétablir sa dose antérieure ou sa ré-introduction en cas d'arrêt, après correction du trouble.*

- En cas de sténose bilatérale de l'artère rénale :

- l'IEC doit immédiatement être arrêté ;
- sa réintroduction ne sera envisagée qu'après correction de la sténose.

- En cas d'œdème de Quincke imputable à l'IEC :

- l'IEC doit immédiatement être arrêté ;
- sa réintroduction ne doit jamais être envisagée.

☞ *Il faut toujours notifier la ou les raison(s) d'arrêt ou de diminution posologique d'un IEC dans le dossier médical et/ou dans la lettre de sortie.*

Ces recommandations ont été formalisées sous la coordination du Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques (CHU Nancy), du Département des Maladies Cardio-Vasculaires (CHU Nancy) et du Service de Pharmacie du CH de Lunéville.

3. Cas cliniques en médecine de ville

3.1. Présentation

Les différentes études décrites précédemment ainsi que les recommandations de pratique clinique qui en sont issues ont été basées sur des cas cliniques hospitaliers, en services de cardiologie.

Il semble intéressant d'observer comment les patients, au sortir de leur hospitalisation, sont suivis pour leur pathologie. Par ailleurs, certains traitements sont instaurés par un cardiologue de ville, sans le passage par un service hospitalier. Là aussi, le suivi au quotidien et les éventuelles adaptations du traitement sont le fait du généraliste. Il est en effet le premier professionnel de santé à qui le patient fait part de sa symptomatologie (amélioration ou aggravation, effets secondaires...).

Nous avons donc étudié 19 cas cliniques de patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'HVG. Quatorze de ces patients bénéficiaient en 1999 et 2000 d'un traitement par IEC. Cinq n'en recevaient pas. Nous allons donc comparer les traitements présents aux RPC proposées et dans le cas de divergence, essayer d'en expliquer la raison.

NB : Pour améliorer la lisibilité, les DCI des différents médicaments utilisés ne sont citées que lors de leur première apparition pour chaque cas.

3.2. Quatorze patients sous IEC

3.2.1. Madame D..., 78 ans

09/1995 : Hospitalisation pour bilan de dyspnée chez une patiente avec HTA instable et troubles du rythme. Surcharge pondérale et glycémie à jeun en limite supérieure. Dyspnée de stade III augmentée par le décubitus dorsal. Troubles du rythme. SOTALEX[®] 80 mg (1-0-0).

- 10/1995 : Bilan cardiaque montrant une HVG importante. La FE est abaissée à 57 %. Insuffisance mitrale de grade II fort. SOTALEX[®] (Sotalol) 80 mg (1-0-0) et TRIATEC[®] (Ramipril) 2,5 mg (1-0-0).
- 11/1995 : Bilan approfondi avec cathétérisme et holter confirmant une cardiopathie hypertrophique avec une insuffisance mitrale de stade II et TACFA. Arrêt de SOTALEX[®] au profit de CIPRALAN[®] (Cibenzoline) 130 mg (1-0-1). TRIATEC[®] 5 mg (1-0-0) et KARDEGIC[®] (Acétylsalicylate de lysine) 160 mg (1-0-0). Sortie.
- 12/1996 : Mauvaise tolérance de CIPRALAN[®] remplacé par SECTRAL[®] (Acebutolol) 200 mg (1-0-1). Retour à TRIATEC[®] 2,5 mg (1-0-0) et ASPEGIC[®] (Acétylsalicylate de lysine) 100 mg.
- 06/1997 : Bilan cardiologique pour essoufflement (bêta-bloquants ?)
- 02/1998 : Bilan montrant HVG modérée et trouble du rythme supra-ventriculaire. Sortie avec RENITEC[®] (Enalapril) 20 mg (1-0-0) et RYTHMOL[®] (Propafenone) 300 mg (1-0-1).
- 10/1998 : Dyspnée de stade I fort à II. TENORMINE[®] (Atenolol) 50 mg (1/2-0-0), RENITEC[®] 20 mg (1-0-0), FLECAINE[®] (Flecainide) 100 mg (1/2-0-1/2). Patiente stabilisée.
- 02/1999 : Bilan cardiologique avec holter ECG sans anomalie. Patiente stabilisée. Maintien de TENORMINE[®] 50 mg (1/2-0-0), RENITEC[®] 20 mg (1-0-0), FLECAINE[®] (1/2-0-1/2).

Commentaire :

Nous avons une patiente souffrant d'une cardiopathie post-HTA avec troubles du rythme et insuffisance cardiaque. L'hospitalisation initiale a été motivée par une

gêne importante (dyspnée de stade III). Les IEC sont très vite introduits (TRIA TEC[®]) devant un tableau de FE abaissée et HVG. Le remplacement à l'hôpital de SOTAL EX[®] par CIPRALAN[®] semble peu judicieux dans ce cas (contre-indication de la Cibenzoline dans l'insuffisance cardiaque). D'ailleurs ce traitement est mal supporté et CIPRALAN[®] est remplacé par un retour aux bêta-bloquants (SECTRAL[®]). Le contrôle de l'HVG semble atteint avec RENITEC[®] 20 mg/jour. Les différents changements concernent ensuite principalement les médicaments anti-arythmiques jusqu'à l'obtention d'un équilibre satisfaisant.

Les IEC ont été introduits rapidement mais à des doses non conformes aux RPC (TRIA TEC[®] : 2,5 mg/jour en dose initiale vs. 5 mg préconisés). Le traitement optimal de l'insuffisance cardiaque semble par la suite atteint avec RENITEC[®] 20 mg/jour (ce qui est conforme aux RPC en ce qui concerne la dose cible). Les traitements associés (trouble du rythme) ont été modifiés plusieurs fois jusqu'à obtention d'un schéma thérapeutique adéquat.

La patiente est stabilisée selon ce schéma depuis un an. La tolérance est bonne et les bilans satisfaisants. Prise en charge conforme aux RPC et bien tolérée.

3.2.2. Madame T..., 67 ans

06/1999 : Diagnostic d'une HVG légère post-HTA avec FE abaissée à 69 %. L'HTA était contrôlée par l'association CELECTOL[®] (Celiprolol) et FLUDEX[®] (Indapamide) mais ce traitement était de moins en moins bien toléré (essoufflement). Introduction d'ACUILIX[®] (quinalapril 20 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg) 1 cp/jour en remplacement du traitement précédent.

07/1999 : Apparition d'une toux spasmodique nocturne et diurne devenant gênante.

09/1999 : Arrêt d'ACUILIX[®] devant la toux devenue très mal supportée. Remplacement par ATACAND[®] (Candesartan) et FLUDEX[®].

Commentaire :

Patiente hypertendue avec un début d'HVG qui a motivé l'introduction d'un traitement par IEC et diurétique. L'IEC est rapidement mal supporté (toux) et remplacé par un anti-angiotensine (ATACAND[®]). L'association avec un diurétique est maintenue (FLUDEX[®]).

L'introduction rapide d'un IEC devant une HVG est conforme aux RPC. Toutefois, il est possible que la dose d'initiation du Quinalapril (20 mg) soit un peu élevée (les RPC préconisent 5 mg). Les RPC ont été suivies devant l'apparition d'un effet secondaire fréquent (toux) : tentative de maintien de l'IEC, puis remplacement par une autre classe thérapeutique. Il eût peut-être fallu tenter l'introduction plus progressive de l'IEC dans ce cas...

3.2.3. Monsieur C..., 80 ans

07/1989 : Bilan cardiologique chez un hypertendu connu traité par IEC, LOPRIL[®] (Captopril) 50 mg/j, motivé par une sensation de gêne oppressive nocturne. Le volume cardiaque est normal. Pas d'insuffisance cardiaque.

11/1995 : Les bilans cardiaques réguliers depuis juillet 1989 avec holter TA et échographie cardiaque tous les 6 mois montrent un état très stable sans apparition d'HVG. Le traitement par LOPRIL[®] 50 mg/j est maintenu.

05/1996 : Apparition d'une ébauche d'HVG à l'ECG. Echographie cardiaque confirmant le diagnostic (HVG sur le septum). FE à 65 %, insuffisance aortique de grade III. Mise en place de mesures hygiéno-diététiques prophylactiques.

12/1996 : Echographie cardiaque montrant une HVG concentrique. FE à 62 %. Diamètre auriculaire gauche à la limite supérieure de la normale. Insuffisance mitrale de stade I et aortique de stade II fort à III. Maintien des mesures prophylactiques et du traitement par LOPRIL[®] 50 mg/j.

- 06/1998 : Les bilans cardiaques (ECG, échographie) semestriels depuis 1996 ne montrent pas d'évolution sensible de l'état. La FE se maintient à 65 %.
- 12/1998 : L'insuffisance aortique s'aggrave légèrement et entraîne une augmentation de l'HVG. Maintien du traitement en place.
- 06/1999 : Troubles de la compliance du VG devant une HVG devenue importante. Les signes cliniques ne s'aggravent pas. La FE reste à 66 %.
- 05/2000 : Bilans cardiaques stables. Pas de dyspnée d'effort. Maintien de LOPRIL[®] 50 mg/j.

Commentaire :

Evolution lente d'une insuffisance cardiaque chez un hypertendu connu traité par IEC. Les manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque restent discrètes et le traitement bien supporté.

Les RPC n'ont pas été suivies ici lors du diagnostic de l'insuffisance cardiaque, car la posologie initiale de captopril (50 mg/jour) a été maintenue et l'HVG a continué à se développer lentement. Les RPC préconisent en effet une dose cible de 150 mg/jour dans ce cas. Toutefois, aucune gêne n'est présente chez ce patient de 80 ans bien équilibré avec la posologie en cours.

3.2.4. Monsieur F..., 59 ans

- 07/1994 : Infarctus du myocarde chez un hypertendu connu avec surcharge pondérale. Hospitalisation et sortie avec RENITEC[®] (Enalapril) 20 mg (1/2-0-1), BI-TILDIEM[®] (Diltiazem) 120 mg (1-0-1), CORVASAL[®] (molsidomide) 2 mg (1-0-0), ELISOR[®] (Pravastatine) 20 mg (1-0-0) et KARDEGIC[®] (acétylsalicylate de lysine) 160 mg (1-0-0).

- 10/1997 : Cardiopathie ischémique avec altération de la fonction ventriculaire (G et D). Extension de la nécrose VD post-IDM. FEVG : 44 %, FEVD : 19 %.
- 12/1997 : Paresthésies latéro-thoraciques gauches motivant une hospitalisation chez ce patient aux antécédents lourds. Dyspnée d'effort, insuffisance respiratoire obstructive. FE à 46 % et surpoids important. Sortie avec FONZYLANE[®] (Buflomedil) 300 mg (1-0-1), RENITEC[®] 20 mg (1/2-0-1), CORVASAL[®] 2 mg (1-1-1), ELISOR[®] 20 mg (0-0-1), BI-TILDIEM[®] 120 mg (1-0-1) et KARDEGIC[®] 160 mg (1-0-0).
- 08/2000 : Bilan cardiaque découvrant un anévrisme aortique dans le tronc abdominal à 25 mm. Le surpoids très important empêche la pose d'une prothèse aorto-fémorale. Le périmètre de marche est limité à 200 m. FE à 52 %. Il est primordial de limiter l'obésité de ce patient afin de permettre une prise en charge globale des problèmes cardio-vasculaires. Actuellement, le patient est stable sous FONZYLANE[®] 300 mg (1-0-1), RENITEC[®] 20 mg (1/2-0-1), CORVASAL[®] 2 mg (1-1-1), ATRIUM[®] 300 mg 20 mg (1-1-1), BI-TILDIEM[®] 120 mg (1-0-1).

Commentaire :

Patient avec de gros antécédents (HTA, IDM, obésité) ayant développé une insuffisance cardiaque suite à l'extension de la nécrose post-IDM.

Le traitement par IEC fait partie ici d'une poly-médication justifiée par les antécédents. Les RPC concernant la dose cible de RENITEC[®] (20 mg/j) sont respectées.

3.2.5. Madame B..., 73 ans

- 03/1982 : Bilan cardiaque découvrant une ACFA avec discrète insuffisance mitrale. TICLID[®] (Ticlopidine) 250 mg (1-0-1).

- 06/1989 : Dyspnée de stade II. Cardiomégalie moyenne. Introduction de DIGOXINE[®] 0,250 mg 3 à 5 fois par semaine.
- 04/1990 : Bilan cardiaque restant stable. Modification du traitement avec ISOPTINE[®] (Verapamil) LP 120 mg (1-0-0), TICLID[®] (1-0-1), DIGOXINE[®] 0,250 mg 4 fois/semaine et MODURETIC[®] (amiloride 5 mg, hydrochlorothiazide 50 mg) 5 fois par semaine.
- 07/1992. Bilan cardiaque. Remplacement de MODURETIC[®] par PRINZIDE[®] (Lisinopril 20 mg, hydrochlorothiazide 12,5 mg) (1-0-0). Maintien de ISOPTINE[®] LP 120 mg (1-0-0), TICLID[®] (1-0-1), DIGOXINE[®] 0,250 mg 4 fois/semaine.
- 09/1993 : Cardiomégalie moyenne. Chutes de tension. Préconisation de l'arrêt de PRINZIDE[®] si hypotension. Maintien de ISOPTINE[®] LP 120 mg (1-0-0), TICLID[®] (1-0-1), DIGOXINE[®] 0,250 mg 4 fois/semaine. Trinitrine à portée de la main par sécurité.
- 04/1996 : Bilan cardiologique. Cardiomégalie en augmentation. Brady-arythmie. FE abaissée à 47 %. ISOPTINE[®] LP 120 mg (1-0-0), TICLID[®] (1-0-1), Trinitrine à la demande. DIGOXINE[®] 0,250 mg 4 fois/semaine. PRINZIDE[®] (1-0-0).
- 09/1997 : Thrombopénie (début en 04/1997) s'aggravant : arrêt de TICLID[®] au profit de l'aspirine (KARDEGIC[®] 160 mg).
- 03/1999 : Bilan cardiologique. Dyspnée stable à moins de 1 étage. Traitement maintenu avec actuellement PRINZIDE[®] (1-0-0), KARDEGIC[®] 160 mg (1-0-0), DIGOXINE 0,250 mg 3 fois par semaine, AMLOR[®] (Amlodipine) 5 mg (1-0-0) et trinitrine à la demande.

Commentaire :

L'instauration de l'IEC dans le cadre de l'apparition d'une cardiomégalie chez une patiente souffrant de troubles du rythme est conforme aux RPC. La dose cible est d'emblée atteinte avec PRINZIDE[®] (lisinopril 20 mg, hydrochlorothiazide 12,5 mg). L'apparition d'une hypotension a motivé l'arrêt transitoire de l'IEC en contradiction avec les RPC qui préconisent plutôt l'adaptation des médicaments hypotenseurs associés (ISOPTINE[®]). Toutefois, la réintroduction de l'IEC a été tentée avec succès, en conformité avec les RPC. La patiente est à l'heure actuelle toujours sous IEC, et ce traitement est bien toléré.

3.2.6. Monsieur M..., 81 ans

- 09/1982 : Infarctus du myocarde avec nécrose postérieure sur antécédents de troubles du rythme et BPCO.
- 05/1988 : Arythmie sinusale. VG apparaissant un peu globuleux. RYTHMODAN[®] (disopyramide) 100 mg (1-1-1).
- 04/1989 : Proposition d'instaurer un diurétique pour soulager le myocarde.
- 12/1994 : Les bilans cardiologiques post-IDM sont normaux. Hospitalisation motivée par une détresse respiratoire suite à un syndrome infectieux. ADALATE[®] (Nifédipine) 10 mg (1-0-1) et RYTHMODAN[®] 100 mg (1-1-1).
- 12/1995 : Essoufflements à l'effort modéré. Cardiomégalie cotée I fort à II. Elargissement de la portion initiale de l'aorte. FE abaissée à 59 %.
- 04/1996 : Hospitalisation pour perte de connaissance (léger AVC). Extrasystoles importantes. Sortie avec ADALATE[®] 10 mg (1-0-1), ALDACTONE[®] (Spironolactone) 75 mg (1 tous les 2 jours) et CORDARONE[®] (Amiodarone) 5 jours sur 7.

03/1997 : Hospitalisation pour défaillance cardiaque (IVG). BPCO, insuffisance rénale modérée. Œdème des membres inférieurs. Cardiopathie ischémique avec troubles de la fonction systolique. Sortie avec CHRONADALATE[®] (Nifédipine) LP 20 mg (1-0-0), LASILIX[®] (Furosémide) 60 mg (1-0-0), CORDARONE[®] 1 cp 5 jours sur 7, TRIVASTAL[®] (Piribédil) 50 mg (1-0-0), ZESTRIL[®] (Lisinopril) 5 mg (1-0-0) et THEOSTAT[®] (Théophylline) LP 200 mg (1-0-1).

10/1999 : Aggravation de l'insuffisance rénale avec créatininémie à 19 mg/l.

02/2000 : Hospitalisation pour surinfection bronchique. Artérite des membres inférieurs. Créatininémie à 299 µmole/l et urée à 31,6 µmole/l motivant l'arrêt de ZESTRIL[®] et des diurétiques. La créatinine redescend alors à 182 µmole/l et l'urée à 13,2 µmole/l. Proposition de sortie avec diminution des diurétiques et arrêt des IEC. CORDARONE[®] 5 jours sur 7, ZYLORIC 200 mg (0-1-0), CHRONADALATE[®] LP 20 mg (1-0-0), TRIVASTAL[®] LP 50 mg (1-0-0) et LASILIX[®] 40 mg 1 jour sur 2.

Commentaire :

Nous sommes face à un cas de cardiomégalie post-IDM.

Les IEC ont été instaurés tardivement après le diagnostic, à la dose d'initiation préconisée (lisinopril, 5 mg/jour) sans augmentation de posologie au cours de l'évolution (en contradiction avec les RPC). Le patient souffrait alors parallèlement d'une insuffisance rénale faible qui s'est aggravée pendant 3 ans jusqu'à nécessiter un arrêt de l'IEC (créatinine à 299 µmole/l, le maximum préconisé par les RPC étant 266 µmole/l).

Contrairement aux RPC, l'IEC n'a pas été diminué avant son arrêt et sa réintroduction après correction du trouble n'est pas tentée.

3.2.7. Monsieur B..., décédé à 77 ans

- 1974 : Pose d'une valve de Björk suite à une insuffisance aortique.
- 07/1996 : Dyspnée avec douleur précordiale motivant une hospitalisation. Introduction en USIC de RISORDAN[®] (Isosorbide dinitrate) et LOXEN[®] (Nicardipine) 20 mg. Bilan cardiologique montrant une défaillance du VG avec élévation des TGO et CPK (IDM rudimentaire). FE à 63 %. Sortie avec NITRIDERM[®] (Trinitrine) 10 mg/24 h, BURINEX[®] (Bumétanide) 5 mg (1-0-0), KALEORID[®] (KCl) 1000 mg (1-0-1), LOXEN[®] 50 mg (1-0-1), CORDARONE[®] (amiodarone) 200 mg 5 jours sur 7, TRIATEC[®] (Ramipril) 5 mg (1-0-0) et SINTROM[®] (Acénocoumarol) 4 mg (1-0-0).
- 09/1996 : Poussée d'IVG avec dyspnée de stade II. Surcharge vasculaire pulmonaire bilatérale modérée. Passage à TRIATEC[®] 10 mg (1-0-0).
- 11/1996 : Dyspnée de stade II. Insuffisance mitrale de stade II et souffle systolique coté 3 sur 6. Maintien du traitement.
- 05/1997 : Hospitalisation pour salmonellose. Bilan cardiologique avec FE à 50 %. Dilatation télé diastolique du VG à 64 mm. Scintigraphie cavitaire proposée. Œdème des membres inférieurs. Augmentation de BURINEX[®] 5 mg (1-1-1) et maintien des autres posologies.
- 06/1999 : Hospitalisation pour syndrome infectieux traité par OFLOCET[®] (Ofloxacin) puis amoxicilline et nétromycine. Décès brutal dans le service (hypothèse d'endocardite).

Commentaire :

Patient ayant développé une insuffisance cardiaque post-IDM chez un patient porteur d'une valve aortique. L'IEC est instauré dès l'infarctus, mais sa posologie n'est pas

augmentée et la dose cible de TRIATEC[®] n'est pas atteinte selon les RPC. Les antécédents valvulaires de ce patient le prédisposent aux infections (salmonellose en 97). Le décès survient vraisemblablement suite à une endocardite sans rapport avec l'insuffisance cardiaque.

3.2.8. Monsieur V..., 57 ans

03/1991 : IDM après douleurs atypiques présentes depuis plusieurs années. Hypercholestérolémie et antécédents d'IDM chez sa mère. TILDIEM[®] (Diltiazem) 60 mg (1-1-1), ASPEGIC[®] 250 mg (1-0-0), RISORDAN[®] (Isosorbide dinitrate) 20 mg (1-1-1) et VASTEN[®] (Pravastatine) 20 mg (0-1-0).

06/1991 : FE à 43 %. Hypertrophie gauche révélée par une ventriculographie isotopique.

09/1991 : Double pontage coronarien. Hypertrophie pariétale de l'apex. Sortie d'hospitalisation avec SOTALEX[®] (Sotalol) 80 mg (1-0-1), MOPRAL[®] (Oméprazole) 20 mg (0-0-1), CLERIDIUM[®] (Dipyridamole) 150 mg (1-0-1), ZYLORIC[®] (allopurinol) 100 mg (0-1-0), GAVISCON[®] (1-1-1), FRAXIPARINE[®] 0,6(Nadroparine calcique) et DIFFU-K[®] (2-0-0).

10/1991 : Remplacement de SOTALEX[®] par TENORMINE[®] (Aténolol) 100 mg (1-0-0).

10/1993 : Après deux ans de stabilité, épisode douloureux cédant à la trinitrine. Remplacement de TENORMINE[®] par SECTRAL[®] 200 mg (1-0-0) suite à une fatigue importante.

12/1993 : Altération de la fonction ventriculaire gauche avec dilatation à 61 mm et hypertrophie apicale. Essoufflement. FE à 45 %. SECTRAL[®] (Acebutolol) 200 mg (1-0-0), TRIATEC[®] (Ramipril) 2,5 mg (1-0-1) et ZYLORIC[®] 200 mg (1-0-0).

- 06/1995 : Douleur nocturne violente résistant à la TNT motivant une hospitalisation d'urgence. Bilan cardiaque. Sortie avec LIPANTHYL[®] (Fénofibrate) 200 mg (1-0-0), SECTRAL[®] 200 mg (1-0-0), TRIATEC[®] 2,5 mg (1-0-1) et ZYLORIC[®] 200 mg (1-0-0), ASPEGIC[®] 250 mg (1-0-0).
- 05/1996 : Bilan suite à un syndrome polyuro-polydypsique. Instauration de GLUCOPHAGE[®] (Metformine) 850 mg (1-0-1) et DIAMICRON[®] (1-1-1). Maintien des autres médicaments : SECTRAL[®] 200 mg (1-0-0), TRIATEC[®] 2,5 mg (1-0-1) et ZYLORIC[®] 200 mg (1-0-0), ASPEGIC[®] 250 mg (1-0-0).
- 06/1997 : Bilan cardiologique stable. Adaptation posologique des antidiabétiques. SECTRAL[®] 200 mg (1-0-0), TRIATEC[®] 2,5 mg (1-0-1) et ZYLORIC[®] 200 mg (1-0-0), ASPEGIC[®] 250 mg (1-0-0), GLUCOPHAGE[®] 850 mg (1-1-1).
- 07/1998 : Bilan cardiologique stable.

Commentaire :

Patient avec HVG post-IDM. L'IEC a été instauré tardivement après le diagnostic de l'HVG. La dose d'initiation est conforme aux RPD (5 mg/jour) mais n'est jamais augmentée pour atteindre la dose cible de 10 mg/j. Le patient reste toutefois stable dans ces conditions, en association avec un bêta-bloquant.

3.2.9. Monsieur S..., 37 ans

02/1996 : Précordialgies atypiques chez un patient aux antécédents éthylo-tabagiques importants. Le bilan cardiaque montre une cardiomyopathie dilatée hypokinétique d'étiologie vraisemblablement éthylique. Le diamètre télé diastolique est à 66 mm, la FE très abaissée (25 à 30 %). Introduction de COVERSYL[®] (Périndopril) 2 mg (1-0-0).

- 07/1996 : Amélioration de la FE qui passe à 35 % (arrêt de l'alcool ou introduction de l'IEC ?). Ajout à COVERSYL[®] de LASILIX[®] (Furosémide) 20 mg (1-0-0).
- 12/1996 : Dyspnée franche de stade II fort. La FE redescend à 30 %. Le CHU de Nancy propose de passer à COVERSYL[®] 4 mg.
- 05/1997 : Toux mal supportée : diminution de la posologie de COVERSYL[®] à 2 mg/jour. Dyspnée modérée. Palpitations. Retour à COVERSYL[®] 2 mg (1-0-0) et LASILIX[®] 20 mg (1-0-0).
- 12/1997 : Insuffisance cardiaque classée NYHA II stable. FE à 40 % et TA à 130/80. COVERSYL[®] 2 mg (1-0-0) et LASILIX[®] 20 mg (1-0-0).
- 06/1998 : Pas de changement. Bilan radiologique confirmant la cardiomégalie.
- 10/1998 : Déclaration d'un lupus érythémateux chronique. Instauration après avis cardiologique de PLAQUENIL[®] (Hydroxychloroquine) 200 mg (1-1-1) pendant un mois. IEC suspecté.
- 11/1998 : Dyspnée de stade III. Altération de la fonction du ventricule gauche avec FE à 25 %. Hospitalisation pour mise en place de bêta-bloquants sous contrôle, mais échec de la tentative d'introduction de KREDEX[®] (Carvédilol). Sortie avec COVERSYL[®] 4 mg/jour, LASILIX[®] 40 mg (1-0-1) et HEMIGOXINE[®] (Digoxine) 0,125 mg (1-0-0).
- 12/1998. Dyspnée de stade III fort motivant une hospitalisation. Diamètre télé diastolique du VG à 70 mm, FE chutant à 20 %. Mise en place de KALEORID[®] (KCl) 1000 mg 4/jour, COVERSYL[®] 4 mg (0-0-1), furosémide 125 mg/jour, HEMIGOXINE[®] 0,125 mg (0-1-0), PREVISCAN[®] (Fluindione) 20 mg (0-0-1) pour INR entre 2 et 3.

01/1999 : Bilan pré-transplantaire. Dyspnée de stade II à III peu améliorée par les majorations thérapeutiques. KALEORID[®] 1000 mg (1-1-1), COVERSYL[®] 4 mg (0-0-1), furosémide 125 mg/jour, HEMIGOXINE[®] 0,125 mg (0-1-0), PREVISCAN[®] 20 mg (0-0-1), ALDACTONE[®] (Sprironolactone) 50 mg (1/2-0-0).

04/1999 : Amélioration relative de la FE à 25 % qui reste stable.

12/1999 : Dyspnée de stade II fort. Présence d'une éruption cutanée au niveau des deux joues que le cardiologue impute aux IEC. Le maintien de COVERSYL[®] 4 mg est décidé car, selon le cardiologue : « *les IEC sont à poursuivre car réellement utiles sur le plan cardiaque* ».

06/2000 : Greffe. Succès.

Commentaire :

Cas particulier d'un patient jeune ayant développé une cardiomyopathie dilatée post-éthylique. L'insuffisance cardiaque est objectivée par l'exploration clinique (FE très abaissée). Les IEC sont introduits rapidement (COVERSYL[®]) aux doses préconisées par les RPC et l'augmentation posologique a été tentée, conformément aux RPC. La toux a motivé un abaissement de posologie, et le retour à la dose cible a été effectuée. Nous avons ici un bon exemple de respect des RPC. Des effets secondaires cutanés ont également été imputés à l'IEC, mais leur utilité thérapeutique incontestable a motivé leur maintien aux doses cibles (4 mg/jour pour le périndopril), surtout devant l'échec de l'introduction d'un bêta-bloquant. La greffe cardiaque a été le seul recours possible dans ce cas et a été couronnée de succès.

3.2.10. Monsieur M..., 63 ans

12/1999 : Diagnostic d'une cardiomyopathie non ischémique avec FE à 30 % et HVG. Décompensation idiopathique brutale. Cardiopathie cotée NYHA de stade III. Introduction de LOPRIL[®] (Captopril) 50 mg (1-0-1),

PRAXILENE[®] (Naftidrofuryl) 200 mg (1-0-0) et ELISOR[®] (Pravastatine) 20 mg (1-0-0).

03/2000 : La FE se maintient et augmente légèrement à 35 %. Le stade NYHA régresse à II. LOPRIL[®] 50 mg (1-0-1), PRAXILENE[®] 200 mg (1-0-0) et ELISOR[®] 20 mg (1-0-0), ALDACTONE[®] (Sprionolactone) 75 mg (1-0-0) et TRANXENE[®] (Clorazepate) 10 mg (0-0-1). RAS.

Commentaire :

Peu de recul sur ce patient dont l'HVG a été récemment diagnostiquée. L'IEC a été d'emblée introduit à 100 mg/jour avec succès (passage d'une classe III NYHA à une classe II et légère augmentation de la FE sans diurétique associé). Les RPC préconisent une dose cible pour le captopril à 150 mg/jour qu'il serait souhaitable d'atteindre si le patient le tolère.

3.2.11. Madame V..., 80 ans

1986 : HTA ancienne traitée par LOPRESSOR[®] (Metoprolol) 100 mg. Troubles lipidiques. Bilan cardiologique motivé par un essoufflement inhabituel à l'effort laissant apparaître une cardiomégalie moyenne avec dilatation aortique (insuffisance aortique). Traitement : CYCLOTERRIAM[®] (Triamterène 150 mg, Cyclothiazide 3 mg), ADALATE[®] (Nifédipine) LP 20 mg en remplacement de LOPRESSOR[®], TILDIEM[®] (Diltiazem) 60 mg (1/j).

1989 : Aggravation de la cardiomégalie atteignant presque la paroi thoracique. Maintien de CYCLOTERRIAM[®]. Introduction de RISORDAN[®] (Isosorbide Dinitrate) 5 mg.

1991 : Bilan cardio-vasculaire montrant des poussées d'HTA, une coronaropathie, une insuffisance aortique et insuffisance ventriculaire droite en augmentation. Déclaration d'un DNID. Dyspnée moyenne avec

parfois sensations rétro-sternales plus typiques. TILDIEM[®] 60 mg 1 à 2/j, RISORDAN[®] LP 20 mg (1-0-1) et CYCLOTERIAM[®] (1/2-0-0).

1992 : Dyspnée d'effort et précordialgies suspectes. Cardiomégalie importante. Remplacement de RISORDAN[®] par CORVASAL[®] (Molsidomide) 2 mg (1-0-1). CORDIPATCH[®] (Trinitrine) 10 mg/24 h. Instauration d'un IEC : RENITEC[®] (Enalapril) 5 mg (1-0-0).

04/1993 : Pas d'amélioration des douleurs ni de la dyspnée d'effort. Cardiomégalie atteignant la paroi. Remplacement de RENITEC[®] 5 mg par LOPRIL[®] (Captopril) 25 mg (1-0-0). Maintien de CORVASAL[®] 2 mg, CYCLOTERIAM[®] et TILDIEM[®] 60 mg.

08/1993 : Toux importante motivant l'arrêt de LOPRIL[®] qui est remplacé par DIGOXINE[®] 0,250 mg.

06/1994 : Bradycardie. Réduction de la posologie de la digoxine (0,125 mg tous les 2 jours). TILDIEM[®] 60 mg (1-0-1), CORVASAL[®] 2 mg (1-1-1), ALDACTONE[®] (Spironolactone) 50 mg (1-1-1). Suppression de la trinitrine transdermique et de CYCLOTERIAM[®] (ce dernier reste toutefois à reprendre en cas d'œdème).

06/1995 : Douleurs thoraciques. ALDACTONE[®] 50 mg (1-0-0), TILDIEM[®] 60 mg (1-0-1), CORVASAL[®] 4 mg (1-1-1), ASPEGIC[®] 250 mg.

08/1996 : Dyspnée de stade II fort à III. Cardiomégalie nette et œdèmes des membres inférieurs. Insuffisance aortique de grade II, insuffisance mitrale. Tentative de réintroduction d'un IEC (FOZITEC[®] (Fosinopril) 10 mg) mais qui s'avère non supporté (toux) d'où retour à digoxine.

10/1998 : Dyspnée stable. Toux d'origine bronchique. Cardiomégalie à deux doigts de la paroi. Réintroduction de trinitrine transdermique.

Commentaire :

Cardiomyopathie dilatée post-HTA. Tentative d'introduction tardive d'un IEC (RENITEC[®] puis LOPRIL[®]) mais échec pour cause de toux. 3 ans plus tard, tentative de réintroduction d'un autre IEC (FOZITEC[®]). Nouvel échec pour les mêmes causes.

Les doses d'introduction des IEC ne sont pas conformes aux RPC dans ce cas (RENITEC[®] 5 mg au lieu de 2,5 mg ; LOPRIL[®] 25 mg au lieu de 18,75 mg ; FOZITEC[®] 10 mg au lieu de 5 mg). Dans chaque cas, l'apparition de toux a impliqué l'arrêt de l'IEC et les doses cibles n'ont donc jamais pu être atteintes. Une introduction plus progressive des IEC aurait-elle pu permettre une meilleure tolérance ?

3.2.12. Madame B..., 75 ans

04/1998 : HTA découverte et d'emblée traitée par ACUITEL[®] (Quinalapril) 5 mg/j.

06/1998 : Toux importante imposant l'arrêt d'ACUITEL[®] qui est remplacé par FLUDEX[®] (Fludapamide), 5 mg.

01/1999 : Bilan cardiaque pour dyspnée d'effort et de décubitus. HTA limitée et signes d'insuffisance ventriculaire gauche. Mise en place d'ALDACTAZINE[®] (altizide 15 mg, spironolactone 25 mg).

Commentaire :

L'IEC a été introduit ici d'emblée pour une HTA avant tout signe d'insuffisance cardiaque et a été mal toléré (toux). L'HTA a ensuite été traitée par un diurétique thiazidique, mais ceci n'a pas empêché l'apparition d'une IVG. Le choix thérapeutique a été le renforcement des diurétiques (altizide + spironolactone). La réintroduction d'un IEC aurait alors pu peut-être être tentée ?

3.2.13. Madame E..., 44 ans

- 11/1991 : HTA sévère en post-partum traitée par AVLOCARDYL[®] (Propranolol) 40 mg (1-1-1) et CATAPRESSAN[®] (Clonidine) 0,15 mg (1-1-1) puis par CAPTEA[®] (Captopril 50 mg, Hydrochlorothiazide 25 mg) (1-0-0).
- 11/1992 : Suppression de CAPTEA[®] (toux) pour CELECTOL[®] (Celiprolol) 200 mg et TENSTATEN[®] (Ciclétanine) 50 mg. Traitement bien toléré.
- 02/1996 : Tentative de réintroduction d'un IEC, PRINIVIL[®] (Lisinopril) 5 mg, bien toléré.
- 04/1999 : Toux persistante et asthénie imposant l'arrêt de PRINIVIL[®] qui est remplacé par ATACAND[®] (Candesartan) 16 mg. Réalisation d'un bilan cardiaque montrant à l'échographie une légère HVG. La FE reste stable à 70 %.

Commentaire :

Patiente ayant déclaré une HTA en post-partum dont le traitement par IEC et diurétique a été d'emblée instauré. L'IEC a dû être abandonné au bout d'un an à cause d'une toux, sans qu'une HVG n'ait été diagnostiquée à ce moment.

Un autre IEC a été réintroduit avec succès pendant 3 ans (toujours dans le cadre de l'HTA) et a du de nouveau être arrêté (toux et asthénie). Classiquement, il a été remplacé par un anti-angiotensine II.

Une légère HVG avec une FE faiblement abaissée laisse présager une possible évolution vers une insuffisance cardiaque. Compte tenu des 2 tentatives de traitement par IEC à faibles doses ayant entraîné une toux, la réintroduction d'un IEC à une dose plus importante (dans le cas d'une IC) reste à discuter par la suite...

3.2.14. Madame M..., 79 ans

- 11/1989 : Antécédents de cardiopathie hypertensive et DNID ayant évolué vers un DID. Traitée jusqu'ici par association digitalo-diurétique et SERECOR[®] (Hydroquinidine) 300 mg en raison d'une ACFA. Décompensation brutale suite à un arrêt du traitement (problème psy) ayant entraîné un OAP et une hospitalisation. Bilan cardiologique et sortie avec CORDARONE[®] (Amiodarone), DIGOXINE[®], LASILIX[®] (Furosémide).
- 05/1990 : Révision du traitement par le cardiologue. LASILIX[®], KALEORID[®] (KCl), CORDARONE[®], ASPEGIC[®] et RYTHMOL[®] (Propafénone) 300 mg.
- 09/1990 : Echographie cardiaque ne montrant pas d'HVG.
- 06/1991 : Bilan cardiologique. Arrêt de digoxine. Reste RYTHMOL[®] et CORDARONE[®].
- 12/1992 : Holter ECG normal.
- 11/1995 : Bilan cardiologique pour HTA et tachycardie supra-ventriculaire paroxystique bien contrôlée par CIPRALAN[®] (Cibenzoline) 100 mg et DIGOXINE[®] 0,500 mg. La TA reste élevée à 170/80 malgré l'association LOXEN[®] (Nicardipine) et CIBADREX[®] (Hydrochlorothiazide 12,5 mg, Bénazépril 10 mg). La radiographie montre une légère surcharge du ventricule gauche.
- 01/1996 : Echographie cardiaque montrant une HVG minime et une FE à 70 %.
- 09/1996 : Hospitalisation pour essoufflement et vomissements. OAP dans un contexte hypertensif. Hyperthyroïdie traitée par propylthiouracile. HTAP et HVG modérées. Introduction d'un IEC. Sortie sous FOZITEC[®] (Fosinopril) 10 mg (1-0-0), BURINEX[®] (Bumétanide) 1 mg (1-0-0),

DIGOXINE[®] 0,250 (0-1-0), TILDIEM[®] (Diltiazem) 60 mg (1-1-1),
PREVISCAN[®] (Fluindione) QSP INR 2, POTASSIUM.

12/1996 : Bilan cardiologique pour dyspnée de stade II et arythmie complète. Pas d'HTAP. VG satisfaisant. Insuffisance cardiaque modérée sur TACFA ancienne. FOZITEC[®] 20 mg (1-0-0), BURINEX[®] 1 mg (1-0-1), DIGOXINE[®] 0,250 (0-1-0), TILDIEM[®] 60 mg (1-1-1), PREVISCAN[®] QSP INR 2, POTASSIUM.

02/1997 : Hospitalisation pour dyspnée importante de stade III sans angor ni malaise. Œdème des membres inférieurs. Silhouette cardiaque normale. FE à 51 %. Sortie avec LALISIX[®] (Furosémide) 500 mg (1/4-0-0), HEMIGOXINE[®] 0,125 (1-0-0), ISOPTINE[®] (Vérapamil) 40 mg (1-1-1), FOZITEC[®] 20 mg (1-0-0) et PREVISCAN[®] (INR 2).

05/1997 : Hospitalisation pour OAP d'évolution favorable sous diurétique et RISORDAN[®] (Isosorbide dinitrate).

06/1997 : Bilan cardiologique. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque congestive est posé. LASISIX[®] 500 mg (1/4-0-0), HEMIGOXINE[®] 0,125 (1-0-0), FLODIL[®] 5 mg (1-0-0), FOZITEC[®] 20 mg (1-0-0) et PREVISCAN[®] (INR 2). Coronarographie suite à laquelle l'ajout de CORGARD[®] (Nadolol) 80 mg est proposé. Episode d'OAP pendant l'hospitalisation, d'évolution favorable. Transfert au CHU pour ablation du faisceau de Hiss et pose d'un stimulateur cardiaque. Sortie avec FOZITEC[®] 20 mg (1-0-0) et PREVISCAN[®].

08/1997 : Nouvel OAP. Diminution de FOZITEC[®] qui passe à 10 mg (1-0-0). Ajout de BURINEX[®] 5 mg (1,25 cp/jour), DIGOXINE[®], TILDIEM[®], PREVISCAN[®].

01/1998 : OAP.

03/1998 : OAP.

04/1998 : Intervention chirurgicale pour pose d'une valve aortique et réalisation d'un pontage aorto-coronaire. Sortie avec LASILIX® 500 mg (1-0-0), KALEORID® 1000 mg (2-0-2), HEMIGOXINE® 0,125 (1-0-0) et PREVISCAN® (0-0-1/2).

06/2000 : Absence d'épisodes d'OAP. Bilan échographique satisfaisant.

Commentaire :

Patiente souffrant d'une cardiopathie hypertensive et de troubles du rythme. Une HVG modérée a été découverte dès 1996 et un IEC a d'emblée été introduit (FOZITEC®, 10 mg/j), plus dans le cadre d'une pathologie hypertensive que d'une insuffisance cardiaque. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque congestive est définitivement posé 9 mois plus tard et l'IEC est utilisé alors à 20 mg/jour (soit une dose de moitié inférieure aux RPC). Toutefois, la FE encore au dessus de 50 % et la poly-médication (anti-arythmiques, anti-angoreux, diurétiques...) justifient certainement le maintien du Fosinopril à cette dose.

Les troubles du rythme ont nécessité la pose d'un pacemaker. De nombreux épisodes d'OAP récidivants ont conduit à la pose d'une valve aortique qui a, semble-t-il, résolu le problème. Les IEC ont été supprimés par le CHU à cette occasion.

3.3. Cinq patients sans IEC

Dans les cas qui suivent, il n'y a évidemment pas de comparaison possible avec les RPC puisque l'introduction d'un IEC n'a jamais été tentée. Toutefois, ces cas illustrent la possibilité d'un contrôle d'une insuffisance cardiaque sans l'apport thérapeutique d'un IEC mais sans pour cela être en contradiction avec les RPC (FE > 45 % par exemple). Cet état de fait est par ailleurs conforté par un certain équilibre des patients que les médecins hésitent à compromettre en changeant un traitement parfois ancien...

3.3.1. Madame H..., 72 ans

05/1995 : Hospitalisation pour bilan cardiologique sur des antécédents d'HTA instable et de dyspnée de stade II fort à III auparavant traités par ALDOMET[®] (Méthyldopa) 500 mg (1-0-1) et MODURETIC[®] (Hydrochlorothiazide 50 mg, Amiloride 5 mg) (1-0-0). L'échographie cardiaque montre une HVG nette avec une FE à 70 % motivant le renforcement du traitement médical. ALDOMET[®] est remplacé par TENORMINE[®] (Aténolol) 100 mg (1-0-0).

12/1999 : Hospitalisation suite à une pneumonie. Surpoids important (144 kg) rendant la patiente très difficilement mobilisable. Régression de l'infection sous antibiotiques. Sortie avec TENORDATE[®] (Nifédipine 20 mg, Aténolol 50 mg) (1-0-0) ALDOMET[®] 500 mg (1-0-1) et VASTAREL[®] (Trimétazidine) 20 mg (1-0-1).

Commentaire :

La FE > 45 % n'imposant pas selon les RPC l'instauration d'un IEC, la patiente est ici équilibrée avec l'association bêta-bloquant/inhibiteur calcique (TENORDATE[®]), anti-hypertenseur centrale (ALDOMET[®]) et anti-angoreux (VASTAREL[®]).

3.3.2. Madame M..., 69 ans

Antécédents d'HTA depuis 25 ans (déclarée au décès de son mari) ayant entraîné une cardiopathie hypertensive avec HVG modérée. Dyspnée de stade I à II, stable.

Actuellement, cette patiente est équilibrée par MODUCREN[®] (Timolol 10 mg, Amiloride 2,5 mg, Hydrochlorothiazide 25 mg) et ALDACTAZINE[®] (Altizide 15 mg, Spironolactone 25 mg) en alternance un jour sur deux. Le cardiologue a proposé de réduire à une monothérapie ou de passer à un IEC, mais la patiente a toujours refusé car elle reste psychologiquement attachée à son traitement.

Commentaire :

Cas particulier où l'introduction d'un IEC serait bénéfique (HVG et dyspnée de stade II). L'IEC a été proposé par le médecin mais refusé par la patiente.

3.3.3. Madame F..., 85 ans

1991 : Hospitalisation pour ischémie aiguë du membre inférieur droit. ACFA et cardiomégalie de stade II à III ayant régressé lors du séjour. Patiente peu mobilisable (double prothèse de hanche). Sortie avec LOXEN[®] (Nicardipine) LP 50 (1-0-1), HEMIGOXINE[®] (1-0-0), LASILIX[®] (Furosémide) Retard (1-0-0), DIFRAREL[®] (Myrtille 100 mg, Bêta-carotène 5 mg) (1-0-1), SERMION[®] (Nicergoline) 10 mg (1-0-1), SINTROM[®] (Acénocoumarol) 4 mg (1-1/4-0).

1997 : Insuffisance mitrale. Hospitalisation d'urgence pour arythmie complète. Dilatation bi-auriculaire importante et surcharge du VG. Instauration de PREVISCAN[®] (0-0-1/2).

2000 : Récidive de phlébite. Maladie d'Alzheimer avérée. HTA. Hospitalisation pour embolie pulmonaire et fibrillation auriculaire chronique. Insuffisance cardiaque franche avec cardiomégalie nette. Traitement par PREVISCAN[®] (Fluindione) 20 mg (0-0-1/2), BURINEX[®] (Bumétanide) 5 mg (1/2-1/2-0), NITRIDERM[®] (Trinitrine) 5 mg/24 h, KALEORID[®] (KCl) 1000 mg (1-1-1) et HEMIGOXINE[®] (1-0-0).

Commentaire :

Patiente candidate potentielle à un IEC sur le plan clinique (insuffisance cardiaque franche avec cardiomégalie nette). Mais son âge avancé et l'équilibre précaire de son état cardiovasculaire imposent la prudence et l'évitement autant que possible de modifications thérapeutiques importantes.

3.3.4. Madame C..., 75 ans

1992 : Rétrécissement aortique calcifié imposant la pose d'une prothèse vasculaire et l'introduction d'un traitement anticoagulant (SINTROM[®] (Acénécoumarol). Antécédent néoplasique du sein gauche avec mastectomie. DNID équilibré : DIAMICRON[®] (Gliclazide) 80 mg (1-0-1).

09/1995 : Echographie cardiaque montrant une HVG avec une FE à 70 %. RAS.

01/1997 : Echographie cardiaque. HVG. Dégradation de la FE à 60 %. Insuffisance aortique de grade I à II sans retentissement sur la fonction du VG. Bilan identique en juin 1997.

11/1997 : Echographie cardiaque montrant une HVG concentrique avec troubles de la compliance. La FE chute à 58 %.

11/1998 : Thrombose veineuse fémorale superficielle gauche d'évolution favorable. Sortie avec DIAMICRON[®] (1-0-1), LESCOL[®] (Fluvastatine) 40 mg (0-0-1), EURELIX[®] (Pirétanide) LP 6 mg (1-0-0) et SINTROM[®] (0-3/4-0). L'échographie cardiaque ne montre pas d'aggravation de l'HVG ni d'altération de la fonction systolique. La FE est stable à 60 %.

04/1999 : Bilan cardiaque stable. FE à 64 %. Bilan identique en octobre 1999.

04/2000 : Abaissement de la FE à 55 %.

Commentaire :

La FE au dessus de 45 % n'impose pas ici un traitement par IEC, d'autant que l'HVG reste modérée. Mais la diminution progressive de la FE qui passe de 70 % à 55 % en 5 ans justifierait ici l'introduction d'un IEC.

3.3.5. Monsieur M..., 80 ans

- 1995 : Cardiopathie ischémique stabilisée et troubles du rythme contrôlés. Pas de franche cardiomégalie.
- 1996 : Dyspnée d'effort (montée d'escaliers ou marche rapide). Introduction de CORDARONE[®] (Amiodarone) et DIGOXINE[®].
- 12/1997 : Cardiomégalie discrète motivant une demande d'échographie cardiaque par le médecin généraliste.
- 02/1998 : Echographie cardiaque. FE à 51 %, volume télé diastolique à 56,5 mm. Insuffisance tricuspidiennne. HTAP modérée, insuffisance mitrale mineure. Pas de modification du traitement.
- 04/1998 : Hospitalisation pour malaise sans angor ni dyspnée. Surcharge du VG. Sortie avec TICLID[®] (Ticlopidine) 250 mg (1-0-1) et CORDARONE[®] 5 jours sur 7.
- 09/1999 : Dyspnée de stade II et œdème des membres inférieurs. Discrète surcharge du VG.

Commentaire :

L'absence d'IEC ici se justifie par l'absence de franche cardiomégalie. La FE est néanmoins abaissée (51 %) et l'instauration d'un IEC est possible. Comme préconisé dans les RPC, le choix du traitement est laissé au libre jugement du médecin...

3.4. Discussion

Bien que le nombre de cas cliniques ici présentés ne permette aucunement de tirer de conclusion statistiquement significative, cette étude permet d'avoir une vue d'ensemble du suivi des cardiomégalies en médecine de ville.

Sur les dix-neuf patients observés, tous étaient en parallèle suivis par un cardiologue de ville ou bien bénéficiaient régulièrement de bilans cardiologiques hospitaliers. Le médecin généraliste est rarement l'initiateur d'un changement de traitement dans ces pathologies lourdes, mais son rôle est primordial dans l'orientation vers un spécialiste lorsque le traitement ne convient plus. Il est également souvent le premier au chevet du malade lors de complications diverses, et sa connaissance du traitement cardiaque en cours est alors un « plus » indéniable, même vis-à-vis d'équipes médicalisées d'urgence.

D'après l'étude de ces cas cliniques, sur les 14 patients recevant des IEC, nous avons constaté :

Vis-à-vis des posologies d'initiation :

- (43 %) étaient conformes aux RPC ;
- 2 (14 %) étaient inférieures aux RPC ;
- 6 (43 %) étaient supérieures aux RPC.

Vis-à-vis des posologies cibles :

- 4 (29 %) étaient conformes aux RPC ;
- 10 (71 %) étaient inférieures aux RPC ;
- aucune n'était supérieure aux RPC

Concernant les effets secondaires :

- 7 (50 %) n'en ont observé aucun ;
- 4 (29 %) : toux ;
- 1 (7 %) : hypotension symptomatique ;
- 1 (7 %) : insuffisance rénale ;
- 1 (7 %) érythème.

Vis-à-vis de ces effets secondaires :

- 1 arrêt avec réintroduction de l'IEC couronnée de succès (après hypotension) ;
- 1 tentative de maintien sans succès suite à toux ;
- 2 arrêts sans tentative de réintroduction suite à toux ;
- 3 arrêts justifiés d'emblée (1 insuffisance rénale, 1 décès, 1 pose d'un pacemaker avec changement de traitement).

Parmi les cinq patients ne recevant pas d'IEC :

- 3 personnes avaient une FE > 45 % : l'introduction de l'IEC est laissée au libre choix du prescripteur. A noter que chez 2 de ces patients, la FE baisse sensiblement, ce qui amènera peut-être à une prescription ultérieure d'un IEC.
- 1 personne entre dans le cadre d'une prescription par IEC, mais son âge avancé et l'équilibre somme toute précaire de cette personne polymédiquée justifient le non changement de thérapeutique.
- 1 personne, également candidate potentielle à la prescription d'un IEC selon les RPC, refuse tout changement de traitement.

Il ressort de ces données des informations comparables à celles fournies par l'étude EPICAL II-EMIC. En effet, les IEC restent dans l'ensemble sous-prescrits, et quand ils le sont, à des posologies inférieures aux doses préconisées. Ce n'est pas surprenant, compte tenu du fait que les patients souffrant de cardiopathies sont suivis par des cardiologues (aussi bien en ville qu'à l'hôpital). De plus, ces pathologies quelquefois lourdes entraînent souvent des hospitalisations, lors desquelles les protocoles hospitaliers sont appliqués...

Globalement, nous avons remarqué que les RPC concernant les posologies d'initiation étaient généralement mieux suivies que les posologies cibles, que souvent les médecins semblent avoir du mal à atteindre. Par ailleurs, lors de l'apparition

d'effets secondaires – dont le plus fréquent est la toux –, la conduite à tenir vis-à-vis du maintien ou d'une tentative de réintroduction de l'IEC (le même ou un autre) est dans l'ensemble conforme aux RPC. Comme nous l'avons indiqué précédemment, le faible nombre de cas étudiés ne permet aucunement de tirer une conclusion statistiquement satisfaisante.

Conclusion.

Le système rénine angiotensine joue un rôle physiopathologique essentiel dans l'insuffisance cardiaque. Il est également impliqué dans l'installation de la dysfonction ventriculaire, dans les cardiopathies ischémiques ou hypertensives et dans leur aggravation progressive jusqu'à l'insuffisance cardiaque clinique. Toutes ces raisons ont donc conduit naturellement à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le traitement de ces cardiopathies et de leur évolution ultime : l'insuffisance cardiaque.

L'amélioration des connaissances dans les mécanismes de l'insuffisance cardiaque s'est accompagnée en l'espace d'une décennie de progrès thérapeutiques significatifs. Pour autant, l'insuffisance cardiaque reste une maladie grave, encore grevée d'une lourde morbi-mortalité, ce qui justifie que d'autres pistes thérapeutiques soient actuellement explorées. Ces pistes restent dans le domaine neurohormonal avec en premier lieu les médicaments qui tendent à augmenter les peptides natriurétiques, les médicaments bloquant la voie de l'endothéline et les médicaments, qui interagissent avec les cytokines.

Plus près de nous, les bêta-bloquants sont désormais utilisés dans l'insuffisance cardiaque et une AMM a été octroyée dans cette indication pour le Bisoprolol (CARDENSIEL®). Les anti-angiotensines de la classe des *Sartans* font également preuve d'efficacité, et l'arsenal thérapeutique ne cesse de croître. Mais les IEC conservent une place de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dont ils constituent une des pierres angulaires avec les bêta-bloquants et les diurétiques.

En effet, les IEC ont fait preuve de leur efficacité à tous les stades de la maladie, de l'insuffisance cardiaque asymptomatique ou légère jusqu'au stade IV de la NYHA. Ils sont également utilisés de manière préventive, dans les 15 jours suivant un infarctus du myocarde (avec les bêta-bloquants) et dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Néanmoins, si les IEC sont couramment et judicieusement utilisés dans le cas d'hypertension artérielle, il n'en est malheureusement pas toujours de même dans le

cas de l'insuffisance cardiaque. En effet, dans ce cas, les IEC restent souvent sous-prescrits (en terme de fréquence mais aussi de posologie).

Les raisons en sont diverses : poly-médication des patients ? Equilibre des traitements en cours ? Timidité des prescripteurs vis-à-vis des doses élevées à atteindre ? Méconnaissance des recommandations ? Toutefois, compte tenu de l'intérêt thérapeutique des IEC dans l'insuffisance cardiaque et en dehors de toute contre-indication avérée, les IEC devraient être utilisés systématiquement, avec des doses à augmenter tant que l'IEC est cliniquement et biologiquement toléré jusqu'à atteindre la posologie cible.

Les nouvelles classes thérapeutiques (*Sartans*, *bêta-bloquants*) ouvrent cependant d'autres voies intéressantes si leur efficacité dans le traitement des cardiopathies hypertrophiques est avérée. En effet, les effets secondaires des IEC, et notamment la toux, constituent une des raisons majeures de la non observance du traitement, et ces médicaments permettraient de s'en affranchir. Mais quelle que soit l'option thérapeutique choisie, la gravité de l'insuffisance cardiaque impose un suivi régulier et une écoute de l'ensemble des professionnels de santé, afin de pouvoir adapter un traitement dans le cas où celui-ci deviendrait mal supporté.

Bibliographie.

BIBLIOGRAPHIE

- AMERICAN HEART ASSOCIATION. *1998 Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas TX. American Heart Association, 1997-1998.
- KANNEL WB, PINSKY J. *Trends in cardiac failure - Incidence and causes over three decades in the Framingham study* [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17 (suppl A) : 87A.
- MASSIE BM, SHAH NB. *Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure : rationale for preventive strategies and comprehensive disease management*. *Am Heart J* 1997 ; 133 : 703-712.
- Mc FATE SMITH W. *Epidemiology of congestive heart failure*. *Am J Cardiol* 1985 ; 55 (suppl A) : 3-8A.
- AWAN NA, EVENSON MK, NEEDHAM KE, WIN A, MASON DT. *Efficacy of oral angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril therapy in severe chronic normotensive congestive heart failure*. *Am Heart J* 1981 ; 101 : 22-31.
- CLARKE KW, GRAY D, HAMPTON JR. *Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure*. *Br Heart J*. 1994 ; 71 : 584-587.
- PHILBIN EF. *Factors determining ACE inhibitor underutilization in heart failure in a community setting*. *Clin Cardiol*. 1998 ; 21 : 103-8.
- AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, AMERICAN HEART ASSOCIATION. *Task force on a practice guidelines, committee on evaluation and management of heart failure. Guidelines for the evaluation and management of heart failure*. *J Am Coll Cardiol*. 1995 ; 26 : 1376-1398.
- ADAMS KF Jr., ELLIS ML, WILLIAMSON KM, PATTERSON JH. *The AHCPR clinical practice guideline for heart failure revisited*. *Ann Pharmacother*. 1997 ; 31 : 1197-1204.
- ZANNAD F, BRIANCON S, JUILLIERE Y, et al. *Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure : the EPICAL study*. *J Am Coll Cardiol*. 1999 ; 33- : 734-42.
- BENETOS A, SANTONI JP, SAFAR ME. *Vascular effects of intravenous infusion of angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril*. *J Hypertens* 1990 ; 8 : 819-26.
- ASMAR RG, PANNIER BM, SANTONI JP, SAFAR ME. *Angiotensin converting enzyme inhibition decrease systolic blood pressure more than diastolic pressure as shown by ambulatory blood pressure monitoring*. *J Hypertens* 1988 ; 6 (suppl 3) : S79-81.
- TUNSTALL-PEDOE H, KUULASMAA K, MAHONEN M, TOLONEN H, RUOKOKOSKO E, AMOUYEL P. *Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality : 10-year results. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. *Lancet* 1999, -353 : 1547-57.
- HO KK, ANDERSON KM, KANNEL WB, GROSSMAN W, LEVY D. *Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects*. *Circulation* 1993 ; -88 : 107-15.
- MCDONAGH TA, ROBB SD, MURDOCH DR et al. *Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction*. *Lancet* 1998, -351 : 9-13.
- REDFIELD MM, GERSH BJ, BAILEY KR, BALLARD DJ, RODEHEFFER RJ. *Natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy : effect of referral bias and secular trend*. *J A Coll Cardiol* 1993, -22 : 1921-6.
- CIBIS II Investigators and Committees. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II) : a randomized trial*. *Lancet* 1999, -353 : 9-13.
- TEERLINK JR, GOLDBABER SZ, PFEFFER MA. *An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure*. *A Heart J* 1991 ; 121 : 1852-3.
- The CONSENSUS Trial Study Group. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1429-35.

- STEVENSON VVG, STEVENSON LW, MIDDLEKAUFF HR et al. *Improving survival for patients with advanced heart failure : a study of 737 consecutive patients.* J A C off Cardiol 1995 ; 26- : 1417-23.
- RION MW, FREEDLAND KE. *Effects of DRGs on three-month readmission rate of patients with congestive heart failure.* Am J Public Health 1988 ; 78 ; 680-682.
- O'CONNEL JB, BRISLOW MR. *Economic impact of heart failure in the United States : time for a different approach.* J Heart Lung Transplant 1994 ; 13 ; S107-S112.
- COHEN-SOLAL A, DELAHAYE F, DESNOS M, EMERIAU JP, HANANIA G. *Who are the patients hospitalized for heart failure in France today ?* For the Working Group on Heart Failure of the French Society of Cardiology, - the French Society of Gerontology (with a Servier Grant). Clichy, France, Vienna, Austria - August, 22-26, 1998-1 Abstract : 1445.
- HO KK, PINSKY JL, KANNEL WB, LEVY D. *The Epidemiology of heart failure : the Framingham Study.* J A Coll Cardiol 1993 22 (suppl A)-. 6A-13A.
- SESI. *Enquête du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Enquête sur les établissements de court séjour.* La documentation Française 1992.
- KOURILSY O. *L'insuffisance rénale chez l'insuffisant cardiaque traité par IEC : prévention et traitement.* Cardinale 1997 ; 9 : 12-5.
- ZELLIS R, NELLIS SH, LONGHURST J, LEE G, MASON DT. *Abnormalities in the regional circulation accompanying congestive heart failure.* Prog Cardiovasc Dis 1975 ; 18 : 181-99.
- ROULEAU JL, JUNEAU CD, DE CHAMPLAIN J. *The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure.* Cardiovascular Drugs and Therapy 1989-, 3 : 883-90.
- RIEGGER GA, LIEBAU G, HOLZSCHUH M, WITKOWSKI D, STEILNER H, KOCHSIEK K. *Role of the renin-angiotensin system in the development of congestive heart failure in the dog as assessed by chronic converting-enzyme blockade.* Am J Cardiol 1984 ; 53 : 614-8.
- COHN JN, RECTOR TS. *Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality.* Am J Cardiol 1988 ; 62 : 2530A.
- COHN JN, LEVINE B, OLIVARI MT et al. *Plasma norepinephrin as a guide to prognosis in patients with congestive heart failure.* N Eng J Med 1984 ; 311 : 819-23.
- The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ejection fraction and congestive heart failure.* N Engl J Med 1991 ; 325- : 293-302.
- GOLDSMITH SR, FRANCIS GS, COWLEY AW JR, LEVINE TB, COHN JN. *Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol 1983 ; 1 : 1385-90.
- GRENIER O, KOMAIDA M, MAISTRE G, CARAYON A, LANDAULT G, LEGRAND JC, et al. *Endothelin plasma concentration is increased in chronic congestive heart failure [Abstract].* Circulation 1990 ; 82 (suppl 111) : 111-381.
- SUTSCH G, BERTEL O, KIOWSKI W. *Acute and short-term effects of the non-peptide endothelin-1 receptor antagonist Bosentan in humans.* Cardiovasc Drugs Ther 1997 ; 10 : 717-25.
- HARRIS P. *Congestive heart failure : central role of the arterial blood pressure.* Br Heart J 1987 ; 58 : 190-203.
- ROULEAU JL, KORTAS C, BICHET D. *Neurohumoral and hemodynamic changes in congestive heart failure : lack of correlation and evidence of compensatory mechanisms.* Am Heart J 1988 ; 116 : 746-57.
- BENEDICT CR, JOHNSTONE DE, BOURASSA MG, BITTNER V, BLACKBURN G, GREENBERG B, et al. *Relationship between neurohormonal activation, severity of left ventricular dysfunction (LVD and clinical status [Abstract].* J Am Coll Cardiol 1991 ; 17(suppl A) : 21A.
- ROULEAU JL, DAGENAIS GR, PACKER M, SUSSEX B, ARNOLD JM, SESTIER F, et al. *Selective activation of neurohormonal systems in post-infarction left ventricular dysfunction [Abstract].* J Am Coll Cardiol 1991 ; 17(suppl A) : 21A.

- DZAU VJ, PACKER M, LILLY LS, SWARTZ SL, HOLLENBERG NK, WILLIAMS GH. *Prostaglandin in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia.* N Engl J Med 1984 ; 310 : 34752.
- HIRSCH AT, DZAU VJ, CREAGER MA. *Baroreceptor function in congestive heart failure : effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance.* Circulation 1987 ; 75 (suppl IV) : IV-36-48.
- CODY R. *Sodium and water retention in congestive heart failure - the pivotal role of the kidney.* Am J Hypertens 1988 ; 1(suppl) : 395-401S.
- BROWN J, DAVIES DL, JOHNSON VW, LEVER AF, ROBERTSON JS. *Renin relationships in congestive cardiac failure, treated and untreated.* Am Heart J 1970 ; 80 : 329-42.
- WATKINS L, BURTON JA, HABER E, CANT JR, SMITH FW, BARGER AC. *The renin-angiotensin system in congestive heart failure in conscious dogs.* J Clin Invest 1975 ; 57 : 1606-12.
- ARNAL JF, CUDEK P, PLOUIN PF, GUYENNE TT, MICHEL JB, CORVOL P. *Low angiotensinogen levels are related to the severity and liver dysfunction in congestive heart failure. Implications for renin measurements.* Am j Med 1991 ; 90 : 17-22.
- MC ALPINE HM, MORTON JJ, LICKIE B, DARGIE HJ. *Hemodynamic effects of captopril in acute left ventricular failure complicating myocardial infarction.* J Cardiovasc Pharmacol 1987 ; 9(suppl 2) : S25-30.
- PACKER M. *Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure.* Circulation 1988 ; 77 : 721-30.
- EL AMRANI AI K. *Dual effect of angiotensin II and load on intrinsic myocardial contractility.* Heart Failure 1991 ; 7 : 97-103.
- SCHOMISCH MORAVEC C, SCHLUCHTER MD, PARANANDI L, CZERKA B, STEWART RW, ROSENKRANZ E, et al. *Inotropic effects of angiotensin II on human cardiac muscle in vitro.* Circulation 1990 ; 82 : 1973-84.
- MICHEL JB, ARNAL JF, COHEN-SOLAL A, DENOLLE T, DROUIN P. *Médecine cardiovasculaire du système rénine angiotensine.* Pradel, Paris, 1992 ; 1 : 284-285.
- ANTONACCIO MJ, KERWIN L. *Pre-and post functional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR.* Hypertension 1981 ; 3 (suppl 1) : 5462.
- FLAPAN AD, NOLAN J, NIELSON JM, EWING DJ. *Captopril therapy increases parasympathetic activity in patients with congestive cardiac failure [Abstract].* Circulation 1990 ; 82 (suppl 111) : 111-382.
- BINKLEY PF, NUNZIATA E, HAAS GJ, CODY RJ. *Sustained augmentation of parasympathetic tone with chronic angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure [Abstract].* j Am Coll Cardiol 1991 ; 17 (suppl A) : 22A.
- AGOSTINI D, MERLET P, DUBOIS-RANDE JL, ATLAN G, BOURGUIGNON M, SYROTA A, et al. *Improvement of cardiac uptake I function induced by captopril in mild heart failure [Abstract].* Circulation 1990 ; 82 (suppl III) : 111-382.
- NISHIMURA H, KUBO S, UEYAMA M, KUBOTA J, KAWAMURA K. *Peripheral hemodynamic effects of captopril in patients with congestive heart failure.* Am Heart J 1989 ; 117 : 100-5.
- HIRAKATA H, FOUAD-IRARAZI FM, BUMPUS FM, KHOSLA M, HEALY B, HUSAIN A, et al. *Angiotensin and the failing heart. Enhanced positive inotropic response to angiotensin I in cardiomyopathic hamster heart in the presence of captopril.* Circ Res 1990 ; 66 : 891-9.
- URATA H, HEALY B, STEWART RV, BUMPUS FM, HUSAIN A. *Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts.* Circ Res 1990 ; 66 : 883-90.
- SWEDBERG K, ENEROTH P, KJEKSHUS J, WILHELMSEN L, for the CONSENSUS Trial Study Group. *Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive chronic heart failure and their relation to mortality.* Circulation 1990 ; 82 : 1730-6.

- DZAU VJ, SWARTZ SL, CREAGER MA. *The role of prostaglandins in the pathophysiology and therapy of congestive heart failure.* Heart Failure 1986 ; 2 : 6-13.
- DZAU VI, SWARTZ SL. *Dissociation of the prostaglandin and renin angiotensin systems during captopril therapy for chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease.* Am J Cardiol 1987 ; 60 : 1101-5.
- GOTTLIEB SS, WEIR MR. *Renal effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure.* Am j Cardiol 1990 ; 66 : 14-21D.
- RAYA TE, LEE RW, WESTHOFF T, Goldman S. *Captopril restores responsiveness to atrial natriuretic peptide in rats with heart failure.* Circulation 1989 ; 80 : 1886-92.
- DECK C, GABALLA M, RAYA T, Goldman S. *Baroreceptor function in rats with heart failure : effects of captopril [Abstract].* j Am Coll Cardiol 1991 ; 17 (suppl A) : 177A.
- UNVERTERTH DV, MAGORIEN RD, LEWIS RP, LEIER CV. *The role of subendocardial ischemia in perpetuating myocardial failure in patients with non-ischemic congestive cardiomyopathy [Editorial].* Am Heart J 1983 ; 105 : 176-9.
- THUILLEZ C, RICHARD C, LOUESLATI H, AUZEPY P, GIUDICELLI JF. *Systemic and regional hemodynamic effects of perindopril in congestive heart failure.* J Cardiovasc Pharmacol 1990 ; 15 : 527-35.
- HATHAWAY DR, MARCH KL. *Molecular cardiology : new avenues for the diagnosis and treatment of cardiovascular disease.* J Am Coll Cardiol 1989 ; 13 : 265-82.
- CLOZEL JP, KUHN H, HEFTI F. *Decreases of vascular hypertrophy in four different types of arteries in spontaneous hypertensive rats.* Am j Med 1989 ; 87 (suppl 6B) : 92-6S.
- MAISEL AS, PHILLIPS C, MICHEL MC, ZIEGLER MG, Carter SM. *Regulation of cardiac β -adrenergic receptors by captopril. Implications for congestive heart failure.* Circulation 1989 ; 80 : 669-75.
- GILBERT EM, SANDOVAL A, LARRABEE P, RENLUND DG, O'CONNELL JB, BRISTOW MR. *Effects of lisinopril on cardiac adrenergic drive and myocardial P receptor density in heart failure [Abstract].* Circulation 1988 ; 78 (suppl 111) : 111-2298.
- MICHEL JB, SALZMANN JL. *Blood pressure rather than humoral factors regulate arterial wall trophicity in rats with an aortocaval fistula.* J Hypertens 1989 ; 7 (suppl 6) : S124-5.
- HORN EM, CORWIN SJ, STEINBERG SF, CHOW YK, NEUBERG GW, CANNON PJ, et al. *Reduced lymphocyte stimulatory guanine nucleotide regulatory protein and β -adrenergic receptors in congestive heart failure and reversal with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy.* Circulation 1988 ; 78 : 1373-9.
- PACKER M, YUSHAK M, MEDINA N. *Relation between serum concentration and the hemodynamic and clinical responses to converting enzyme inhibition with captopril in severe heart failure.* J Am Coll Cardiol 1984 ; 3 : 103S43.
- DREXLER H, BANHARDT U, MEINERTZ T, WOLLSCHLAGGER H, LEHMANN M, JUST H. *Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. A double-blind placebo-controlled trial.* Circulation 1989 ; 79 : 491-502.
- KOAJDA M, EUGENE M, EVANS J, LECOSSIER D, GROSGOGEAT Y. *Traitement prolongé de l'insuffisance cardiaque sévère par le captopril.* Nouv Presse Med 1981 ; 10 : 1587-90.
- FRANCIOSA JA, WILEN MM, JOREDAN RA. *Effects of enalapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor in a controlled trial in heart failure.* J Am Coll Cardiol 1985 ; 5 : 101-7.
- ANGUENOT R, BASSAND JP, SSHIELE F, JACOULET P, ROCHE C, MAURAT JP. *Circulatory and hormonal effects of perindopril in refractory heart failure [Abstract].* Cardiovascular Drugs and Therapy 1987 ; 1 : 211.
- STONE CK, URETSKY BF, LINNEMETER TJ, SHAH PK, AMIN DK, SNAPINN SM. *Hemodynamic effects of lisinopril after long-term administration in congestive heart failure.* Am j Cardiol 1989 ; 63 : 567-70.

- CROZIER JG, IKRAM H, NICHOLLS MG, JANS S. *Global and regional hemodynamic effects of ramipril in congestive heart failure*. J Cardiovasc Pharmacol 1989 ; 14 : 688-93.
- ROUSSEAU MF, GURNE O, VAN EYLL C, BENEDICT CR, POULEUR H. *Effects of benazeprilat on left ventricular systolic and diastolic function and neurohumoral status in patients with ischemic heart disease*. Circulation 1990 ; 81 (suppl 111) : 111-123-9.
- OHNO M, MATSUZAKI M, MATSUDA Y, YANO M, KUSUKAWA R. *Effect of captopril on aortic impedance and ejection sequence in chronic heart failure [Abstract]*. Circulation 1988 ; 78 (suppl 11) : 11-617.
- SMISETH OA, RISOE C, ROOTWELT K, HALL C, AMLIE JP. *Captopril causes splanchnic blood pooling during heart failure [Abstract]*. Eur Heart j 1988 ; 9 (suppl 1) : 175.
- PACKER M, MEDINA N, YUSHAK M. *Efficacy of captopril in low-renin congestive heart failure : importance of sustained reactive hyper-reninemia in distinguishing responders from non-responders*. Am J Cardiol 1984 ; 54 : 7717.
- DICKSTEIN K. *Hemodynamic, hormonal and pharmacokinetic aspects of treatment with lisinopril in congestive heart failure*. J Cardiovasc Pharmacol 1987 ; 9 (suppl 3) : 575-81.
- BAUR LHB, SCHIPPERHEYN JJ, BAN J, VAN DER LAARSE A, BUIS B, VAN DER WALL EE, et al. *Influence of angiotensin converting enzyme inhibition on pump function and cardiac contractility in patients with chronic congestive heart failure*. Br Heart J 1991 ; 65 : 137-42.
- PAULSON OB, JARDEN JO, GODTFREDSSEN J, VORSTRUP S. *Cerebral blood flow in patients with congestive heart failure treated with captopril*. Am J Med 1984 ; 76 (suppl 5B) : 91-5.
- MAGRINI F, SHIMIZU M, ROBERTS N, FOUAD FM, TARAZI RC, ZANCHETTI A. *Converting enzyme inhibition and coronary blood flow*. Circulation 1987-175 (suppl 1) : 1-168-74.
- REMME WJ, KRAUSS XH, STORM CJ, KRUYSSSEN HACM. *Rationale and usefulness of angiotensin converting enzyme inhibition in ischemic heart disease*. Current Opinion in Cardiology 1989 ; 4 (suppl 2) : S29-35.
- CLELAND JGF, GILLEN G, DARGIE HJ. *The effects of furosemide and angiotensin converting enzyme inhibitors and their combination on cardiac and renal hemodynamics in heart failure*. Eur Heart J 1988 ; 9 : 132-41.
- PACKER M, LEE WH, MEDINA N, YUSHAK M. *Identification of patients with heart failure at risk of potassium retention during converting-enzyme inhibition [Abstract]*. Circulation 1987 ; 76 (suppl IV) : IV-273.
- RIEGGER GA, KOCHSIEK K. *Vasopressin, renin and norepinephrine levels before and after captopril administration in patients with congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1986 ; 58 : 300-3.
- DREXLER H, DEPENBUSCH JW, TRUOG AG, ZELIS R, FLAIM SF. *Acute regional vascular effects of intravenous captopril in a rat model of myocardial infarction and failure*. J Pharmacol Exp Ther 1987 ; 241 : 13-20.
- THUILLEZ C, RICHARD C, LOUESLATI H, AUZEPY P, GIUDICELLI JF. *Systemic and regional hemodynamic effects of perindopril in congestive heart failure*. J Cardiovasc Pharmacol 1990 ; 15 : 527-35.
- WILSON JR, FERRARO N. *Effects of the renin-angiotensin system on limb circulation and metabolism during exercise in patients with heart failure*. J Am Coll Cardiol 1985 ; 6 : 556-63.
- ROULEAU JL, CHATTERJEE K, BENGE W, PARMLEY WW, HIRAMATSU B. *Alterations in left ventricular function and coronary hemodynamics with captopril, hydralazine and prazosin in chronic ischemic heart failure : a comparative study*. Circulation 1982 ; 65 : 671-8.
- DALY P, METTAUER B, ROULEAU JL, COUSINEAU D, BURGESS JH. *Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril : potential anti-anginal effect*. Circulation 1985 ; 71 : 317-25.
- DE GRAEFF PA, DE LEEUW MJ, VAN GILST WH, WESSELING H. *Anti-anginal effects of captopril during chronic nitrate treatment [Abstract]*. Circulation 1989 ; 80 (suppl 11) : 11-214.

KLEIN WW, KHURMI NS, EBER B, DUSLEAG J. *Effects of benazepril and metoprolol oros alone and in combination on myocardial ischemia in patients with chronic stable angina.* J Am Coll Cardiol 1990 ; 16 : 948-56.

ABRAMS J. *Is there a role for angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of chronic myocardial ischemia ? [Editorial].* J Am Coll Cardiol 1990 ; 16 : 957-8.

IKRAM H, LOW CJS, SHIRLAW T, KHURMI NS, HORQBURGH R, CROZIER IG. *Anti-anginal efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and calcium channel blockade and their combination in chronic stable angina [Abstract].* J Am Coll Cardiol 1991 ; 17 (suppl A) : 188A.

VAN GILST WH, WINJGAARDEN JV, SSHOLTENS E, DE GRAEFF PA, DE LANGEN CDJ, WESSELING H. *Captopril-induced increase in coronary flow : an SH-dependent effect on arachidonic acid metabolism?* J Cardiovasc Pharmacol 1987 ; 9 (suppl 2) : S31-6.

KATZ RJ, LEVY WS, BUFF L, WESSERMAN AG. *Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors.* Circulation 1991 ; 83 : 1271-7.

PFEFFER MA, PFEFFER JM, STEINBERG C, FINN P. *Survival after an experimental myocardial infarction : beneficial effects of long-term therapy with captopril.* Circulation 1985 ; 72 : 406-12.

SHARPE N, MURPHY J, SMITH H, HANNAN S. *Preventive treatment of asymptomatic left ventricular dysfunction following myocardial infarction.* Eur Heart j 1990 ; II (suppl 13) : 147-56.

OLDROYD KG, PYE M, RAY SG, CHRISTIE J, FORD I, COBBE SM, et al. *Effects of early captopril administration on infarct expansion, left ventricular remodeling and exercise capacity after acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1991 ; 68 : 713-8.

SHARPE N, SMITH H, MURPHY J, GREAVES S, HART H, GAMBLE G. *Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition.* Lancet 1991 ; 337 : 872-6.

JUGDUTT BI, MICHOROWSKI BL, O'KELLY BF. *Pharmacologic modification of left ventricular remodeling during healing after myocardial infarction in the dog [Abstract].* J Am Coll Cardiol 1988 ; 11 (suppl A) : 252A.

SWEDBERG K. *Présentation des résultats de l'étude CONSENSUS II 20/8/91.*

DICKSTEIN K, BARVIK S, AARSLAND T. *Effect of long-term enalapril therapy on cardiopulmonary exercise performance after myocardial infarction.* Circulation 1991 ; 83 : 1895-904.

KLEBER FX. *Einfluss von Captopril auf die Lebenserwartung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.* Herz 1987 ; 12 (suppl 1) : 38-45.

The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. *Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild-to-moderate heart failure.* JAMA 1988 ; 259 : 539-44.

PACKER M, MEDINA N, YUSHAK M, MELLER J. *Hemodynamic patterns of response during long-term captopril therapy for severe chronic heart failure.* Circulation 1983 ; 63 : 803-12.

LEE WH, PACKER M. *Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure.* Circulation 1986 ; 73 : 257-67.

Captopril Multicenter Research Group. *A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol 1983 ; 2 : 755-63.

Enalapril Congestive Heart Failure Investigators. *Long-term effects of enalapril in patients with congestive heart failure : a multicenter, placebo-controlled trial.* Heart Failure 1987 ; 3 : 102-6.

BRILLA CG, PICK R, TAN LB, JANICKI JS, WEBER KT. *Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension.* Circ Res 1990 ; 67 : 1355-64.

SWEDBERG K, KJEKSHUS J, for the CONSENSUS Trial Study Group. *Long term survival in severe heart failure during enalapril therapy [Abstract].* J Am Coll Cardiol 1990 ; 15 (suppl A) : 149A.

POULEUR H. *Communication orale à la Société Européenne de Cardiologie.* Amsterdam 1991.

- RIEGGER GAJ. *Results of long-term therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril in patients with congestive heart failure [Abstract]*. Circulation 1987 ; 76 (suppl IV) : IV-178.
- COHN JN, JOHNSON G, ZIESCHE S, COBB F, FRANCIS G, TRISTANI F, et al. *A comparison of enalapril with hydralazine isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure*. N Engl J Med 1991 ; 325 : 303-10.
- PACKER M, LEE WH, KESSLER PD, MEDINA N, YUSHAK M, GOTTLIEB SS. *Identification of hyponatremia as a risk factor for the development of functional renal insufficiency during converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure [Abstract]*. J Am Coll Cardiol 1987 ; 10 : 837-44.
- GILES TD. For the Lisinopril Heart Failure Group. *Lisinopril treatment of congestive heart failure. Results of a placebo-controlled trial [Abstract]*. Circulation 1990 ; 82 (suppl 111) : 111-323.
- ISRAEL ZH, HALL WD. *Cough and angioneurone edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy : a review of the litteratur and pathophysiology*. Am. Intern. Med. 1992 ; 117 : 234-242.
- MOORMAN JR, KIRSCH GE, LACERDA AE, BROWN AM. *Angiotensin II modulates cardiac Na⁺ channels in neonatal rat*. Circ Res 1989-165 : 1804-9.
- GATTIS WA, LARSEN RM, HASSELBLAD V et al. *Is optimal ACE-inhibitors dosing neglected in elderly patients with heart failure ?* Am Heart J 1998 ; 136 : 43-48.
- JACKSON G. *The ATLAS Study : high dose lisinopril is superior to low dose in heart failure*. Int J Clin Pract 1998 ; 52 : 139.
- CLARKE KW, GRAY D, HAMPTON JR. *Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure*. Br Heart J 1994 ; 71 : 584-587
- PHILBIN EF. *Factors determining ACE inhibitor underutilization in heart failure in a community setting*. Clin Cardiol 1998 ; 21 : 103-8

Références spécifiques à la formulation des Recommandations de pratique clinique

Le diagnostique et le traitement de l'insuffisance cardiaque. Société Canadienne de Cardiologie, 1994

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, AMERICA HEART ASSOCIATION. *Task force on a practice guidelines, committee on evaluation an management of heart failure. Guidelines for the evaluation and management of heart failure*. J Am Coll Cardiol. 1995 ; 26 : 1376-1398.



KLEBER F.X., WENSEL R. *Current guidelines for the treatment of congestive heart failure*, 1996

ADAMS KF Jr., ELLIS ML, WILLIAMSON KM, PATTERSON JH. *The AHCP clinical practice guideline for heart failure revisited*. Ann Pharmacother. 1997 ; 31 : 1197-1204.

Guidelines on treatment of heart failure. European Society of Cardiology, 1997.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présenté par : Gérald TROGNON</p> <p>Sujet : Optimisation de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.</p> <p>Jury :</p> <p>Président : Professeur Alain ASTIER</p> <p>Juges : Docteur Nathalie THILLY Docteur Jean-Luc WEBER Docteur Claude PASQUINI</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 18/5/01</p> <p align="center">Le président du Jury,</p> 
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 18/5/01</p> <p align="center">Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,</p>  <p align="center">Chantal EINANCE</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 20 mai 2001</p> <p align="center">Le Président de l'Université Poincaré – Nancy I</p> 

N° d'identification : FH Nancy 01 n°33

L'optimisation de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Thèse soutenue le : **12 juin 2001**

Par : **Gérald TROGNON**

RESUME :

L'insuffisance cardiaque est actuellement un problème majeur de santé publique. 400 à 700 000 nouveaux cas sont recensés chaque année et le phénomène s'accroît avec l'allongement de la durée de vie. Le coût pour la société est très élevé au vu du nombre important d'hospitalisations induites. De plus, la mortalité est importante : jusqu'à 50 % à six mois dans les cas les plus sévères.

Depuis les années 80, le rôle joué par les systèmes neurohormonaux, notamment le système rénine-angiotensine-aldostérone a été mieux apprécié dans le développement de l'insuffisance cardiaque. En conséquence, de nouvelles classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ont pu voir le jour.

Les IEC ont très vite été propulsés au premier rang des traitements de l'insuffisance cardiaque, au point qu'ils doivent être proposés aujourd'hui chez la majorité des patients. En effet, les résultats obtenus avec les IEC dans des toutes les formes de gravité ont fait de cette classe thérapeutique la plus importante dans le traitement de cette maladie.

Malgré toutes les recommandations, études et conférences de consensus, les IEC restent couramment sous-prescrits. Ce phénomène à l'échelle des grands pays industrialisés a été confirmé de 1994 à 1999 en Lorraine par l'étude EPICAL. Dans ce contexte, une démarche d'amélioration de la qualité des soins, visant à optimiser la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC, a été mise en œuvre en 1998 dans des services de cardiologie ayant participé au projet EPICAL. Cette démarche a permis l'élaboration d'un certain nombre de recommandations de pratique clinique.

Ce travail présente tout d'abord l'étiologie et la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. Dans un second temps, il décrit l'importance du système rénine-angiotensine-aldostérone dans cette pathologie et le rôle joué par les IEC. Enfin, les différentes recommandations de pratique clinique proposées dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque seront exposées. Cette dernière partie sera illustrée par des cas cliniques de médecine de ville.

MOTS CLES :

Insuffisance cardiaque, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, amélioration de la qualité, cardiologie

Directeur de Thèse	Intitulé du Laboratoire	Nature
M. le Professeur Alain ASTIER	Laboratoire de Pharmacie Clinique Faculté de Pharmacie de Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thèmes <input checked="" type="checkbox"/> ③, ⑥

Thèmes :
①-Sciences fondamentales
③-Médicament
⑤-Biologie

②-Hygiène/Environnement
④-Alimentation/Nutrition
⑥-Pratique professionnelle.